

# Latte e intolleranza al lattosio

# Il latte



La caratteristica cui i mammiferi devono il proprio nome è la capacità di nutrire i piccoli con una secrezione prodotta dalle ghiandole mammarie: IL LATTE

# La componente proteica del latte

(Mariani Costantini et al., 2006)

Caseine: 80%

Proteine del siero: 20%

## Caseine:

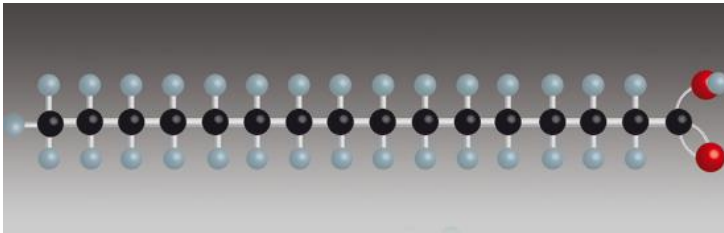
- ✓ residui fosforilati di serine responsabili della chelazione del calcio
- ✓ residui fosforilati di prolina responsabili della stabilità termica
- ✓ aggregate in micelle
- ✓ precipitano per acidificazione a pH 4,6 (prive di minerali)
- ✓ precipitano per azione enzimatica (ricche di minerali)

## Proteine del siero ( $\beta$ -lattoglobulina, $\alpha$ -lattoalbumina, sieroalbumina, immunoglobuline):

- ✓ prive di serine fosforilate
- ✓ numerosi ponti disolfuro
- ✓ termolabili
- ✓ qualità biologica superiore alle caseine (presenza di cisteine)

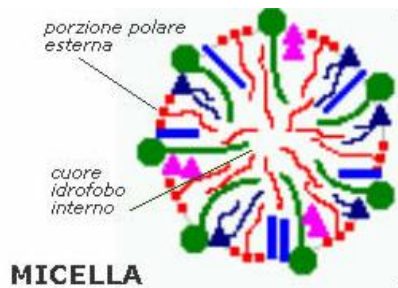
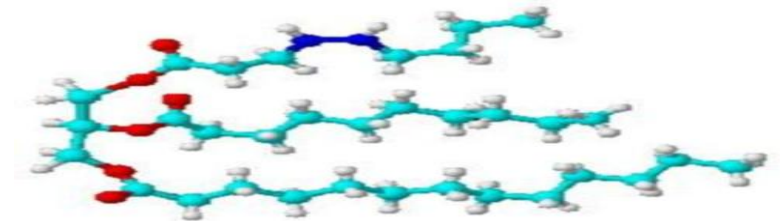
La componente non proteica è rappresentata da 200 composti tra cui: amminoacidi liberi, carnitina, amminozuccheri ed acidi nucleici

# La componente grassa del latte



25-30% dei lipidi totali è rappresentata dall' **acido palmitico**, infatti predominano gli acidi grassi saturi ed il rapporto saturi:monoinsaturi:polinsaturi è 1:0,5:0,06

70-80% dei lipidi è costituito da **triacilgliceroli**, che sono la frazione più ricca in energia

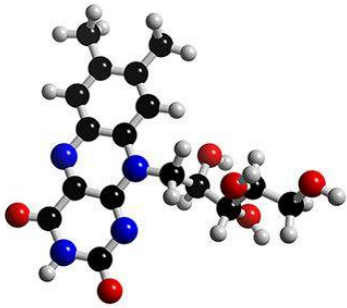


Gocce lipidiche e **micelle**, costituite da globuli di triacilglicerolo con doppio strato fosfolipidico, riflettono la luce e sono responsabili dell'opacità del latte

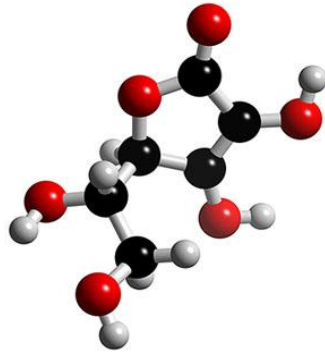
1-2% dei lipidi totali è rappresentato dai **fosfolipidi** e **colesterolo**, che si trovano nella membrana dei globuli di triacilglicerolo

# Le vitamine del latte

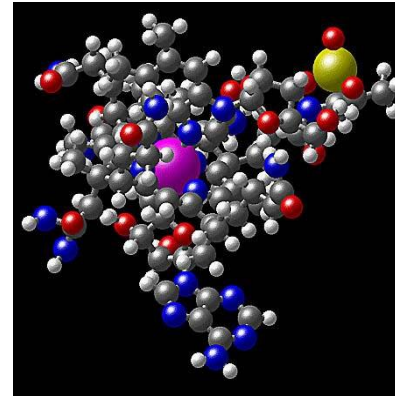
## Vitamine idrosolubili:



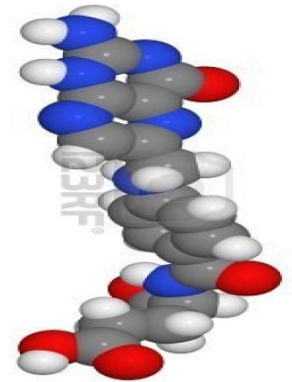
riboflavina



vitamina C

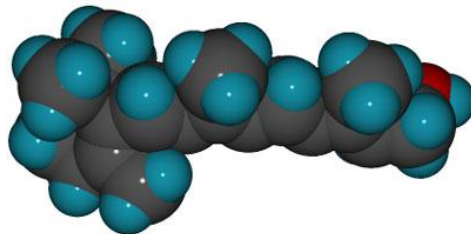


vitamina B12

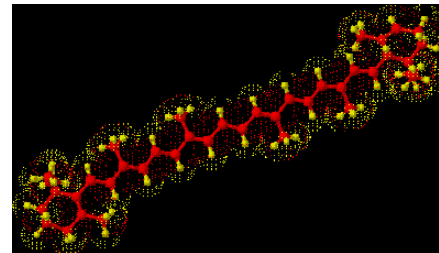


folati

## Vitamine liposolubili:



retinolo



carotene

# I sali minerali del latte

Il latte è la principale fonte di **calcio** che risulta altamente biodisponibile

Il **calcio**:

- ✓ componente essenziale di ossa e denti
- ✓ trasmissione degli impulsi nervosi
- ✓ contrazione muscolare
- ✓ secrezione e attivazione di ormoni



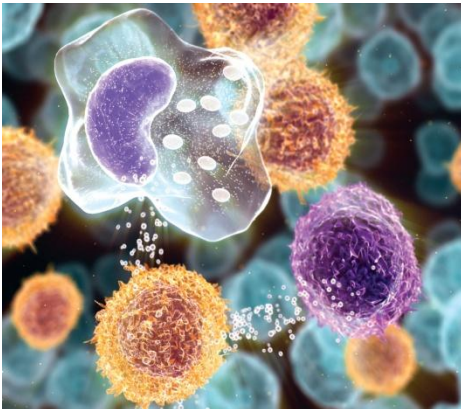
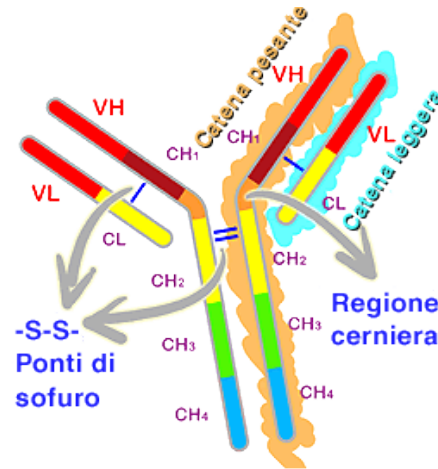
Discreto contenuto in **magnesio** e **fosforo**

Il **ferro** (0,1%) è scarsamente biodisponibile nel latte ed è legato alla lattoferrina ( $\text{Fe}^{3+}$ )

Il latte rappresenta una buona fonte di **zinco** e **selenio**

# Altri composti del latte

- ✓ Agenti antinfiammatori
- ✓ Immunoglobuline
- ✓ Antibatterici
- ✓ Antiossidanti
- ✓ Oligosaccaridi
- ✓ Citochine
- ✓ Ormoni
- ✓ Fattori di crescita



# Riassumendo

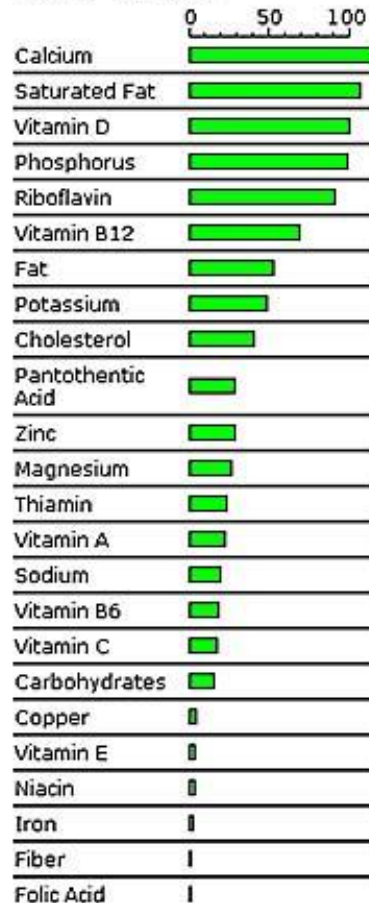
| Amount Per Serving |          |                       |
|--------------------|----------|-----------------------|
| Calories 634.9     |          | Calories from fat 308 |
| % Daily Value*     |          |                       |
| Total Fat          | 34.2g    | 53%                   |
| Saturated Fat      | 21.4g    | 107%                  |
| Cholesterol        | 124.2mg  | 41%                   |
| Sodium             | 474.9mg  | 20%                   |
| Potassium          | 1702.4mg | 49%                   |
| Total Carbohydrate | 49.2g    | 16%                   |
| Dietary Fiber      | 0g       | 0%                    |
| Sugars             | 49.2g    |                       |
| Protein            | 33.7g    |                       |
| Vitamin A          | 23%      | Vitamin C 18%         |
| Thiamin            | 24%      | Riboflavin 91%        |
| Niacin             | 4%       | Calcium 117%          |
| Iron               | 3%       | Vitamin D 100%        |
| Vitamin E          | 4%       | Vitamin B6 19%        |
| Folic Acid         | 0%       | Vitamin B12 69%       |
| Phosphorus         | 99%      | Magnesium 27%         |
| Zinc               | 29%      | Copper 5%             |
| Pantothenic Acid   | 29%      |                       |

\* Percent Daily Values are based on a 2,000 calorie diet. Your daily values may be higher or lower depending on your calorie needs.

\*\* Due to rounding, percentages may not total to 100%.

