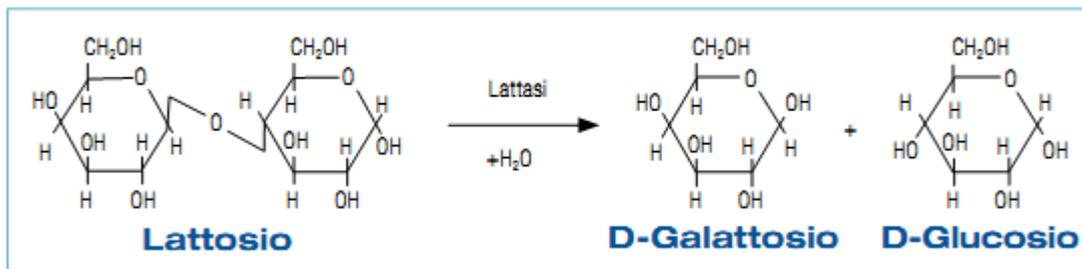


INTOLLERANZA **genetica** al **LATTOSIO**

[ricerca della **variazione - 13910 C>T**]

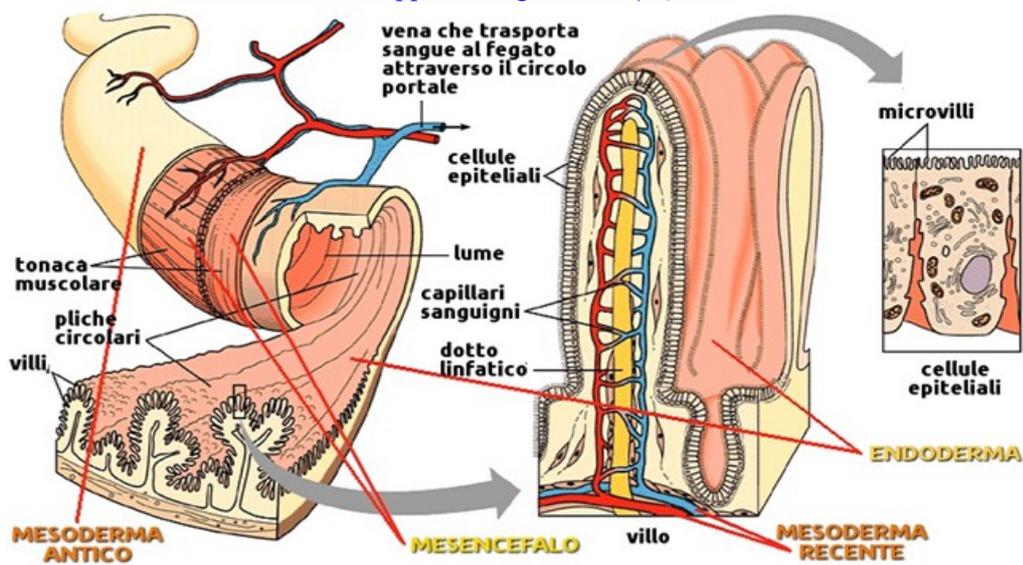
Il **Lattosio** è un disaccaride costituito da *galattosio* legato a *glucosio* ed è il *principale zucchero presente nel latte*. L'assorbimento del lattosio avviene nell'**intestino Tenue** e richiede la scissione enzimatica nei due zuccheri operata dalla **lattasi**, che si trova localizzata nell'orletto a spazzola (microvilli della mucosa intestinale).

Idrolisi del lattosio a opera della lattasi.



www.godelicious.it

[Flashcard C3 - L' apparato digerente II | Quizlet](#)



Ogni villo è tappezzato da cellule la cui membrana, rivolta verso il lume interno, presenta delle sottili estroflessioni chiamate microvilli (orletto a spazzola). La conformazione di queste cellule, chiamate enterociti, ha lo scopo di aumentare ulteriormente la capacità digestiva ed assorbente dell'intestino.

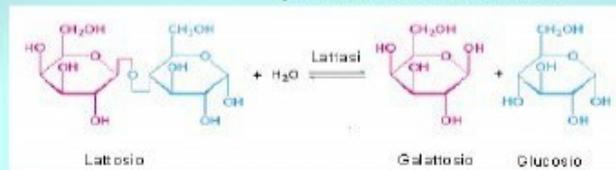
INTOLLERANZA AL LATTOSIO

COSA E' L'INTOLLERANZA AL LATTOSIO ?

INCAPACITA' O SCARSA CAPACITA' DI DIGERIRE IL LATTOSIO, ZUCCHERO CONTENUTO NEL LATTE E NEI DERIVATI, CAUSATA DA DEFICIENZA DI LATTASI, ENZIMA PRODOTTO A LIVELLO DEL TENUE.
LA LATTASI (BETA-GALATTOSIDASI) SCINDE (IDROLISI) IL LATTOSIO (DISACCARIDE) IN DUE ZUCCHERI SEMPLICI: GLUCOSIO E GALATTOSIO, CHE VENGONO ASSORBITI