Source of nutrient information: USDA SR20

## Daily Values



Milk, dry, whole (1 cup)

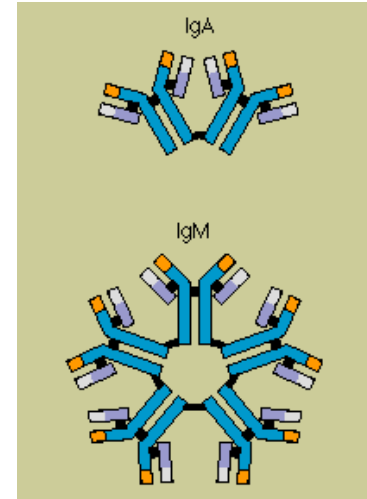
image generated using wootus.com

La presenza nel latte fermentato di particolari ceppi di lactobacilli è responsabile dell'aumento probiotico di questo prodotto

# Ghiandola mammaria e sistema immunitario

(Arienti, 2003)

Gli **anticorpi** (IgA, IgM) e gli acidi grassi a corta catena possono inibire la proliferazione batterica



Gli **oligosaccaridi** sono specifici per i recettori presenti su microrganismi patogeni

Le **citochine** ed altri fattori di crescita contribuiscono all'attivazione del sistema immunitario del lattante

La ghiandola mammaria è una parte integrante del sistema immunitario. Produce anticorpi contro i patogeni da cui la madre è, oppure è stata attaccata e che probabilmente il neonato incontrerà



# Trattamenti termici



✓ **Pastorizzazione:** 15-30 secondi a 72-85°C.  
Consente l'uccisione di tutta la flora batterica ma anche l'eliminazione di importanti nutrienti

✓ **Trattamenti UHT:** 1 secondo a 135-145°C.  
Consente l'eliminazione di ogni forma patogena e non patogena



✓ **Sterilizzazione:** 10-30 minuti a 116-120°C.  
Consente di eliminare totalmente i batteri

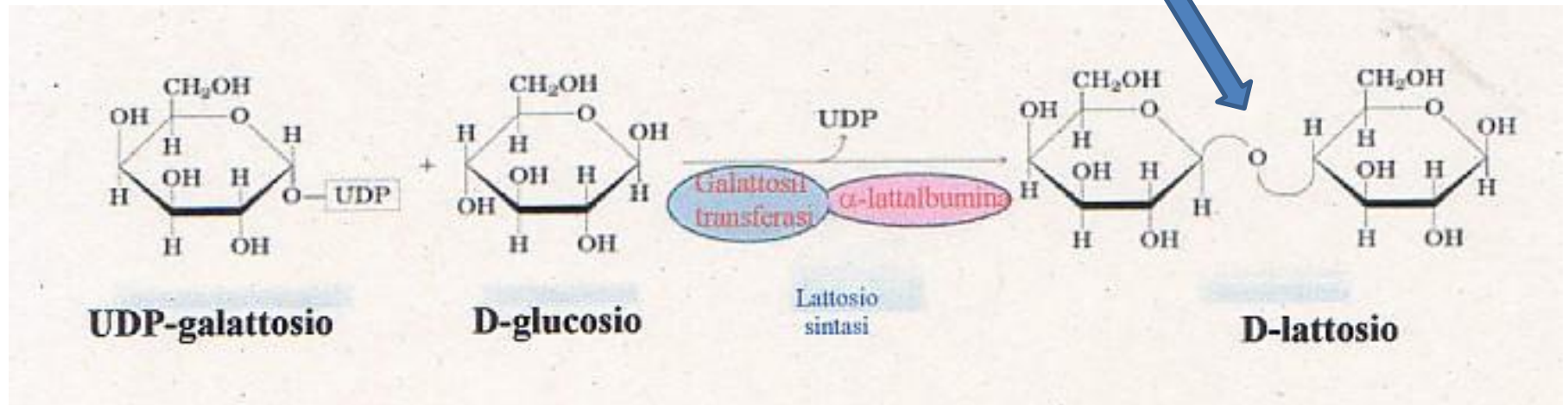
Conseguenze:

- ✓ perdita di lisina disponibile
- ✓ fenomeni di ossidazione
- ✓ perdita di vitamine
- ✓ isomerizzazione del lattosio a lattulosio
- ✓ perdita dell'attività enzimatica

# Il lattosio

(Voet et al., 2001)

Legame O-glicosidico



Il **lattosio** è il disaccaride più abbondante del latte costituito da **UDP-galattosio** e **D-glucosio**

# Assorbimento del lattosio

I disaccaridi sono idrolizzati da enzimi legati alla superficie esterna delle cellule dell'epitelio intestinale

Il glucosio ed il galattosio sono assorbiti a livello intestinale tramite cotrasporto con  $\text{Na}^+$  contro gradiente di concentrazione

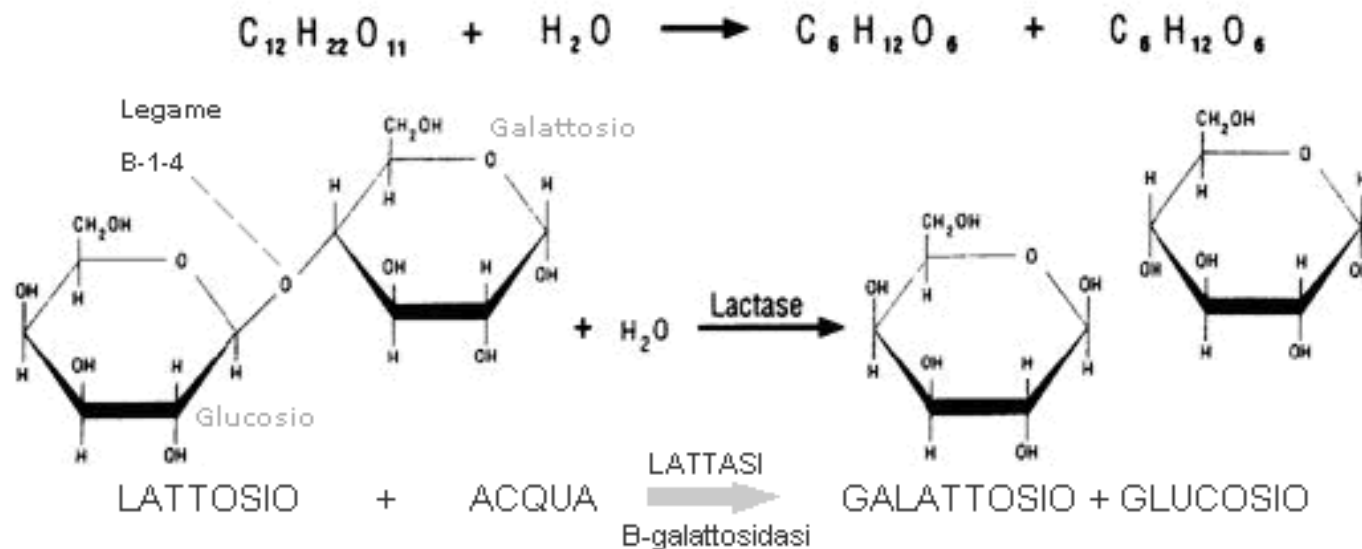


Rilascio degli zuccheri nel sangue dal lato basale dell'enterocita tramite diffusione

I due zuccheri giungono al fegato dove il galattosio è convertito in glucosio

# Idrolisi del lattosio

(Berg et al., 2008)



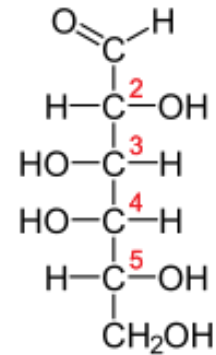
**$\beta$ -galattosidasi**: conosciuta anche come lattasi, idrolizza il lattosio

**Galattoside permeasi**: conosciuta anche come lattosio permeasi, trasporta il lattosio all'interno delle cellule

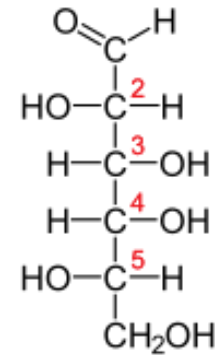
# Il galattosio

(Nelson et al., 2010)

Il galattosio è un costituente di polisaccaridi complessi, dei galattolipidi e di altri glicoconiugati di importanza strutturale e funzionale



D-Galactose



L-Galactose

Il galattosio viene convertito enzimaticamente in glucosio, che rappresenta la fonte energetica di numerosi tessuti

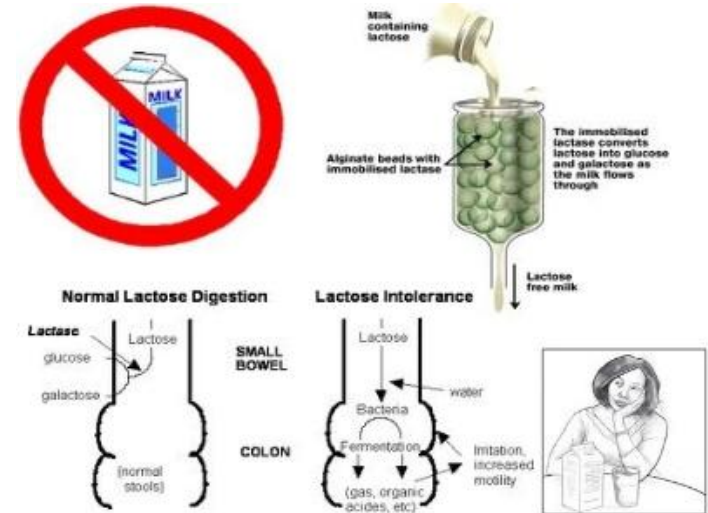
Il lattosio rappresenta la fonte principale di galattosio per la maggior parte degli essere umani. Tuttavia il galattosio si può trovare in numerose altre fonti, come molti frutti e ortaggi

# Intolleranza al lattosio



Incapacità di digerire significative quantità di lattosio.  
È una condizione abbastanza diffusa tra gli individui adulti nella maggioranza delle popolazioni umane, ad eccezione di quelle del Nord Europa e di alcune regioni africane

È dovuta alla perdita, dopo l'adolescenza, di tutta o parte dell'attività lattasica, causando la permanenza del glicide nel lume intestinale

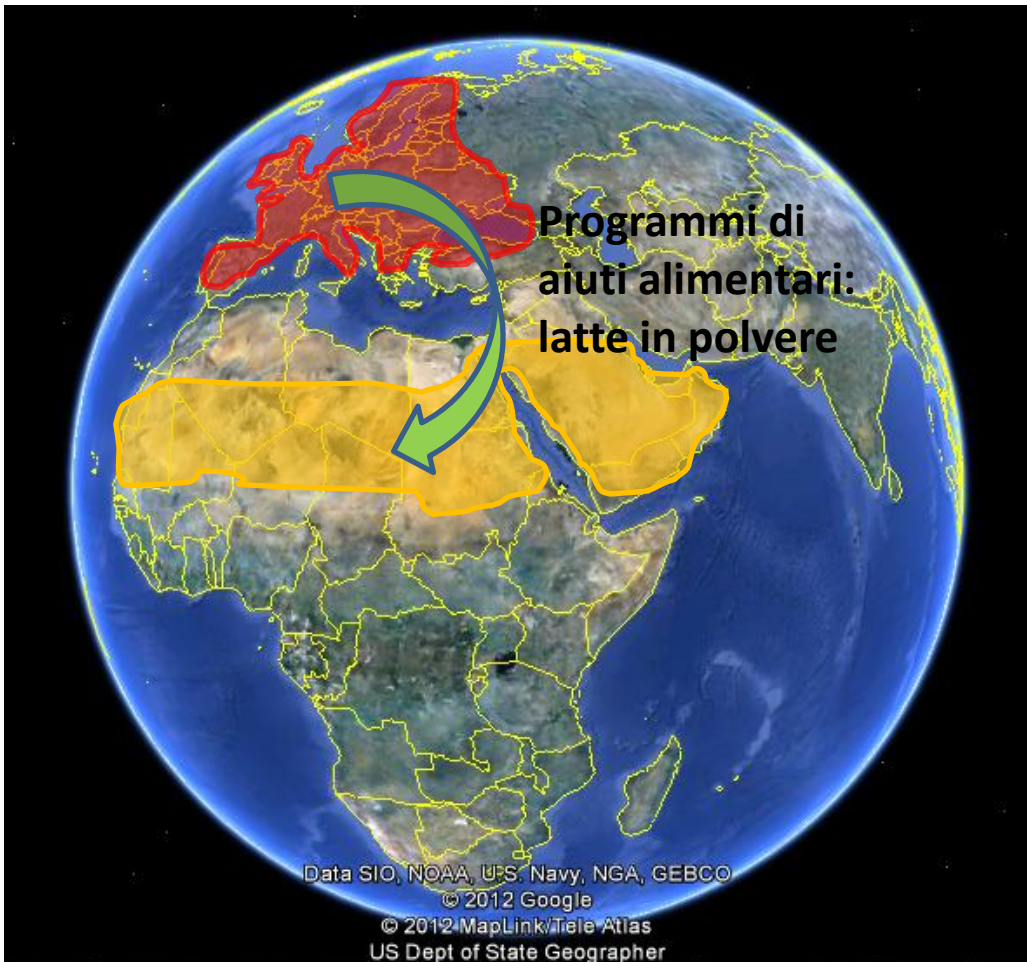


Conseguenze:

- ✓ passaggio del lattosio nel colon dove i batteri lo  crampi addominali e diarrea  
convertono in prodotti tossici
- ✓ aumento dell'osmolarità del contenuto intestinale  ritenzione di acqua nell'intestino

# Fonti alimentari e adattamento umano

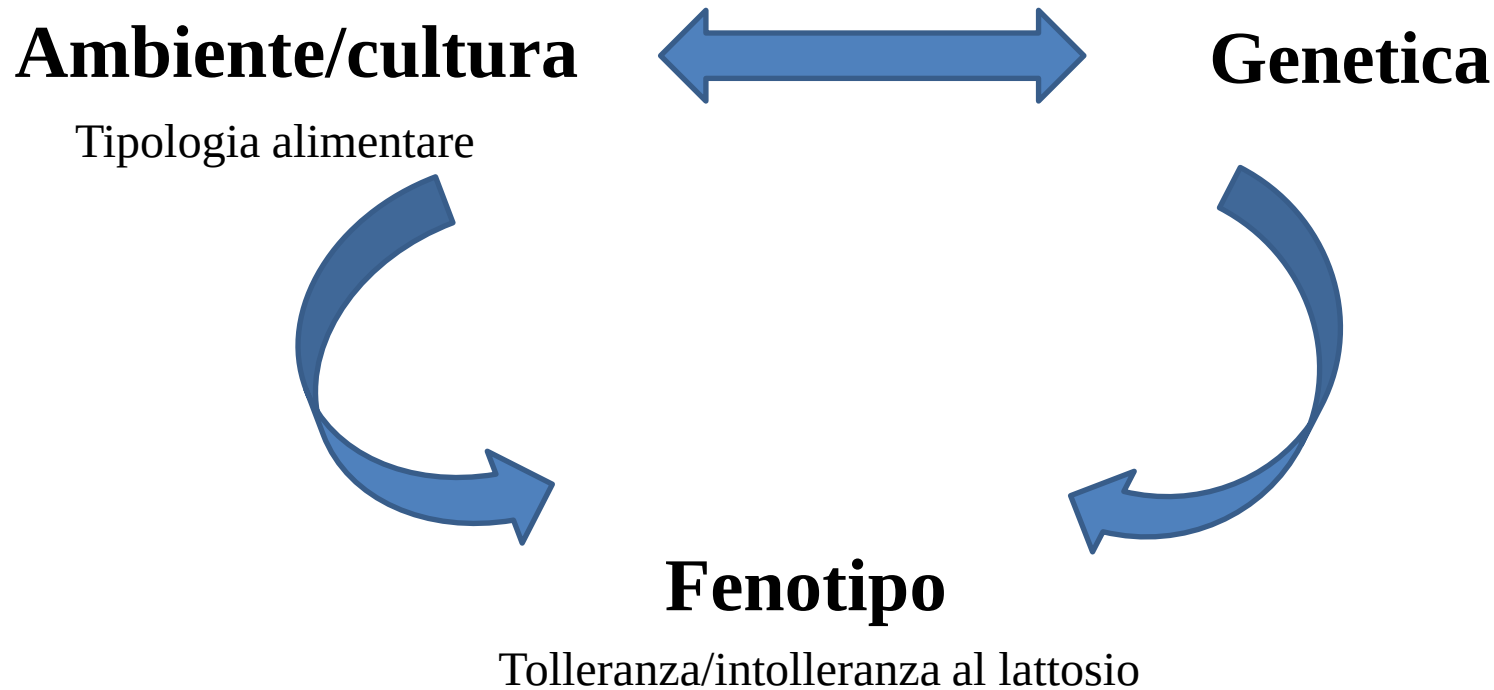
(Harrison, 1988)



Questo genere di aiuti alimentari spesso provocava vere e proprie epidemie di diarrea. Studi successivi chiarirono che ciò era collegato all'assunzione di latte in polvere a causa dell'assenza della lattasi in una percentuale rilevante della popolazione

Il blocco della produzione della lattasi da parte dell'intestino è sotto il controllo genetico

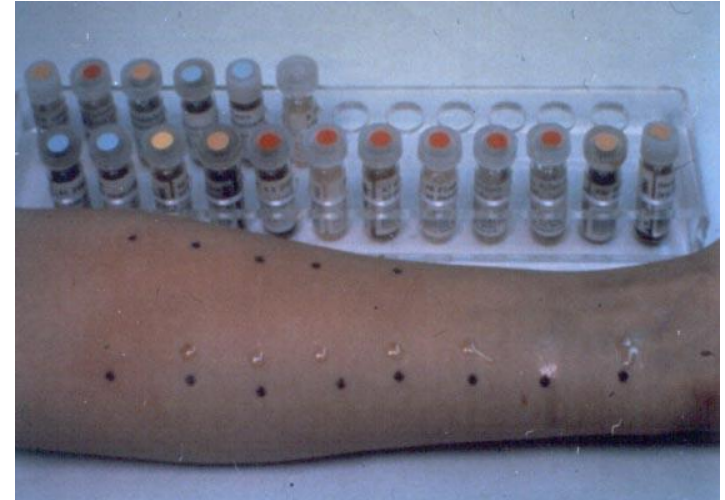
# Adattamento culturale e genetico



# Intolleranza e allergie alimentari

Le **reazioni allergiche** sono determinate dalle proteine (lattoalbumina e lattocaseina)

Una reazione allergica si manifesta come un'alterazione immunitaria in cui un allergene viene attaccato dalle difese immunitarie dell'organismo



Le **intolleranze** sono causate dallo zucchero (lattosio)

Possono essere distinte in:

- ✓ alterazioni del metabolismo o del sistema di trasporto
- ✓ intolleranze chimiche o farmacologiche
- ✓ idiopatiche o non definite

# Casi di intolleranza al lattosio

- ✓ Mancanza fin dalla nascita della lattasi. Si manifesta quando il bambino assume il latte la prima volta
- ✓ Progressiva riduzione, fino alla scomparsa, dell'attività della lattasi. La carenza dell'enzima può essere provocata da danni a livello dei villi intestinali deputati alla produzione della lattasi
- ✓ Manifestazione in seguito a infezione, per esempio da rotavirus. L'intolleranza è transitoria.

# Test per intolleranza al lattosio

- ✓ **Lactose Tollerance**: dopo somministrazione di lattosio viene misurato il livello di glucosio nel sangue. Se la lattasi funziona correttamente il lattosio viene scisso e a livello epatico il galattosio viene convertito in glucosio, che entra nel circolo ematico. Se la lattasi non funziona non si registra alcun aumento di glucosio nel sangue
- ✓ **Breath test all'idrogeno**: se uno zucchero non viene assorbito a livello intestinale viene fermentato dalla flora batterica con la produzione di elevate quantità di idrogeno, il cui livello può essere misurato nel respiro
- ✓ **Stool Acidity test**: consiste nella misurazione dell'acidità degli escrementi. Se la lattasi non funziona nelle feci si ha un'elevata presenza di acido lattico, acidi grassi e glucosio
- ✓ **Biopsia duodenale**

# Dieta

Eliminazione o riduzione del lattosio dalla dieta



In realtà ciò non è così semplice. Infatti il lattosio non è solo il principale zucchero del latte, ma è presente anche in: yogurt, panna, burro, fiocchi di latte, mozzarella, cipolle, broccoli, uova, pere, cibi preparati commercialmente, insaccati, farmaci, integratori alimentari

Conseguenze:

- ✓ Peggioramento nell'assorbimento del calcio
- ✓ Cattiva mineralizzazione ossea



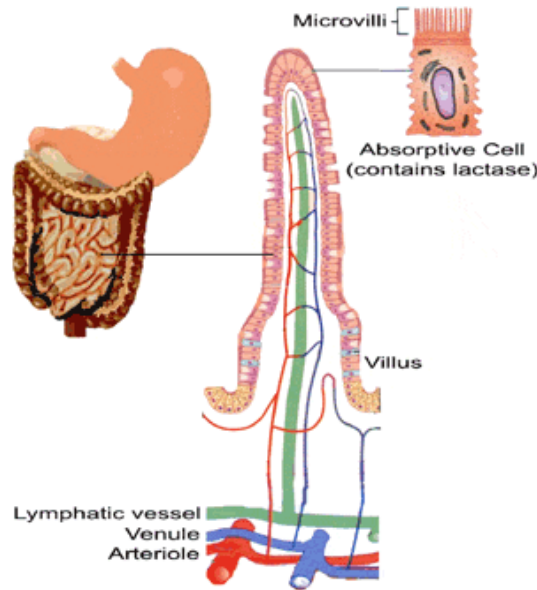
# Lattasi

(Swallow, 2003)

Tratto intestinale



Idrolisi lattosio

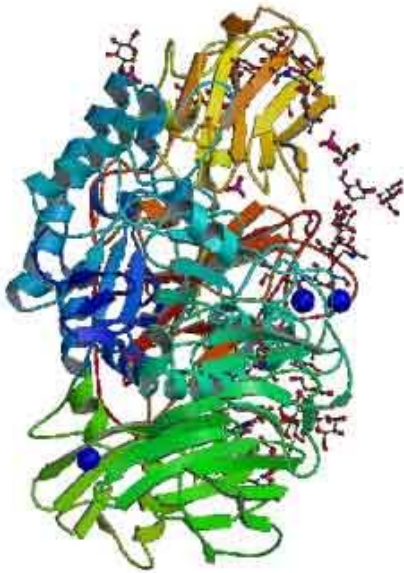


La lattasi è localizzata negli enterociti intestinali. La sua attività è alta durante l'infanzia e in genere nei mammiferi diminuisce dopo lo svezzamento con conseguente non persistenza della lattasi, però in alcuni soggetti l'attività della lattasi persiste durante la vita adulta

La distribuzione di questi differenti fenotipi della lattasi nelle popolazioni umane è altamente variabile, un'osservazione che per lungo tempo è stata oggetto di interesse per la genetica evoluzionistica

# Lattasi

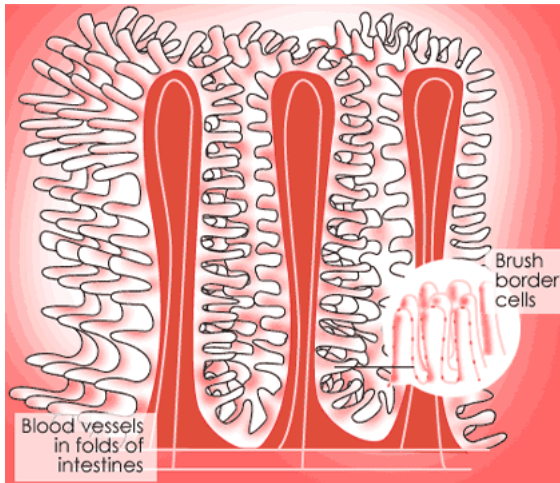
(Ingram et al., 2007)