FONTE DI ENERGIA

COMPONENTE DI GLICOPROTEINE E GLICOLIPIDI
NUTRIENTE ESSENZIALE PER FORMAZIONE GALATTOLIPIDI CEREBRALI

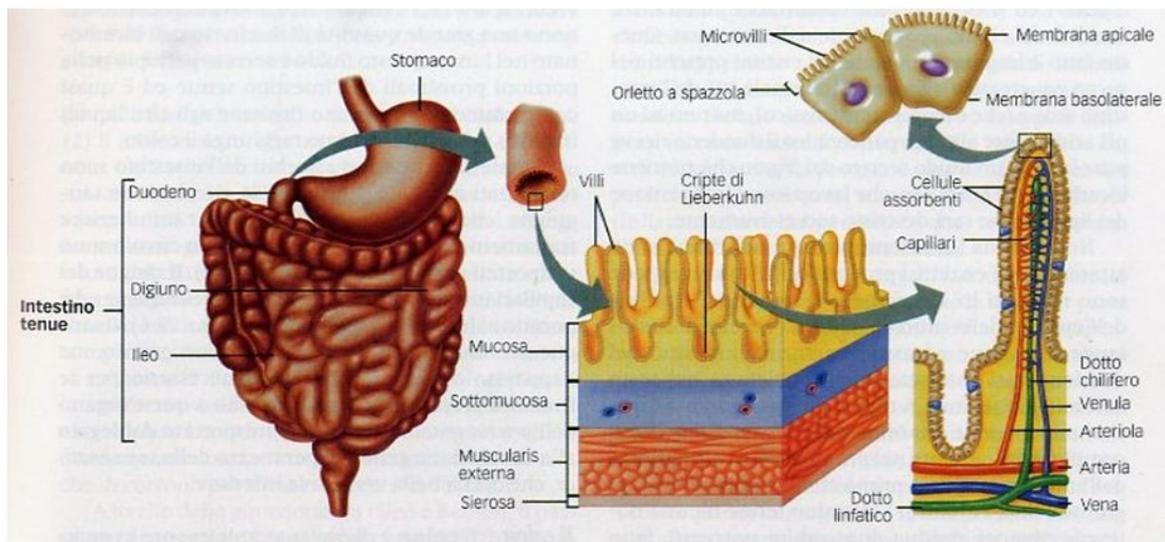


A.I.Nu.C. - N. Canonico

6

L'intestino tenue: - **digestione** di amidi, grassi e proteine e **l'assorbimento** dei nutrienti, acqua, minerali, vitamine e ioni. La digestione e' favorita dal mescolamento del chimo con i succhi pancreatici, e la bile epatica,

La mucosa intestinale: **villi**, l'orletto a spazzola costituito dai **microvilli** nelle cellule epiteliali di in ogni villo. Nelle **cripte di Lieberkhun** vi sono le cellule che producono un fluido ricco di bicarbonato. Ogni villo possiede un'arteriola e una venula e un vaso linfatico "chilifero"



INTOLLERANZA AL LATTOSIO

Dovuta alla deficienza nell'individuo che consuma latte dell'enzima β -galattosidasi, detto anche lattasi, prodotto dalle cellule epiteliali dell'intestino tenue.

Negli infanti è dovuta ad un deficit di lattasi intestinale secondaria ad una enteropatia.

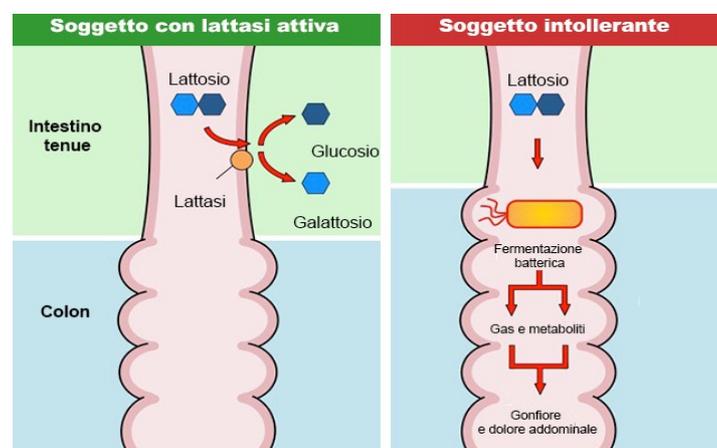
Nell'uomo l'attività lattasica intestinale è massima alla nascita, comincia a diminuire dopo lo svezzamento, fino a giungere nell'adulto ad un residuo che può essere il 10% dell'attività massima.

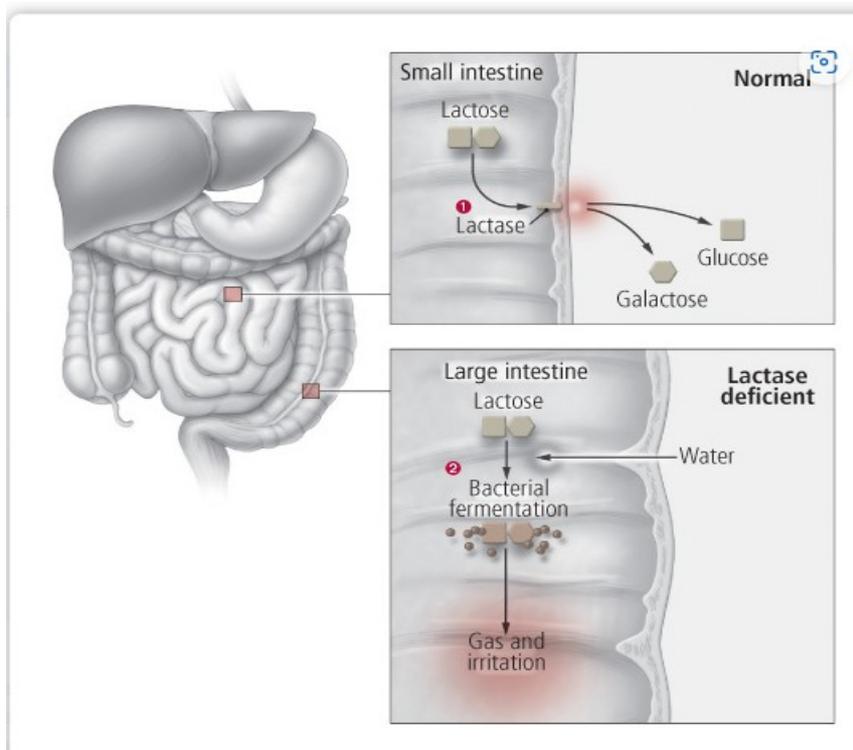
www.alicepharmacist.it

In presenza di **deficit di lattasi**, il **lattosio non assorbito nel Tenue** si comporta da **osmolita** e **richiama acqua [H₂O]** nel lume intestinale provocando una **diarrea osmotica** che lo trasporta rapidamente nel **Colon**, dove viene prontamente fermentato con produzione di **Acidi Grassi a catena corta**, **gas** (principalmente idrogeno H₂), **anidride carbonica [CO₂]** e **metano [CH₄]** e **molecole osmoticamente attive**. I prodotti della **digestione microbica** causano distensione ed irritazione della parete del **Colon**, provocando **diarrea secretoria** e il **quadro sintomatico caratteristico** (dolore addominale, gonfiore, borborigmi, diarrea).

Il **deficit di lattasi** può essere **primario** (su base genetica) o **secondario ad altre patologie infiammatorie** [In soggetti con patologie che determinano lesioni all'intestino tenue, con conseguente danno alle cellule produttrici di lattasi (ad esempio: morbo di Crohn, **celiachia**, infiammazioni e infezioni dell'intestino), si può avere un'intolleranza secondaria (**acquisita**). Tale intolleranza può risultare temporanea come nel caso di infezioni virali o batteriche, e quindi scomparire quando l'infezione è risolta (come ad esempio infezioni da **rotavirus**)] **che comportano l'alterazione dell'orletto a spazzola e la riduzione della lattasi.**

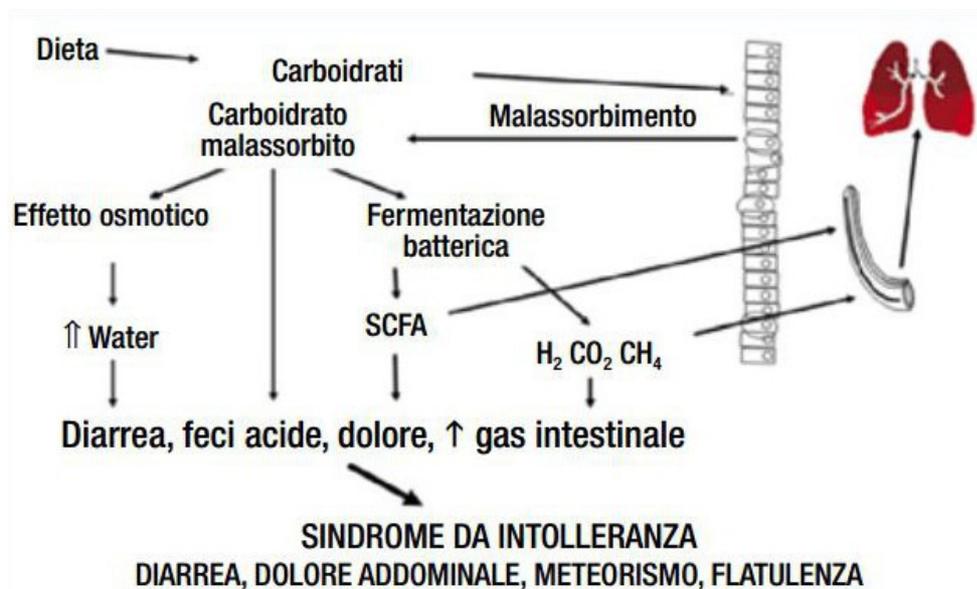
ilcamminodilucy.blogspot.com





<http://www.mcnutrition.net/>

Qualsiasi **carboidrato** malassorbito a livello del **Tenue** crea un effetto analogo al lattosio che non è stato idrolizzato a glucosio e galattosio [vedi sotto].



www.gioannimartin.com

Per una ulteriore migliore focalizzazione vediamo le figure seguenti. L'uso frequente di immagini

è sicuramente utile per arrivare a comprendere la non facile disciplina. Anche la ripetitività degli argomenti aiuta per una migliore comprensione del tutto e meglio penetrare i segreti del DNA:

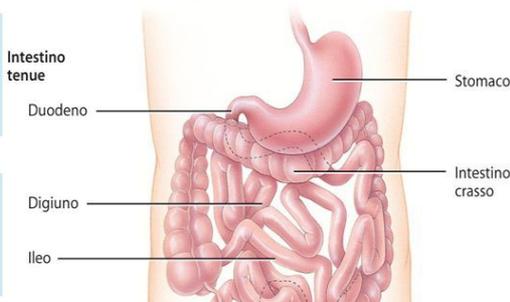
slideplayer.it

Intestino tenue: classificazione e funzioni

Nell'intestino tenue si distinguono tre tratti: duodeno, digiuno e ileo.

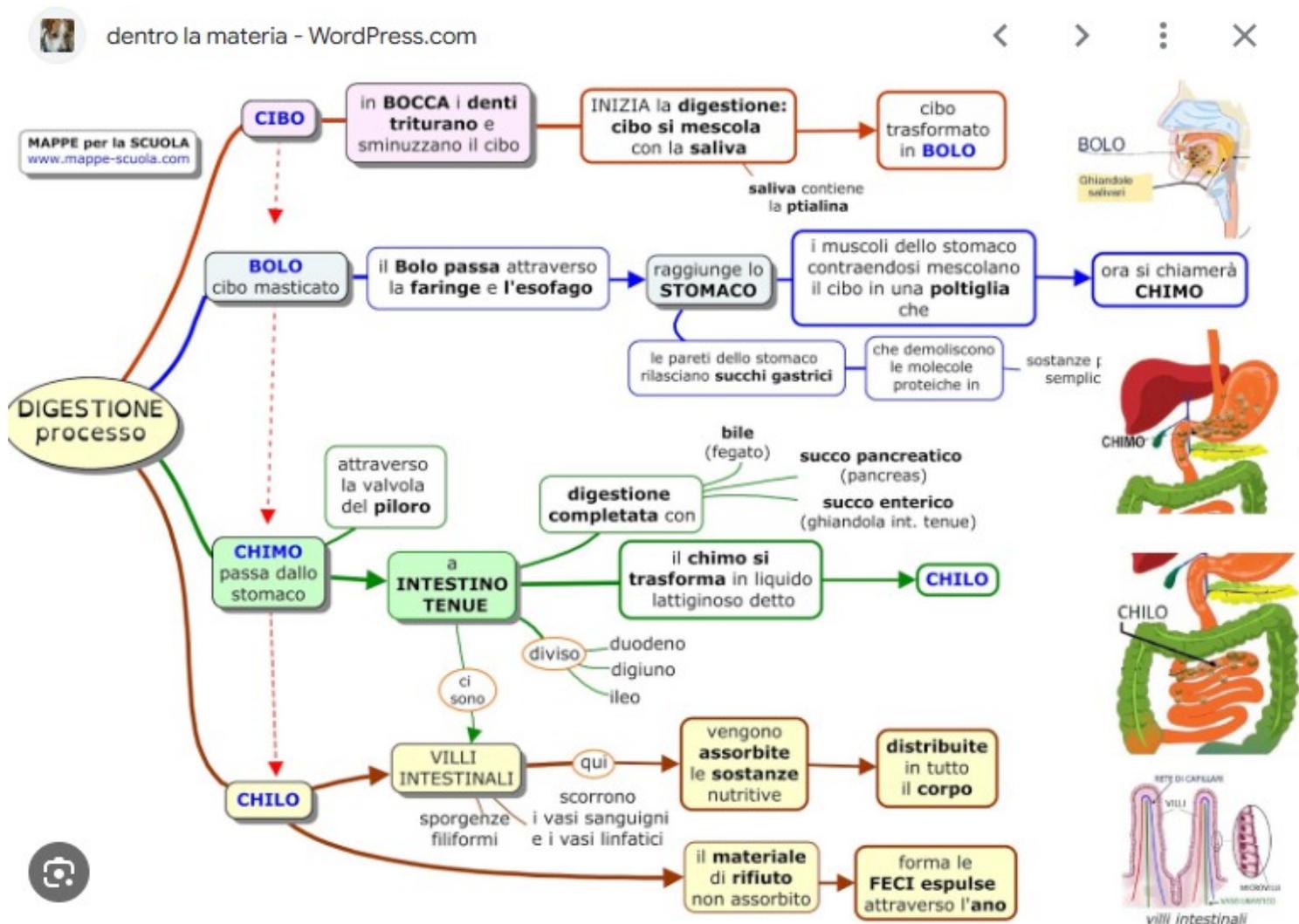
▪ Nel **duodeno** avviene la **digestione**: la demolizione delle molecole complesse in molecole semplici.