## Lactase-phlorizin hydrolase (LPH)

Glicoproteina di grandi dimensioni  
342,32 g/mol e 1927 aa

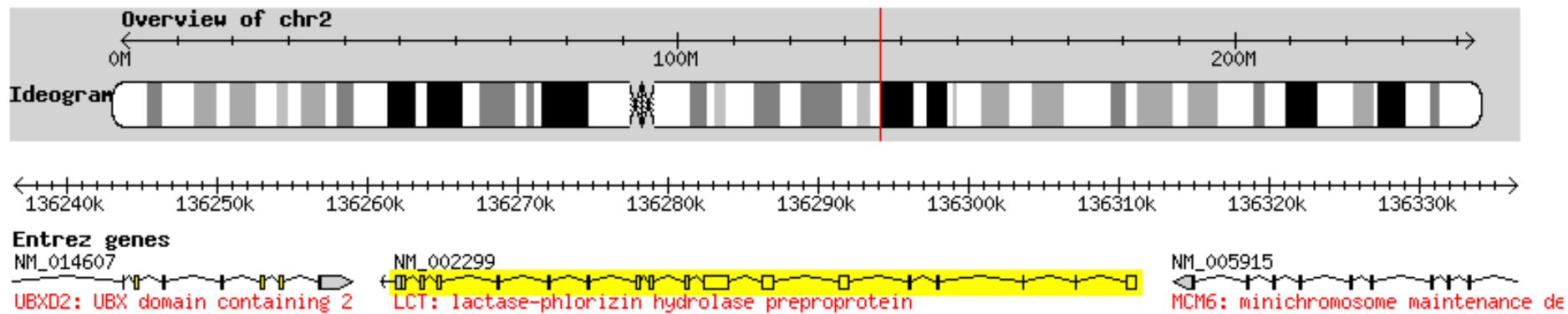
Localizzata nella superficie apicale del  
bordo a spazzola degli enterociti



Due siti attivi in grado di idrolizzare una  
grande varietà di  $\beta$ -glicosidi: phlorizin,  
glicosidi flavonoidi, piridossina-5- $\beta$ -D-  
glicoside

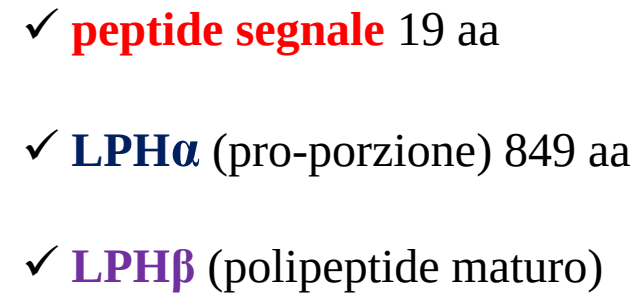
# Gene della lattasi (LCT)

(<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP/>)



- ✓ 4 ripetizione interne
  - ✓ 50 Kb
  - ✓ 17 esoni
- ✓ mRNA di 6274 nt
- ✓ preproteina di 1927 aa

(Jacob et al., 2002)



LPH viene sintetizzato come precursore a singola catena (prepro-LPH), sottoposto a due tagli proteolitici intracellulari con formazione di LPH $\alpha$  ed LPH $\beta$  iniziale. Successivamente un taglio extracellulare con formazione di LPH $\beta$  finale (LPH maturo)

# Attività lattasica

Inizialmente si pensava che l'attività della lattasi fosse più bassa nei bambini che negli adulti: questo probabilmente perché le prime ricerche furono condotte in paese in cui la tolleranza al lattosio era il fenotipo più frequente

Ricerche successive hanno mostrato che il deficit di lattasi si osserva e l'intolleranza al lattosio si manifesta tra 2-3 anni e si completa tra i 5-10 anni.  
Eccezioni sono rappresentate dagli adolescenti finlandesi

**La variabilità della distribuzione di questi differenti fenotipi della lattasi nelle popolazioni umane è stata oggetto di interesse per la genetica evuzionistica**

# Variabilità genetica

La variabilità genetica è un fattore molto importante per l'evoluzione delle specie, in quanto senza di essa risulta difficile che le specie si adattino ai cambiamenti ambientali



La variabilità genetica è determinata dalla presenza di differenti alleli nello stesso *locus* genico negli individui di una popolazione e viene trasmessa di generazione in generazione

Diversità genetica



Prodotto della presenza di tutti gli alleli in un *locus* genico

# Variabilità genetica e ambiente

La variabilità umana dipende solo in parte dalla variabilità genetica. In parte dipende anche da fattori ambientali e/o culturali:

- ✓ quello che mangiamo e che abbiamo mangiato
- ✓ quanto esercizio fisico facciamo ed abbiamo fatto
- ✓ quanto caldo fa o faceva nel passato

**Risulta spesso difficile scindere il contributo genetico da quello ambientale e/o culturale, spesso infatti il secondo risulta maggiormente evidente rispetto al primo**

# Variabilità continua e discontinua

(Caramelli, 2009)

## Variabilità discontinua



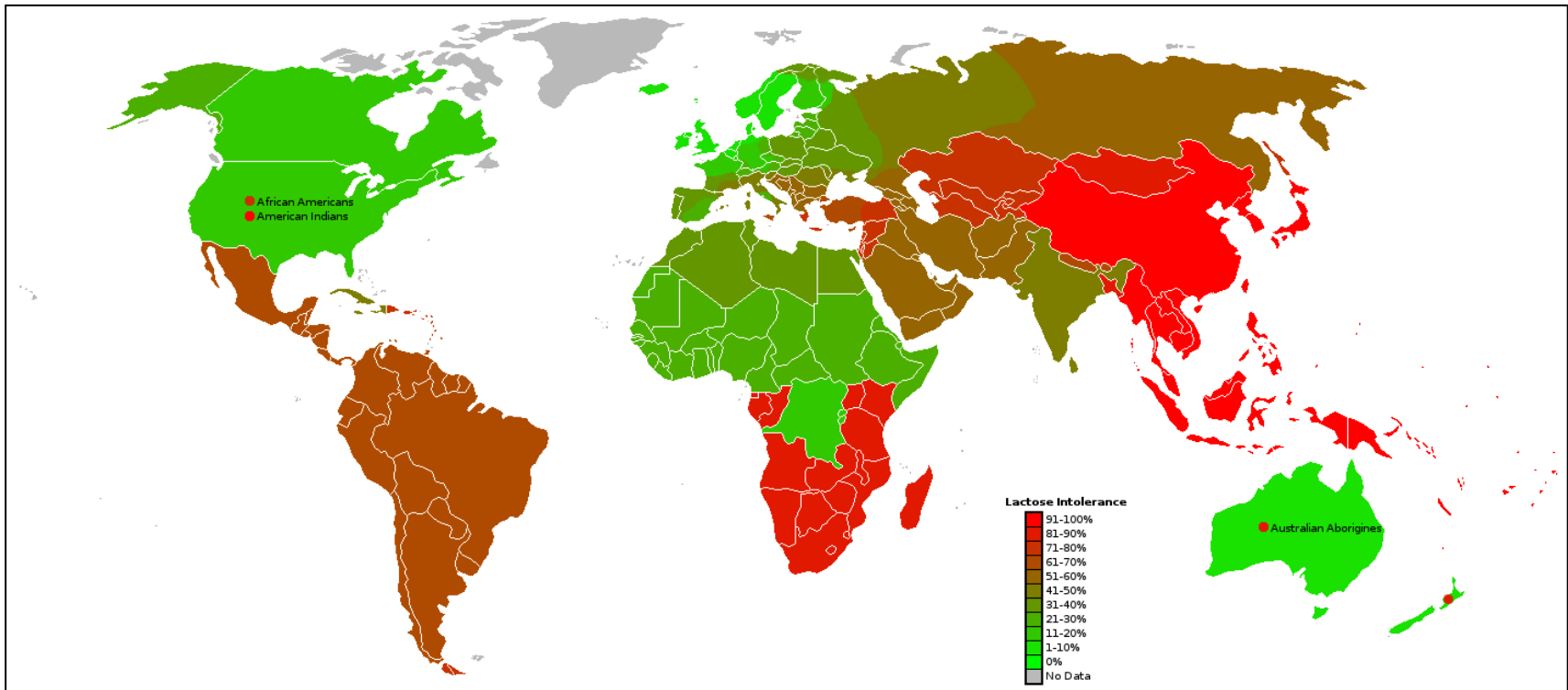
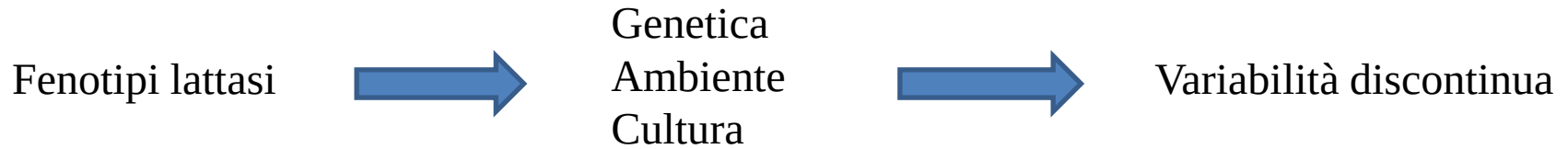
Si manifesta in due o più forme distinte: i fenotipi. Nelle popolazioni umane la presenza di due o più varianti discontinue comuni è detta polimorfismo. Questi polimorfismi possono essere causati da particolari meccanismi di selezione, mentre altre volte risultano essere neutri rispetto alla selezione

## Variabilità continua



Si manifesta in una gamma ininterrotta di fenotipi all'interno di una popolazione. Caratteri misurabili: colore dei capelli, peso, statura, ecc.... Interazione fra la componente genetica e quella ambientale

# Fenotipo persistente (LP) e non persistente



Le elevate frequenze di LP in queste popolazioni potrebbero essere il risultato della selezione nei gruppi di pastori che hanno sviluppato la produzione di latte durante il Neolitico

# Ipotesi sull'origine di LP

(Burger et al., 2007)

## Ipotesi storico-culturale



Secondo questa ipotesi gli alleli LP erano rari fino all'avvento della produzione di latte nella prima fase del Neolitico e in seguito, per la selezione, aumentarono rapidamente le frequenze

## *“reverse cause hypothesis”*



Secondo questa ipotesi la produzione del latte è stata adottata nelle popolazioni neolitiche quando già gli alleli LP mostravano elevate frequenze e si erano preadattati

Tramite studi condotti su resti neolitici è stato osservato che LP è un carattere comune nelle popolazioni discendenti dalle antiche popolazioni del Nord e centro Europa

# SNP 13910C/T

- ✓ Il polimorfismo 13910C/T, localizzato 13910 bp a monte del gene LCT, è altamente associato con la LP negli Europei
- ✓ Lo SNP 13910C/T può influire direttamente sull'attività del promotore del gene LCT
- ✓ Sono stati osservati differenti polimorfismi associati alla LP in molti gruppi africani suggerendo che l'allele 13910\*T non causi oppure non sia la sola causa genetica della LP
- ✓ Quindi è stato ipotizzato che in Europa le elevate frequenze di LP siano il risultato di un recente e forte processo di selezione

# Risultati sul Neolitico europeo

(Burger et al., 2007)

| Sample  | Culture                  | Archaeological or radiocarbon dating         | MCM6 genotype |          |
|---------|--------------------------|----------------------------------------------|---------------|----------|
|         |                          |                                              | Intron 13     | Intron 9 |
| ELT 2   | Merovingian              | A.D. 400–600                                 | Y             | A        |
| DEB 1   | Neolithic Linear Pottery | 5500–5000 B.C.                               | C             | G        |
| DEB 3   | Neolithic Linear Pottery | 5500–5000 B.C.                               | C             | G        |
| DEB 4   | Neolithic Linear Pottery | 5500–5000 B.C.                               | C             | G        |
| SZA23.1 | Neolithic Körös          | 5840–5630 B.C. (OxA-9375) human rib, grave 1 | C             | G        |
| SZA23.2 | Neolithic Körös          | 5840–5630 B.C. (OxA-9375) human rib, grave 1 | C             | G        |
| SZA23.3 | Neolithic Körös          | 5840–5630 B.C. (OxA-9375) human rib, grave 1 | C             | G        |
| KRE 1   | Middle Neolithic Narva   | 5350 ± 130 B.C. (OxA-5935)                   | C             | G        |
| KRE 2   | Middle Neolithic Narva   | 5580 ± 65 B.C. (OxA-5926)                    | C             | G        |
| DR 2    | Mesolithic Zedmar        | 2267 ± 116 cal. B.C.                         | C             | G        |

✓ Tramite simulazioni di coalescenza è stata calcolata l'origine dell'allele 13910\*T:

7450-12300 anni fa

✓ Questi dati supportano le stime archeologiche per l'introduzione di razze domestiche di bestiame in Europa

✓ Tuttavia è da sottolineare che questi dati non escludono che le frequenze della LP fossero elevate prima dell'addomesticamento degli animali e della produzione di latte

**I modelli proposti finora assumono che lo stato ancestrale fosse di non persistenza**

# Risultati sul Neolitico europeo

Attuali frequenze mondiali di LP  Deriva genetica seguita dalla selezione

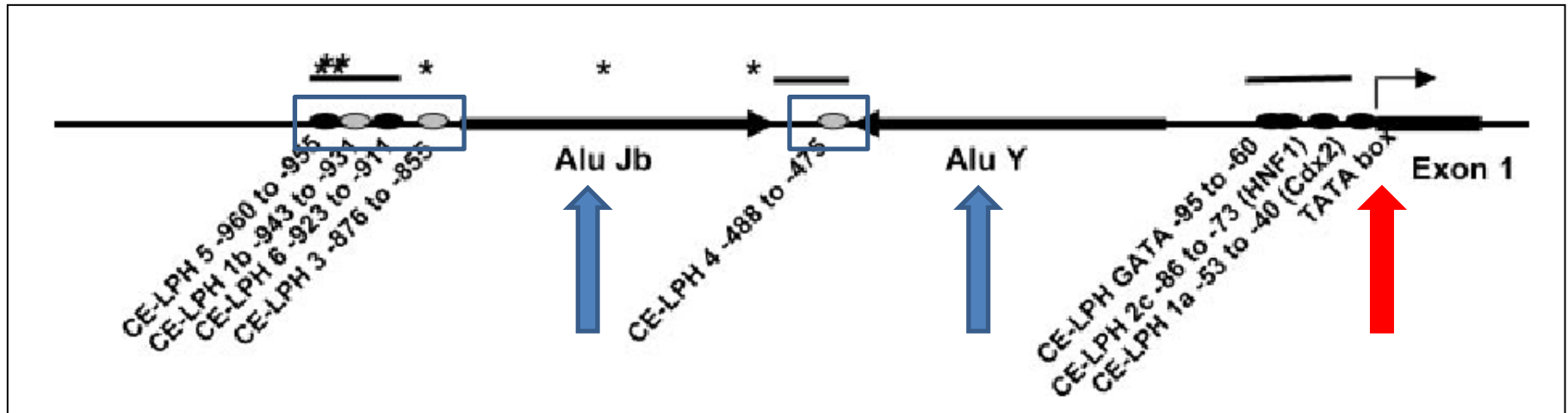
Le mutazioni rilevanti potrebbero essersi originate prima dell'espansione geografica dell'umanità moderna

**Primati superiori**  La LP potrebbe essersi evoluta come parte dei cambiamenti che permettono ai primati superiori di ritardare lo svezzamento e proteggere la prole a lungo e dilazionare le nascite

**Uomo**  La LP sembrerebbe trattarsi di un adattamento alla pastorizia, per sfruttare tutti i benefici nutrizionali del latte

# Localizzazione e funzione dello SNP 13910C/T

(Swallow , 2003)

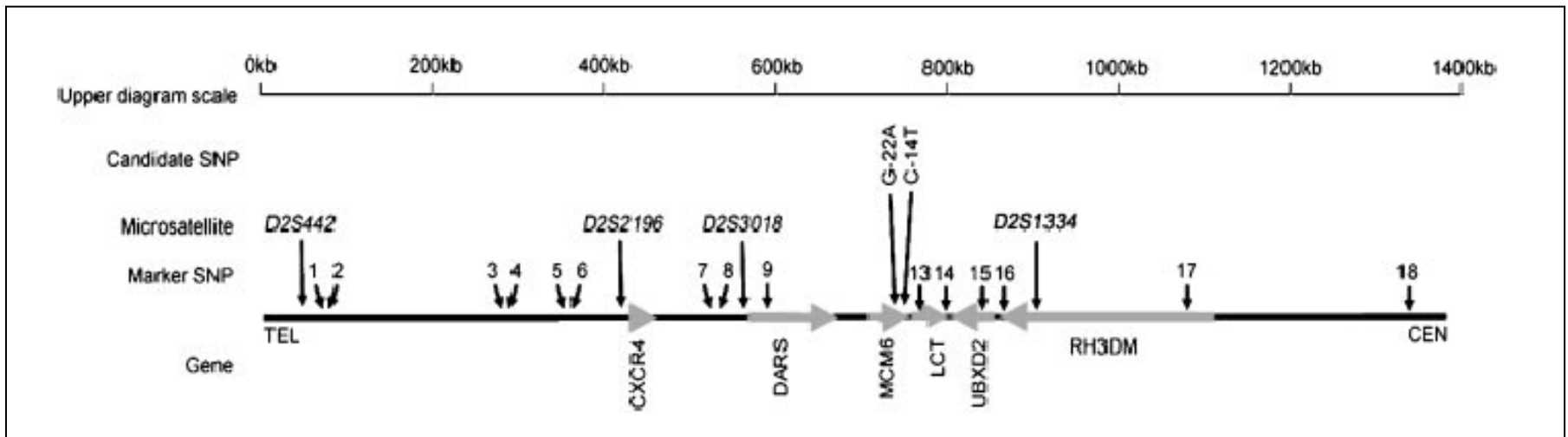


Sono stati identificati elementi cis-agenti a monte della **TATA box** del promotore di LCT.

Nell'uomo il promotore è interrotto da sequenze **Alu**, altamente polimorfiche, in cui sono stati identificati elementi cis-agenti. Questa regione è stata studiata in dettaglio perché contiene elementi di sequenza che legano fattori di trascrizione.

# Localizzazione e funzione dello SNP 13910C/T

(Swallow, 2003)



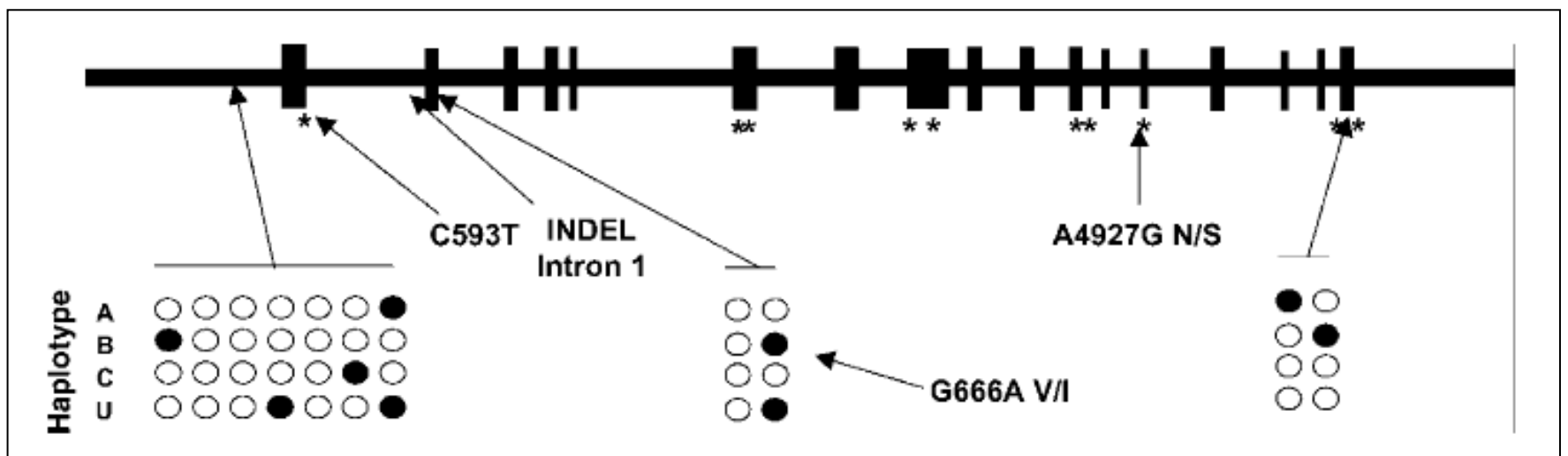
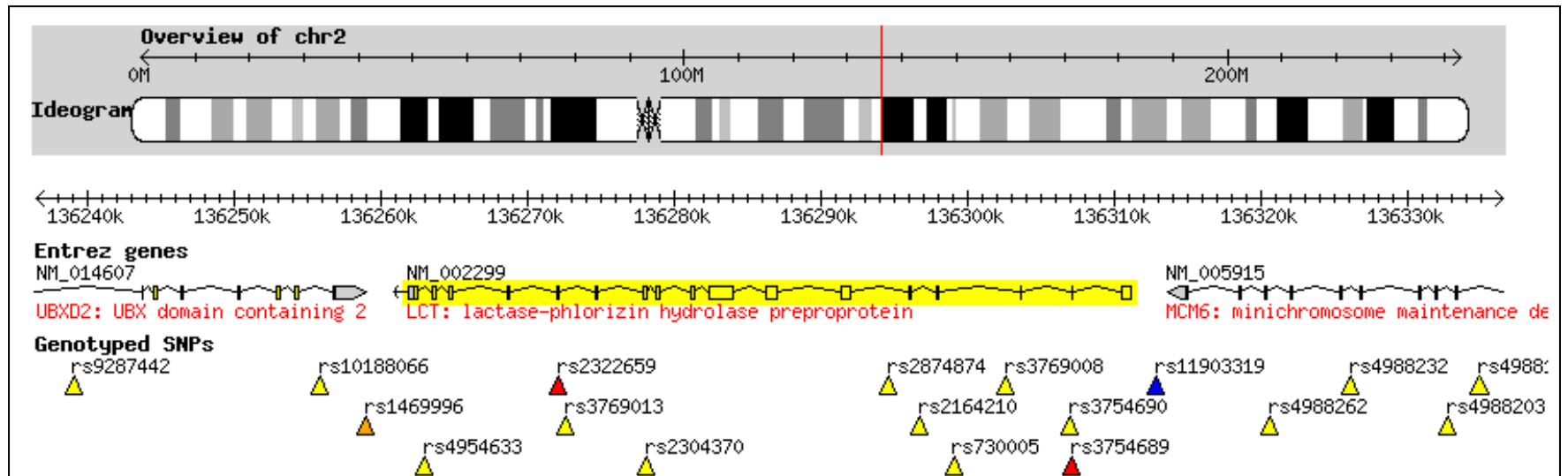
Un elemento cis-agente è localizzato approssimativamente in posizione 13910 e l'allele T dello SNP C/T distrugge il sito di legame per il fattore di trascrizione.

Questa posizione, in cui è localizzato questo SNP, lega il fattore di trascrizione **Oct-1**, mentre il tratto che contiene l'allele 13910\*C non è in grado di legarlo o lo lega con bassa affinità.