▪ Nel **digiuno** e nell'**ileo** si ha l'**assorbimento**: il passaggio delle sostanze nutritive dall'intestino al sangue.



Quindi la **digestione enzimatica** e più **in generale** avviene schematicamente come segue:

www.slideshare.net

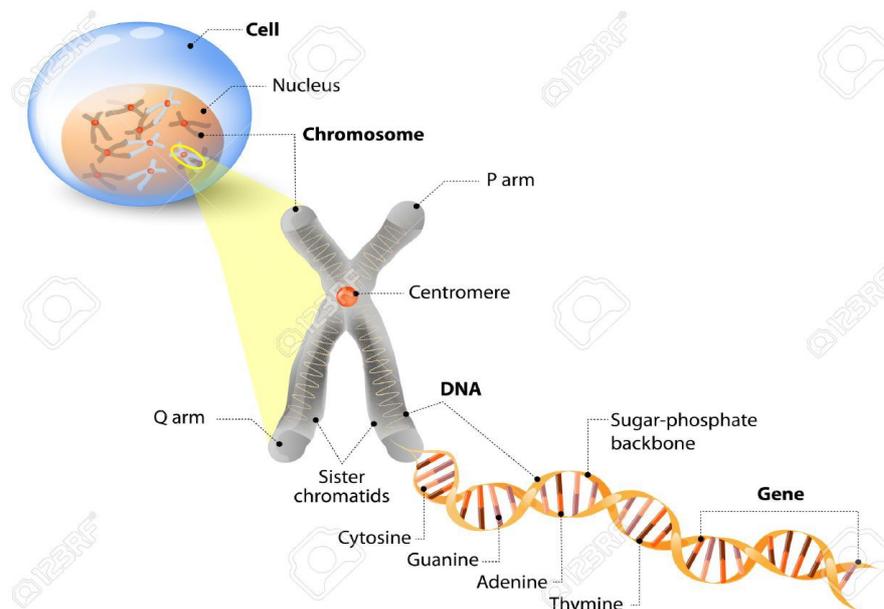


Nella maggior parte delle persone **dopo l'allattamento** si assiste a un *declino fisiologico della produzione di lattasi*, mentre in alcuni individui e in alcune popolazioni in particolare si riscontra la **persistenza della lattasi** e dunque la capacità di digerire il lattosio anche in età adulta. Si può quindi dedurre che l'intolleranza al lattosio è una condizione di normalità, mentre è la **persistenza** a rappresentare **un'eccezione**.

GENETICA DELL'INTOLLERANZA AL LATTOSIO

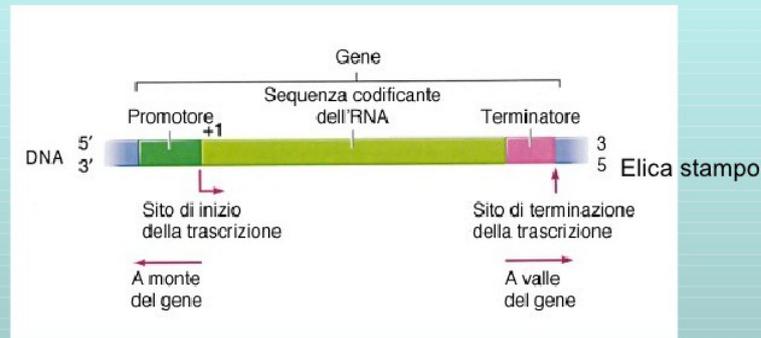
Il **meccanismo biologico** che spiega il fenomeno della persistenza della *lattasi* è di **tipo genomico** ed è legato alla presenza di **mutazioni nel cromosoma 2q21** all'interno del **gene MCM6** (Mini-Chromosome Maintenance Protein 6), *codificante* (procedura per **inserire gli aminoacidi portati dall'RNA di trasferimento, per corrispondenza tra la tripletta di questo e le triplette dell'RNA messaggero, durante la sintesi proteica**) per una proteina che forma un complesso esamerico (**MCM**) dotato di attività elicastica (ovvero che rompe i legami) e necessario per l'inizio della replicazione del **DNA eucariotico**.

NOTA: Le figure sottostanti mostrano in modo semplificato la relazione che intercorre tra **gene, DNA e cromosoma**. In Biologia Molecolare e in Genetica il **gene** è l'unità ereditaria fondamentale degli esseri viventi. I **geni** corrispondono a porzioni di **genoma** localizzate in precise posizioni all'interno della sequenza di **DNA** (o più raramente di **RNA** in certi **virus**) e contengono le informazioni necessarie per codificare in ultima istanza molecole che hanno una funzione, come RNA o **proteine**.



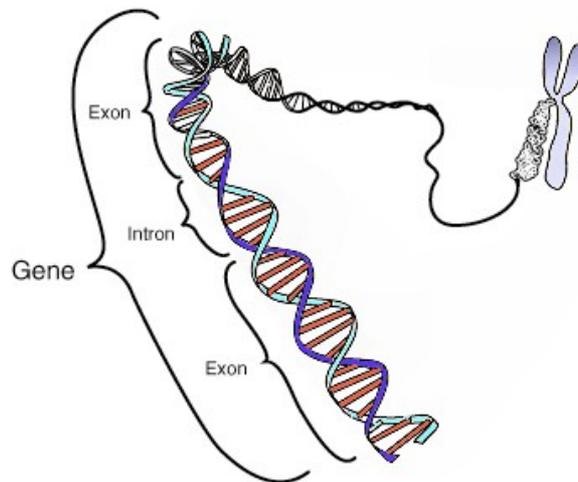
www.istockphoto.com

Quindi, schematicamente, un gene comprende:



www.slideshare.net

Per una descrizione dettagliata e per chi interessato, trattandosi di argomento complesso e non di immediata comprensione, si invita a visionare il sito [Genetica 05 | PPT \(slideshare.net\)](#), uno dei tanti proposti da Internet ma particolarmente chiaro ed educativo.



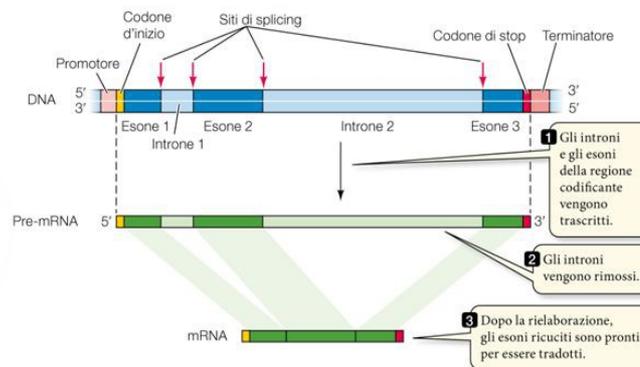
upbiotech.wordpress.com

La organizzazione del gene prevede la presenza di [introni](#) che sono regioni **non codificanti** spesso presenti nei geni [eucarioti](#) ([organismi uni o pluricellulari](#)), eliminate attraverso lo [splicing](#): solo gli [esoni](#) codificano [proteine](#) [In **biologia** molecolare e in genetica, **splicing** (dall'inglese: montaggio) è una modifica del nascente pre-mRNA che avviene insieme o dopo la trascrizione, nella quale gli introni sono rimossi e gli esoni vengono uniti]. La figura a seguire illustra un gene composto di poche decine di [basi azotate](#): in realtà, di solito, i geni si compongono di molte centinaia di basi.

Il gene presenta una diversa composizione a seconda che si considerino organismi [procarioti](#) o

La struttura di un gene eucariotico

I geni sono formati da sequenze codificanti, gli **esoni**, e sequenze non codificanti, gli **introni**.



I geni contengono anche sequenze regolatrici, come il promotore e il terminatore, che controllano il processo di trascrizione.

ZANICHELLI

7

Sadava et al. *Biologia.blu* © Zanichelli editore, 2012

eucarioti: nei primi è costituito quasi esclusivamente da sequenze **codificanti**, nei secondi contiene anche sequenze non codificanti. Nel **gene eucariotico** la **sequenza codificante come già anticipato si definisce esone** e **quella non codificante introne**. Negli organismi **diploidi** e in certi casi speciali nei batteri, ogni gene può presentare forme alternative che differiscono leggermente nella sequenza nucleotidica e prendono il nome di **alleli**.

Riconsiderando quanto anticipato, nella **cellula eucariote** pertanto un gene consiste concretamente in una **sequenza di DNA**. Tale sequenza è caratterizzata dalla presenza di:

- un **promotore**, che controlla l'**espressione genica**;
- sequenze **non codificanti** definite **introni**, che possono in certi casi avere funzione regolatoria.
- regioni **codificanti**, definite **esoni**.

Sia gli esoni che gli introni sono trascritti da DNA ad RNA durante un processo chiamato **trascrizione** in cui si sintetizza un filamento di **pre-mRNA**, così definito poiché immaturo. Esso viene infatti successivamente processato originando l'**RNA messaggero** (o **mRNA**), il quale dirige la **sintesi delle proteine**:

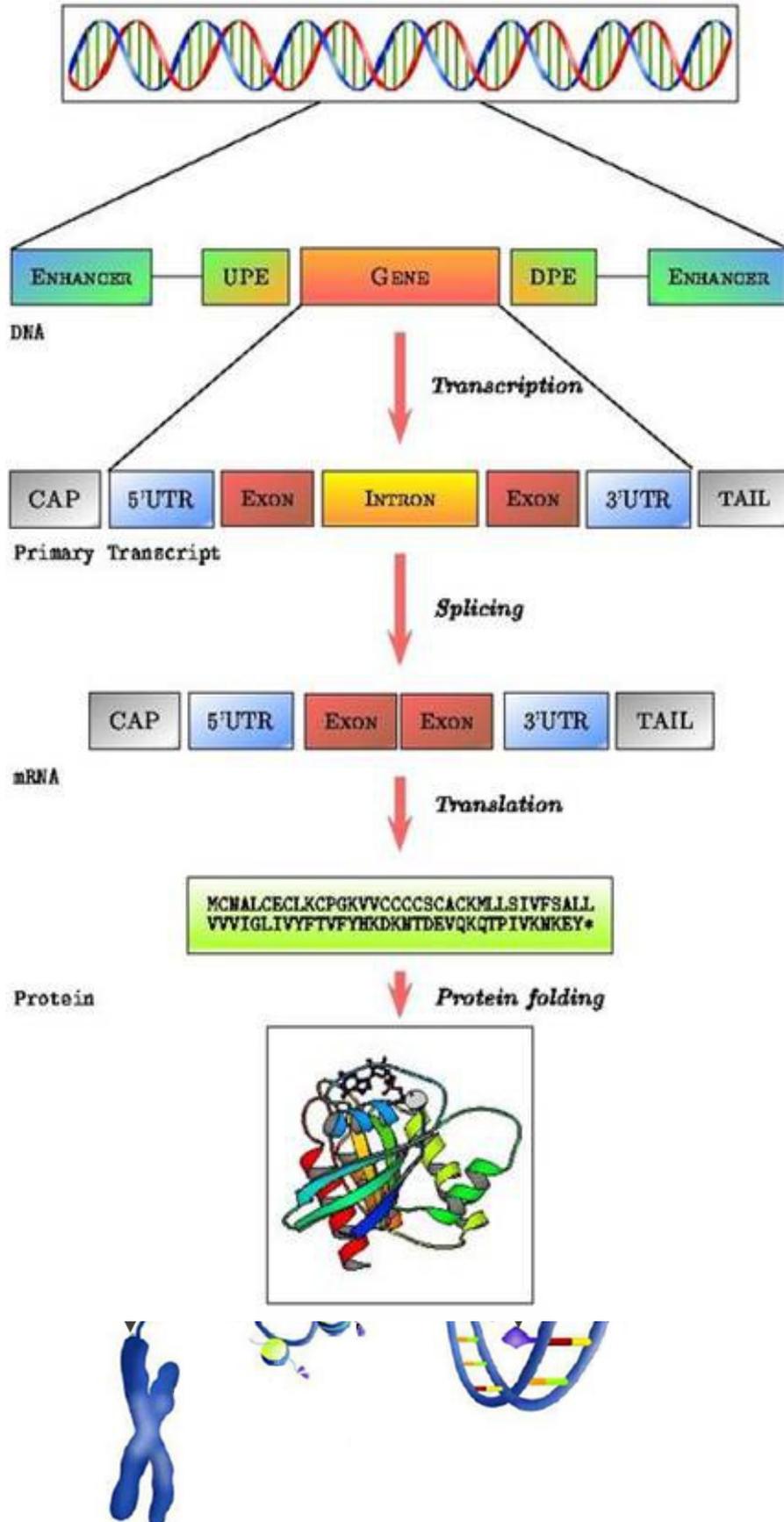
- ad esso sono infatti sottratti gli introni mediante un processo definito maturazione (in **inglese splicing**), (in molti casi si ha uno **splicing alternativo**, che permette alla cellula di sintetizzare più proteine a partire da un unico gene);
- ad esso è aggiunto un cappuccio **guanositico**, che ne impedisce la degradazione (in **inglese capping**);
- ad esso è aggiunta una coda **poliadenilica**, anch'essa coinvolta nella protezione del trascritto (**poliadenilazione**). **I geni dirigono lo sviluppo fisico e comportamentale di un essere vivente**, in quanto la maggior parte di essi codifica per **proteine**, le **macromolecole** maggiormente coinvolte nei processi **biochimici** e **metabolici** della **cellula**. La sintesi proteica è possibile grazie all'esistenza del **codice genetico**, un linguaggio a tre lettere che