**L'allele 13910\*T promuove la trascrizione del gene LCT**

# Aplotipi di LCT

(Swallow, 2003; <http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP/>)



# Aplotipo A di LCT

(Swallow, 2003)

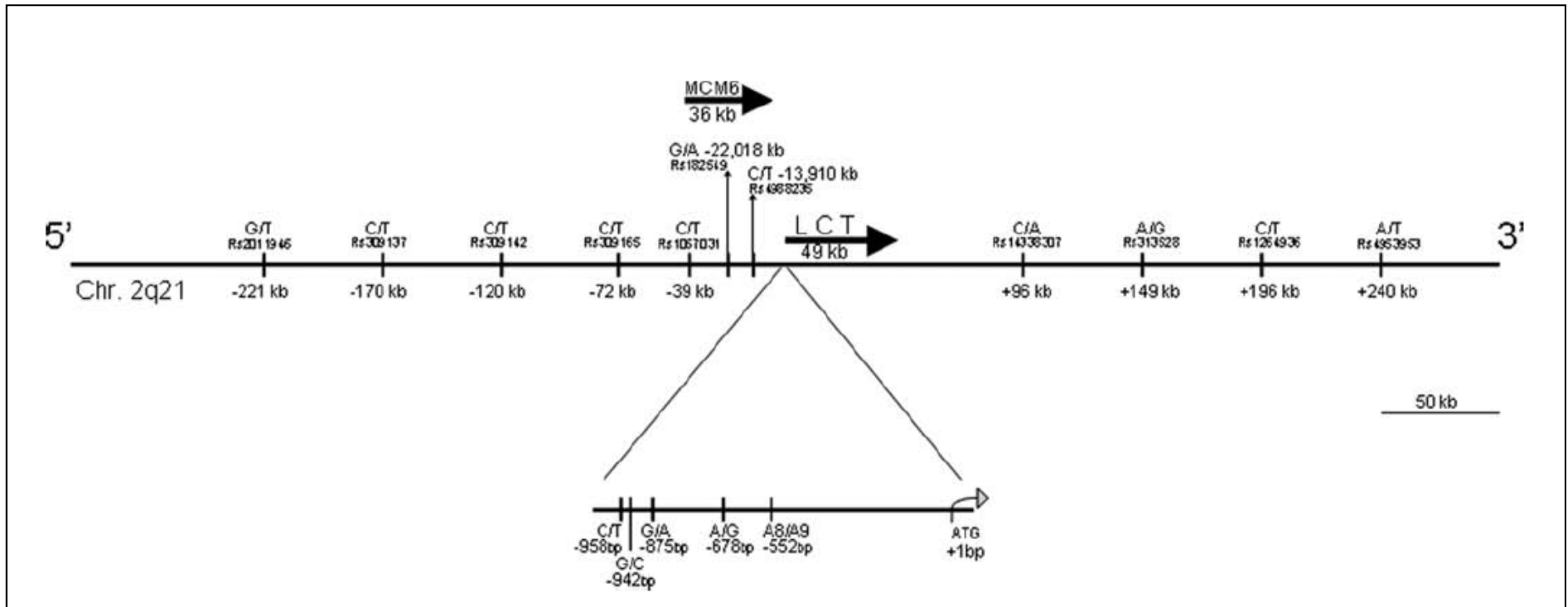
Studi di associazione mostrano un'elevata e significativa associazione degli alti livelli di espressione della lattasi con l'aplotipo A, il quale è più frequente negli europei e rappresenta l'87% dei cromosomi degli europei del Nord

| Genotype/<br>Haplotype* | French CEPH<br>parents or<br>grandparents |    |    | Finns |    |    | N. Europeans |    |    | S. Europeans |    |    | Indians |    |    |
|-------------------------|-------------------------------------------|----|----|-------|----|----|--------------|----|----|--------------|----|----|---------|----|----|
|                         | TT                                        | CT | CC | TT    | CT | CC | TT           | CT | CC | TT           | CT | CC | TT      | CT | CC |
|                         | TT                                        | CT | CC | TT    | CT | CC | TT           | CT | CC | TT           | CT | CC | TT      | CT | CC |
| AA                      | 5                                         | 2  | 0  | 5     | 5  | 2  | 19           | 4  | 0  | 0            | 2  | 3  | 1       | 0  | 1  |
| AX                      | 0                                         | 10 | 5  | 0     | 7  | 15 | 0            | 10 | 1  | 0            | 12 | 11 | 0       | 8  | 4  |
| XX                      | 0                                         | 0  | 2  | 0     | 0  | 11 | 0            | 0  | 0  | 0            | 0  | 15 | 0       | 0  | 3  |

L'allele T dello SNP 13910C/T è sempre stato trovato in associazione con l'aplotipo A in individui Nord europei, Sud europei, finlandesi ed indiani

# Localizzazione di LCT

(Heyer et al., 2011)



LCT risiede in una grande regione di 200kb di *Linkage disequilibrium* (LD)

# Allele LP in Europa

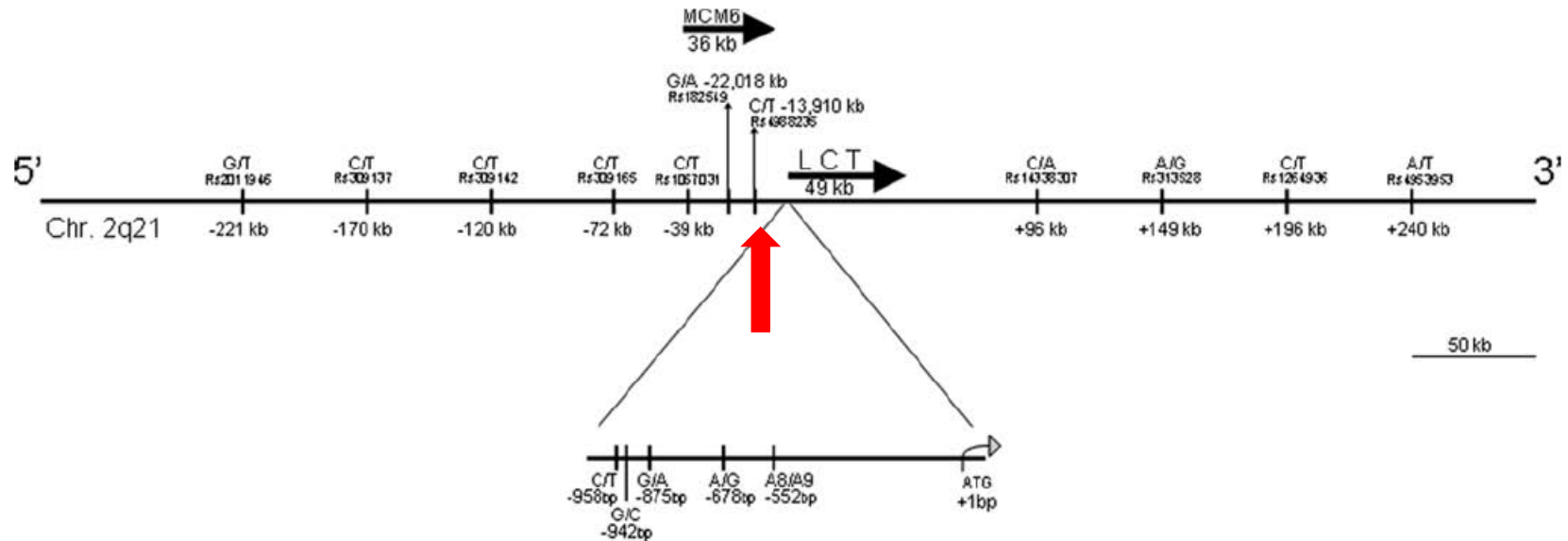
(Swallow, 2003)

| Population                          | Source of CT –14 kb data | N   | TT  | CT  | CC  | –14 kb T | <i>LCT*P</i><br>In similar population <sup>a</sup> | N   |
|-------------------------------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|----------|----------------------------------------------------|-----|
| UK N. European                      | Own data <sup>b</sup>    | 37  | 20  | 15  | 2   | 0.74     | 0.78                                               | 163 |
| USA N. Europeans<br>(Utah CEPHs)    | (12)                     | 92  | 52  | 33  | 7   | 0.74     | 0.74                                               | 188 |
| France (North)<br>CEPHs             | Own data <sup>b</sup>    | 24  | 5   | 12  | 7   | 0.49     | 0.52                                               | 62  |
| Finns                               | (12)                     | 938 | 322 | 446 | 170 | 0.58     | 0.59                                               | 449 |
| S. European<br>(mainly Italy south) | Own data <sup>b</sup>    | 40  | 0   | 11  | 29  | 0.14     | 0.18                                               | 197 |
| Indians (North)                     | Own data <sup>b</sup>    | 12  | 2   | 4   | 6   | 0.33     | 0.48                                               | 264 |
| USA African<br>Americans            | (12)                     | 96  | 5   | 15  | 76  | 0.112    | 0.19                                               | 390 |

È stato osservato che nei finlandesi lo SNP 13910C/T è in completa associazione con la persistenza della lattasi.

**L'allele T è presente in tutti i soggetti persistenti e assente in quelli non persistenti**

# Allele LP in Europa

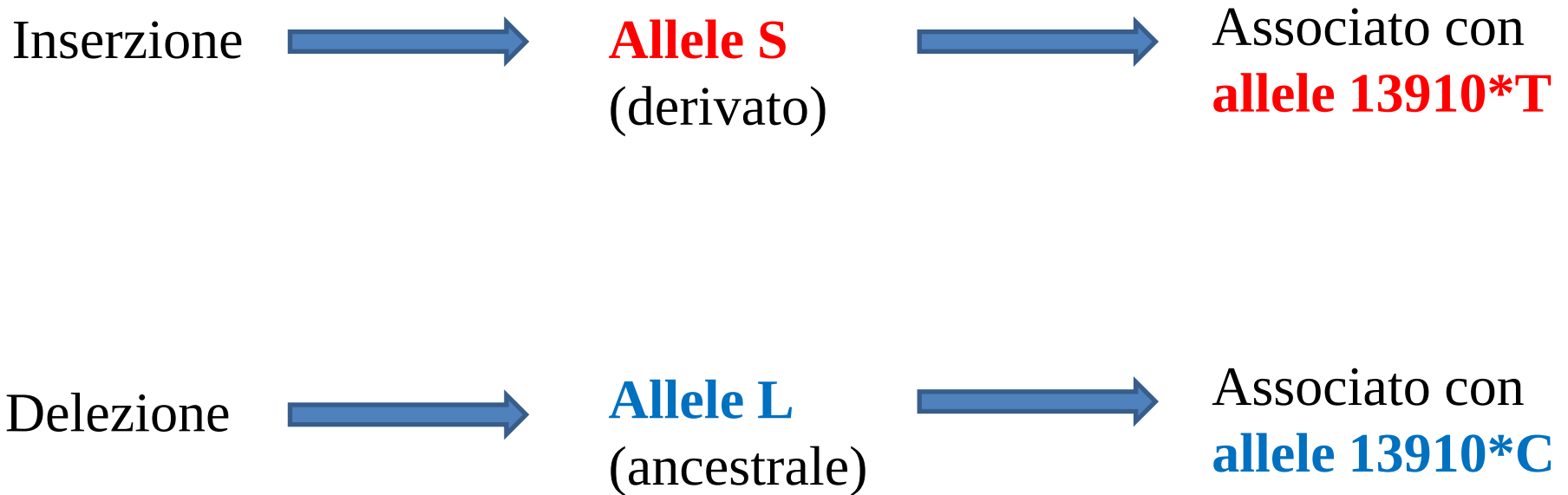


Lo SNP 13910C/T è localizzato nell'introne 13 del gene MCM6, coinvolto nel ciclo cellulare ed espresso nelle cripte intestinali meno che nei villi.

**Queste osservazioni, con il fatto che l'allele T è presente con frequenze popolazione-specifiche, suggeriscono che questo cambiamento nucleotidico potrebbe essere la causa della LP**

# Alleli ancestrali e derivati di LP

(Swallow, 2003)





# Allele LP in Africa

Il probabile allele 13910\*T che causa la LP in Europa è presente in pochi campioni del Camerun ed è assente in campioni di diversi gruppi dell'Africa subsahariana, dove la persistenza della lattasi è un carattere comune

Questo suggerisce che potrebbe esserci più di una causa della persistenza della lattasi con un differente allele che è presente in alcune parti dell'Africa oppure che 13910\*T non è funzionalmente associato con la persistenza della lattasi in vivo e la vera mutazione che causa la persistenza della lattasi è localizzata altrove all'interno dell'esteso aplotipo A

# Allele LP in Africa

(Ingram et al., 2006)

Sequenziando la regione di 13,9 kb sono stati identificati 3 nuovi SNPs:

**13913G/C**

**13915T/G**

**13907C/G**

|                  |                                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>ANCESTRAL</i> | TGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC           |
| -13915*G         | TGGCAATACAGATAAGATAA <u>G</u> GTAGCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC  |
| -13913*C         | TGGCAATACAGATAAGATAATG <u>C</u> AGCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC  |
| -13910*T         | TGGCAATACAGATAAGATAATGTAG <u>T</u> CCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC |
| -13907*G         | TGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCC <u>C</u> GTCCTCAAAGGAACTCTCC   |

Sito di legame per Oct-1

# Allele LP in Africa

(Ingram et al., 2006)

| Country/Area | Population group       | Pastoralists <sup>c</sup> | n  | Allele frequency |          |              |              |              | Published <i>LAC*P</i> allele frequency | <i>P</i> -value |
|--------------|------------------------|---------------------------|----|------------------|----------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------------------|-----------------|
|              |                        |                           |    | -13915*G         | -13913*C | -13910*T     | -13907*G     | Any allele   |                                         |                 |
| Israel/PAA   | Urban Arabs            | N                         | 81 | 0.049            | 0.000    | 0.025        | 0.000        | 0.074        | 0.13 <sup>a</sup>                       | <b>0.0030</b>   |
| Israel/PAA   | Druze                  | N                         | 14 | <b>0.107</b>     | 0.000    | 0.036        | 0.000        | <b>0.143</b> | –                                       | –               |
| Israel/PAA   | Bedouin                | Y                         | 19 | <b>0.132</b>     | 0.000    | 0.026        | 0.000        | <b>0.158</b> | 0.51 <sup>a</sup>                       | <b>0.0001</b>   |
| Israel/PAA   | Palestinians           | N                         | 18 | 0.000            | 0.000    | 0.028        | 0.000        | 0.028        | 0.13 <sup>a</sup>                       | 0.2791          |
| Saudi Arabia | Bedouin                | Y                         | 46 | <b>0.489</b>     | 0.011    | 0.000        | 0.000        | <b>0.500</b> | 0.59 <sup>a</sup>                       | 0.2507          |
| Jordan       | Bedouin                | Y                         | 23 | <b>0.391</b>     | 0.000    | 0.065        | 0.000        | <b>0.457</b> | 0.51 <sup>a</sup>                       | 0.4073          |
| Sudan        | Beni Amir <sup>d</sup> | Y                         | 82 | <b>0.244</b>     | 0.000    | 0.006        | 0.061        | <b>0.311</b> | 0.64 <sup>a</sup>                       | <b>0.0001</b>   |
| Sudan        | Shaigi                 | N                         | 9  | 0.056            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.056        | 0.21 <sup>b</sup>                       | 0.2805          |
| Sudan        | Dounglawi              | N                         | 6  | 0.000            | 0.000    | 0.000        | 0.083        | 0.083        | 0.10 <sup>b</sup>                       | 0.7670          |
| Sudan        | Jaali <sup>d</sup>     | N                         | 88 | <b>0.142</b>     | 0.006    | 0.006        | 0.006        | <b>0.159</b> | 0.31 <sup>b</sup>                       | <b>0.0032</b>   |
| Ethiopia     | Amharic                | N                         | 19 | <b>0.132</b>     | 0.000    | 0.000        | 0.053        | <b>0.184</b> | –                                       | –               |
| Ethiopia     | Afar <sup>d</sup>      | Y                         | 10 | <b>0.150</b>     | 0.000    | 0.000        | <b>0.200</b> | <b>0.350</b> | –                                       | –               |
| Ethiopia     | Somali <sup>d</sup>    | Y                         | 9  | 0.056            | 0.056    | 0.000        | 0.056        | <b>0.167</b> | –                                       | –               |
| Cameroon     | Mambila                | N                         | 38 | 0.000            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.000        | –                                       | –               |
| Cameroon     | Fulani <sup>d</sup>    | Y                         | 63 | 0.000            | 0.024    | <b>0.389</b> | 0.000        | <b>0.413</b> | 0.53 <sup>a</sup>                       | 0.6237          |
| Cameroon     | Shuwa Arabs            | Y                         | 16 | 0.063            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.063        | –                                       | –               |

**La più comune di queste nuove varianti è 13915\*G**

Questo SNP mostra un'associazione significativa con lo stato di tolleranza al lattosio

# Allele LP in Medio Oriente

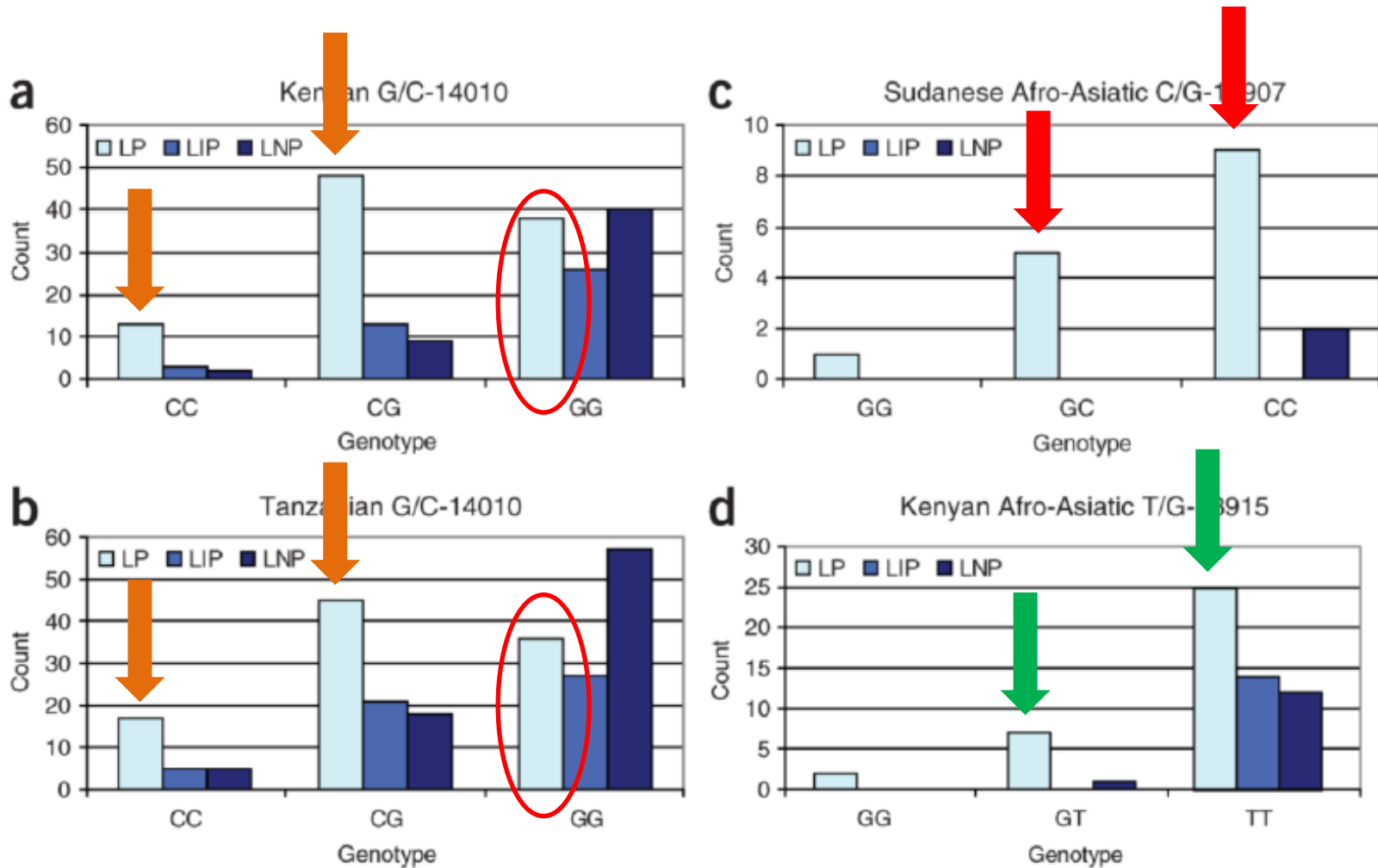
(Ingram et al., 2006)

| Country/Area | Population group       | Pastoralists <sup>c</sup> | n  | Allele frequency |          |              |              |              | Published <i>LAC*P</i> allele frequency | <i>P</i> -value |
|--------------|------------------------|---------------------------|----|------------------|----------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------------------|-----------------|
|              |                        |                           |    | -13915*G         | -13913*C | -13910*T     | -13907*G     | Any allele   |                                         |                 |
| Israel/PAA   | Urban Arabs            | N                         | 81 | 0.049            | 0.000    | 0.025        | 0.000        | 0.074        | 0.13 <sup>a</sup>                       | <b>0.0030</b>   |
| Israel/PAA   | Druze                  | N                         | 14 | <b>0.107</b>     | 0.000    | 0.036        | 0.000        | <b>0.143</b> | –                                       | –               |
| Israel/PAA   | Bedouin                | Y                         | 19 | <b>0.132</b>     | 0.000    | 0.026        | 0.000        | <b>0.158</b> | 0.51 <sup>a</sup>                       | <b>0.0001</b>   |
| Israel/PAA   | Palestinians           | N                         | 18 | 0.000            | 0.000    | 0.028        | 0.000        | 0.028        | 0.13 <sup>a</sup>                       | 0.2791          |
| Saudi Arabia | Bedouin                | Y                         | 46 | <b>0.489</b>     | 0.011    | 0.000        | 0.000        | <b>0.500</b> | 0.59 <sup>a</sup>                       | 0.2507          |
| Jordan       | Bedouin                | Y                         | 23 | <b>0.391</b>     | 0.000    | 0.065        | 0.000        | <b>0.457</b> | 0.51 <sup>a</sup>                       | 0.4073          |
| Sudan        | Beni Amir <sup>d</sup> | Y                         | 82 | <b>0.244</b>     | 0.000    | 0.006        | 0.061        | <b>0.311</b> | 0.64 <sup>a</sup>                       | <b>0.0001</b>   |
| Sudan        | Shaigi                 | N                         | 9  | 0.056            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.056        | 0.21 <sup>b</sup>                       | 0.2805          |
| Sudan        | Dounglawi              | N                         | 6  | 0.000            | 0.000    | 0.000        | 0.083        | 0.083        | 0.10 <sup>b</sup>                       | 0.7670          |
| Sudan        | Jaali <sup>d</sup>     | N                         | 88 | <b>0.142</b>     | 0.006    | 0.006        | 0.006        | <b>0.159</b> | 0.31 <sup>b</sup>                       | <b>0.0032</b>   |
| Ethiopia     | Amharic                | N                         | 19 | <b>0.132</b>     | 0.000    | 0.000        | 0.053        | <b>0.184</b> | –                                       | –               |
| Ethiopia     | Afar <sup>d</sup>      | Y                         | 10 | <b>0.150</b>     | 0.000    | 0.000        | <b>0.200</b> | <b>0.350</b> | –                                       | –               |
| Ethiopia     | Somali <sup>d</sup>    | Y                         | 9  | 0.056            | 0.056    | 0.000        | 0.056        | <b>0.167</b> | –                                       | –               |
| Cameroon     | Mambila                | N                         | 38 | 0.000            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.000        | –                                       | –               |
| Cameroon     | Fulani <sup>d</sup>    | Y                         | 63 | 0.000            | 0.024    | <b>0.389</b> | 0.000        | <b>0.413</b> | 0.53 <sup>a</sup>                       | 0.6237          |
| Cameroon     | Shuwa Arabs            | Y                         | 16 | 0.063            | 0.000    | 0.000        | 0.000        | 0.063        | –                                       | –               |