associa i codoni (triplette di nucleotidi sull'RNA) agli amminoacidi (i costituenti le proteine).

- Molti geni non codificano per proteine, ma producono RNA non codificante, che può in ogni caso giocare un ruolo fondamentale nella biosintesi delle proteine e nell'espressione genica. Il fenotipo di un organismo è determinato dall'espressione dei suoi geni e dall'interazione dei prodotti genici con l'ambiente. **Tutte le cellule dello stesso organismo sono dotate dello stesso genotipo** (con alcune importanti eccezioni come nelle cellule del sistema immunitario), ossia dello stesso corredo di geni, ma la loro espressione varia nei diversi tessuti e a seconda dello stadio di sviluppo dell'organismo stesso, nonché dell'ambiente.
- Ogni singolo cambiamento nella sequenza del DNA costituisce una **mutazione** e può causare una conseguente alterazione nella sequenza di amminoacidi di una proteina o nella regolazione della sua **espressione** (che, come effetto, potrebbe anche avere conseguenze patologiche). È stato calcolato che le **alterazioni** dei nostri geni **sono responsabili di circa 5000 malattie ereditarie** (per esempio vari tipi di anemia). Altre mutazioni, anziché evidenziarsi in maniera diretta come malattia, possono causare una predisposizione ad esse.
- La densità genica di un genoma è la misura del numero di geni per milione di paia di basi (o *megabase*, Mb). In seguito al completamento del Progetto Genoma Umano, i cui risultati furono pubblicati nel 2003, sono stati annoverati circa **20.000–25.000 geni**, che occupano circa 48 megabasi su 3200 in totale, ossia circa **l'1.5% del genoma**. La densità genica del genoma umano è di circa **12–15 geni per paia di megabasi**.

Negli anni cinquanta del XX secolo (Francis Crick, biologo, 1957-58) venne formulato un principio denominato il **dogma centrale della biologia**, secondo cui, in **biologia molecolare**, il flusso dell'informazione **genetica** è **monodirezionale**: parte dagli acidi nucleici per arrivare alle proteine, senza considerare un percorso inverso passando per l'*mRNA* mediante il meccanismo della trascrizione. La trascrizione che si realizza **attraverso particolari enzimi detti genericamente RNA polimerasi**, avviene **nel nucleo della cellula**; l' *mRNA* passa poi attraverso la membrana nucleare e trasporta il messaggio (cioè l'informazione genetica) nel citoplasma, dove viene tradotto.

The Central Dogma of Molecular Biology



IL GENE: STRUTTURA DI BASE

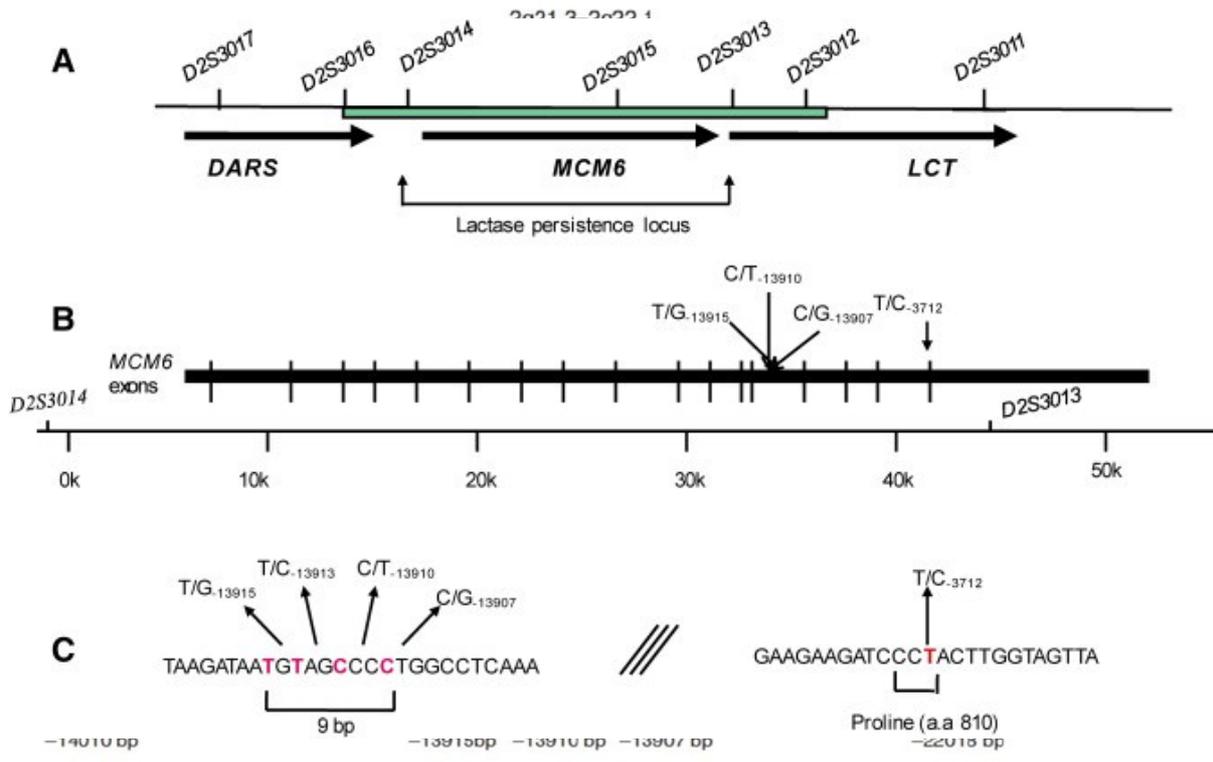


© Dr. Giulio Merlini - Tutti i diritti riservati

La **regione codificante** di un gene, anche conosciuta come **sequenza codificante** (in inglese CDS, *coding DNA sequence*), come si è già anticipato, è quella porzione del DNA o RNA di un gene, composta da esoni, che codifica per proteine.

La **regione codificante** è delimitata vicino all'estremità 5' dal codone di inizio e vicino all'estremità 3' dal codone di stop. La regione codificante nell'mRNA è delimitata dalla 5'-UTR (5' *untranslated region*) e dalla 3'-UTR (3' *untranslated region*), che sono anche parti dell'esone. **La regione codificante di un organismo è quindi la somma totale del genoma dell'organismo che è composta dalle sue regioni codificanti.**

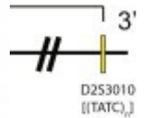
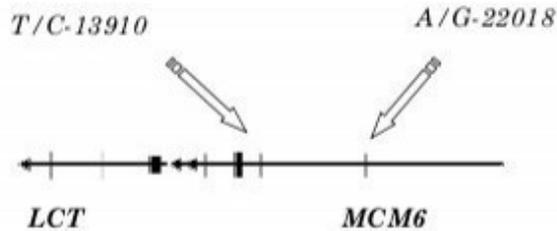
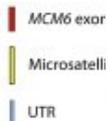
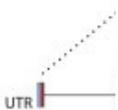
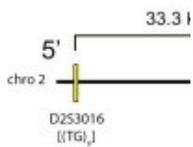
Il gene codificante per l'enzima lattasi è chiamato **MCM6** ed è localizzato sul secondo cromosoma. Si calcola che circa 7.500 anni fa una mutazione in questo gene fece la sua comparsa nel Centro Europa dando la possibilità alle popolazioni neolitiche lì presenti di consumare il latte ed i suoi derivati.



it.readkong.com

POLIMORFISMI ASSOCIATI AL GENE LCT

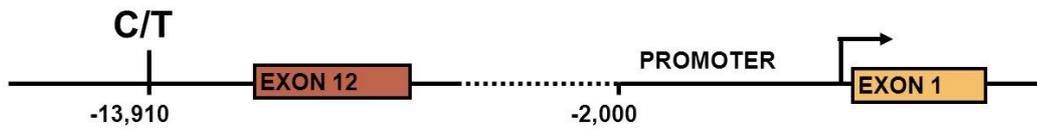
Due polimorfismi sono legati a questa regione genica nell'insorgenza di ipolattasia, e quindi **diminuzione nell'espressione** dell'enzima lattasi. Questi polimorfismi riguardano due transizioni nucleotidiche; e sono localizzati negli introni del gene **MCM6** (gene coinvolto nella regolazione del ciclo cellulare), che è localizzato 3 kb a monte del sito di inizio del gene **LCT**