È stata sequenziata la regione di 13,9 kb anche in altri 434 individui del Medio Oriente, inclusi pastori e non pastori. In queste popolazioni analizzate 13915\*G sembra essere molto diffuso nei pastori. Questo studio fornisce nuove informazioni circa l'origine della LP. Con questo lavoro è stato mostrato che l'allele 13910\*T non è la causa mondiale della LP

# Allele LP in Africa

(Tishkoff et al., 2007)



L'elevata frequenza dell'allele 14010\*C è in accordo con una selezione positiva



# Allele LP in Asia

(Heyer et al., 2011)

|                                                                       | <i>Lactase Persistent n (%)</i> | <i>Non-Lactase Persistent n (%)</i> | <i>Fisher Test</i> |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Gold standard: Breath hydrogen + lactose tolerance blood glucose test |                                 |                                     |                    |
| Tajiko-Uzbek                                                          | 11 (11.0%)                      | 89 (89.0%)                          | <i>p</i> = 0.018   |
| Kazakh                                                                | 21 (25.3%)                      | 62 (74.7%)                          |                    |
| Blood glucose test                                                    |                                 |                                     |                    |
| Tajiko-Uzbek                                                          | 19 (19.0%)                      | 81 (81.0%)                          | <i>p</i> = 0.12    |
| Kazakh                                                                | 24 (28.9%)                      | 59 (71.1%)                          |                    |
| Breath hydrogen                                                       |                                 |                                     |                    |
| Tajiko-Uzbek                                                          | 30 (30.0%)                      | 70 (70.0%)                          | <i>p</i> = 0.75    |
| Kazakh                                                                | 27 (32.5%)                      | 56 (67.5%)                          |                    |
| Symptoms                                                              |                                 |                                     |                    |
| Tajiko-Uzbek                                                          | 40 (40.8%)                      | 58 (59.2%)                          | <i>p</i> = 1.0     |
| Kazakh                                                                | 33 (40.2%)                      | 49 (59.8%)                          |                    |
| <i>n</i> : number of individuals.                                     |                                 |                                     |                    |

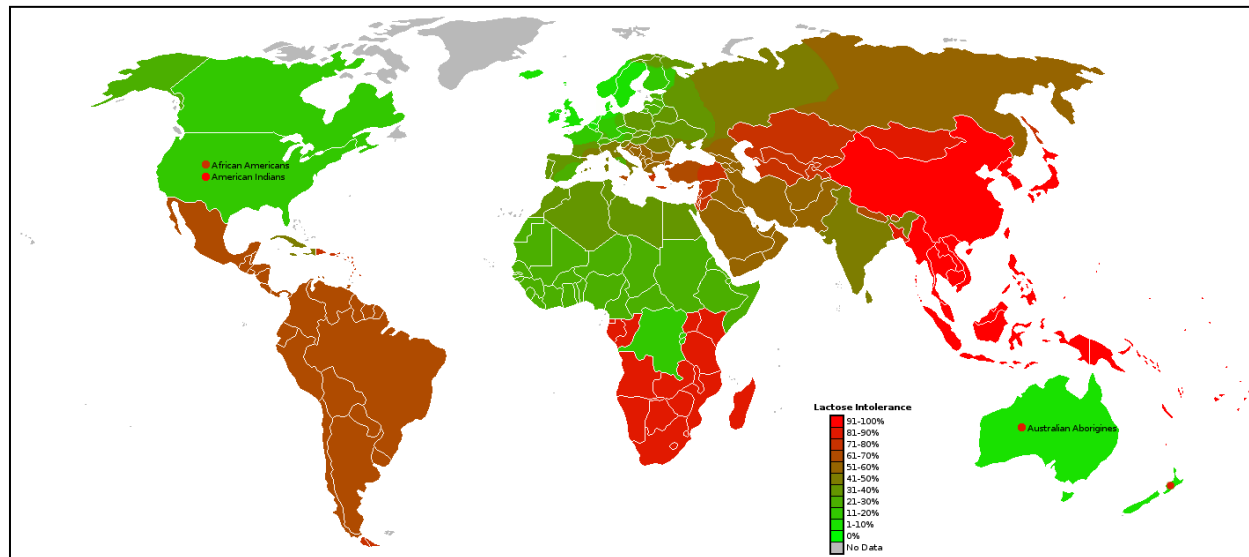
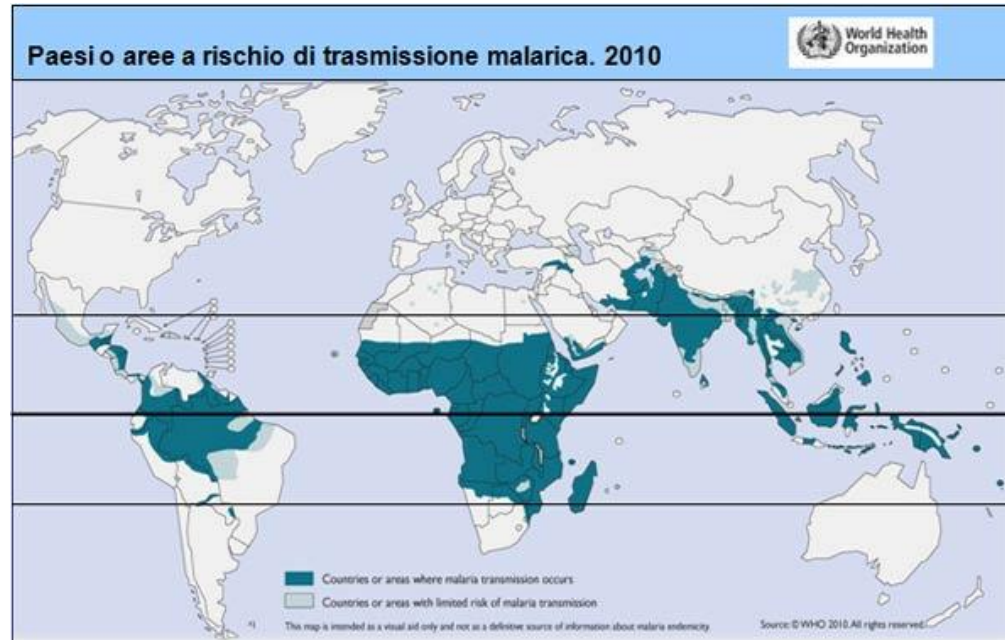
# Allele LP in Asia

(Heyer et al., 2011)

| Phenotypes/Genotypes                                | Kazakh |       | P Value               | Tajiko-Uzbek |       | P Value               |
|-----------------------------------------------------|--------|-------|-----------------------|--------------|-------|-----------------------|
|                                                     | CC     | CT/TT |                       | CC           | CT/TT |                       |
| Gold standard: Breath hydrogen + blood glucose test |        |       |                       |              |       |                       |
| Non-lactase persistent                              | 58     | 4     | $5.1 \times 10^{-16}$ | 82           | 7     | $2.2 \times 10^{-10}$ |
| Lactase persistent                                  | 0      | 21    |                       | 0            | 11    |                       |
| Hydrogen <sup>a</sup>                               |        |       |                       |              |       |                       |
| Non-lactase persistent                              | 54     | 2     | $2.5 \times 10^{-14}$ | 68           | 2     | $1.2 \times 10^{-8}$  |
| Lactase persistent                                  | 4      | 23    |                       | 14           | 16    |                       |
| Blood glucose test <sup>a</sup>                     |        |       |                       |              |       |                       |
| Non-lactase persistent                              | 56     | 3     | $8.3 \times 10^{-15}$ | 74           | 7     | $9.1 \times 10^{-6}$  |
| Lactase persistent                                  | 2      | 22    |                       | 8            | 11    |                       |
| Symptoms                                            |        |       |                       |              |       |                       |
| Non-lactase persistent                              | 44     | 5     | $5.4 \times 10^{-6}$  | 51           | 7     | 0.11                  |
| Lactase persistent                                  | 14     | 19    |                       | 30           | 10    |                       |

È quindi interessante notare che la distribuzione di questo fenotipo ed il suo collegamento con la pastorizia non è stato ancora stabilito a livello mondiale, infatti si conoscono popolazioni che hanno praticato la pastorizia per lunghi periodi di tempo, ma mostrano basse frequenze del fenotipo LP

# Intolleranza al lattosio e malaria

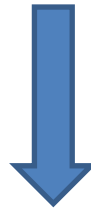


# Intolleranza al lattosio e malaria

(Semba & Bloem, 2008)

Il deficit di **riboflavina**, interferendo con il metabolismo dei globuli rossi, ostacolerebbe la replicazione del plasmodio al suo interno e di conseguenza conferirebbe un certo grado di protezione verso la malaria:

- ✓ è stato osservato che infanti affetti da malaria presentano un marcato deficit di riboflavina rispetto agli infanti sani
- ✓ la riboflavina è un fattore essenziale della **glutazione persossidasi**
- ✓ negli individui infetti la carenza di riboflavina determina una diminuzione dell'attività antiossidante della glutazione persossidasi con il conseguente aumento dello **stress ossidativo** nel globulo rosso



**Distruzione del  
plasmodio**

## In Vitro Activity of Riboflavin against the Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*

THOMAS AKOMPONG,<sup>1\*</sup> NAFISA GHORI,<sup>2</sup> AND KASTURI HALDAR<sup>1</sup>

*Departments of Pathology and Microbiology-Immunology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois 60611-3008,<sup>1</sup> and Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305-5124<sup>2</sup>*

Received 20 April 1999/Returned for modification 18 June 1999/Accepted 15 October 1999

The human malaria parasite *Plasmodium falciparum* digests hemoglobin and polymerizes the released free heme into hemozoin. This activity occurs in an acidic organelle called the food vacuole and is essential for survival of the parasite in erythrocytes. Since acidic conditions are known to enhance the auto-oxidation of hemoglobin, we investigated whether hemoglobin ingested by the parasite was oxidized and whether the oxidation process could be a target for chemotherapy against malaria. We released parasites from their host cells and separately analyzed hemoglobin ingested by the parasites from that remaining in the erythrocytes. Isolated parasites contained elevated amounts ( $38.5\% \pm 3.5\%$ ) of oxidized hemoglobin (methemoglobin) compared to levels ( $0.8\% \pm 0.2\%$ ) found in normal, uninfected erythrocytes. Further, treatment of infected cells with the reducing agent riboflavin for 24 h decreased the parasite methemoglobin level by 55%. It also inhibited hemozoin production by 50% and decreased the average size of the food vacuole by 47%. Administration of riboflavin for 48 h resulted in a 65% decrease in food vacuole size and inhibited asexual parasite growth in cultures. High doses of riboflavin are used clinically to treat congenital methemoglobinemia without any adverse side effects. This activity, in conjunction with its impressive antimalarial activity, makes riboflavin attractive as a safe and inexpensive drug for treating malaria caused by *P. falciparum*.

Studi in vitro hanno evidenziato che elevati livelli di riboflavina possono determinare la soppressione del parassita