www.slideshare.net

3' MCM6 Gene

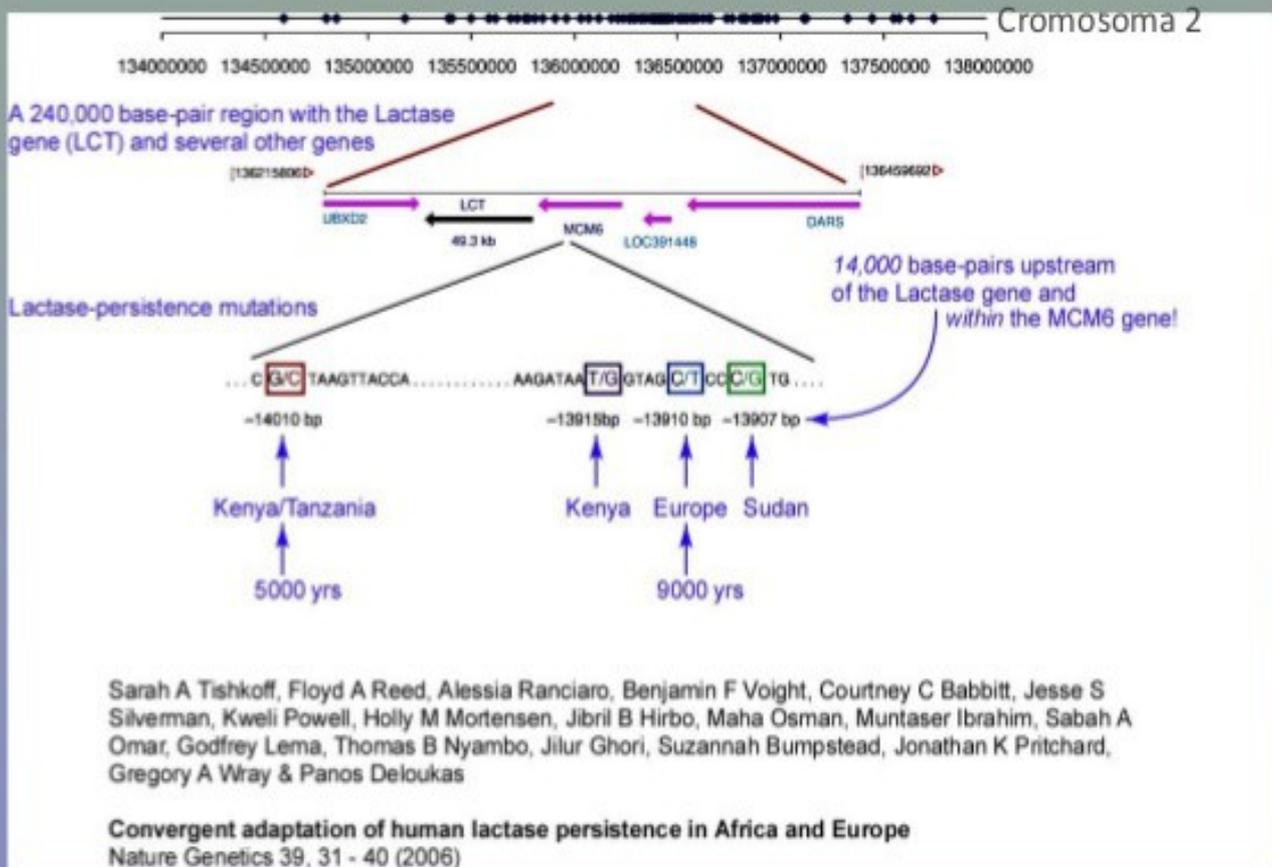
5' Lactase Gene



www.researchgate.net

Sebbene il prodotto del **gene MCM6** non sia coinvolto direttamente *nell'intolleranza al lattosio*, il **gene MCM6** si trova **localizzato a monte del gene LCT** (lattasi) e nel ripiegamento tridimensionale del DNA si viene a trovare in prossimità del **promotore del gene LCT** (vedi figure precedenti e seguente).

Localizzazione dei siti regolatori che determinano la persistenza della lattasi



www.slideshare.net

All'interno degli **introni 9 e 13** di MCM6 si trovano diverse **mutazioni polimorfiche** che riescono ad influenzare l'attività del **promotore di LCT** e vengono indicate con la distanza dal **promotore di LCT** espressa in *paia di basi*. La **variante LCT A-22018 (introne 9)** e la **LCT T-13910** sono associate rispettivamente al 97 e al 100% di **persistenza della lattasi nei finlandesi**. Nelle altre popolazioni europee ed in quella italiana, la sola **mutazione T-13910** è associata alla **persistenza della lattasi nell'86-98% dei casi**; **l'allele T** è inoltre associato ad una **maggiore produzione complessiva di lattasi**. Nell'*etnia africana* ci sono altre tre varianti presenti nell'**introne 13** che **determinano la persistenza della lattasi**: **LCT G -13907, G - 13915, C - 14010**. Si ipotizza che queste mutazioni siano comparse 9.000 anni fa circa, con l'introduzione della pastorizia nell'Egitto meridionale e la sua diffusione in Medio Oriente circa 7.000 - 8.000 anni fa ed in Europa circa 8.000 - 9.000 anni fa. Il fatto che tali mutazioni siano piuttosto recenti nella storia evolutiva dell'uomo è supportato dalla loro assenza nelle popolazioni asiatiche. Sembra che la ragione della ritenzione e della diffusione di queste varianti sia da ricondurre alla forte **pressione selettiva per la capacità di digerire il lattosio in età adulta**. I vantaggi della digestione del lattosio furono enormi, poiché essa permise di avere accesso ad una **fonte di acqua** in ambiente arido, aumentando così la probabilità di sopravvivenza dei bambini e degli adulti africani, e una **fonte di energia** (carboidrati e grassi), **di calcio** e **di vitamina D** in ambiente freddo ed a latitudini alle quali le radiazioni solari possono essere scarse per la sintesi di vitamina D. Pertanto, tali mutazioni rappresentano un vantaggio selettivo importantissimo per l'adattamento e

l'evoluzione della specie umana. Sembra però che ci sia un'altra faccia della medaglia dietro questo beneficio: infatti, i portatori dell'allele **LCT T – 13910**, che digeriscono il lattosio e assorbono glucosio e galattosio, hanno un **maggiore rischio di avere un indice di massa corporea** [$BMI = \text{peso kg} / (\text{altezza m} \times \text{altezza m})$] elevato, come riscontrato in una meta-analisi condotta su 31.720 soggetti originari del Nord e del Centro Europa e da altri studi condotti sulla popolazione di origine spagnola e delle Isole Canarie. Il medesimo allele risultò inoltre associato alla **sindrome metabolica** negli abitanti delle isole Canarie. Come già accennato, la **popolazione italiana è interessata soprattutto dal polimorfismo LCT – 13910 C>T**, **che si comporta da interruttore on/off del gene LCT. La presenza di un solo allele T** [In biologia, **allele** è una delle forme alternative che un gene può assumere nel medesimo sito (*locus*) cromosomico; spesso l'effetto di uno dei due alleli (detto **dominante**) è prevalente ai fini dell'espressione del carattere, rispetto a quello dell'altro allele (detto **recessivo**)] **garantisce l'espressione di una quantità sufficiente di lattasi in età adulta, mentre è l'omozigosi per la citosina [CC]** [L'**omozigosi**, in contrapposizione all'eterozigosi, è la condizione in cui ognuno dei due o più alleli dello stesso gene, presenti in ciascun cromosoma omologo, **codificano in maniera identica**. Nel caso delle malattie genetiche, la condizione di omozigosi è quella in cui si manifestano fenotipicamente tutte le caratteristiche patologiche. Nelle malattie di tipo autosomico recessivo, la mutazione riguarda un allele recessivo: l'individuo omozigote mostra i caratteri della malattia, mentre l'individuo eterozigote (portatore sano) non presenta alcuna sintomatologia ed è fenotipicamente indistinguibile da un individuo che possiede entrambi gli alleli normali. Le malattie autosomiche dominanti si manifestano, in forma attenuata, anche con un solo allele mutato (quindi nell'individuo eterozigote); in questi casi il quadro clinico degli omozigoti è generalmente più grave, e in talune situazioni la condizione di omozigosi può portare a morte sia prima della nascita sia nei primi mesi di vita extrauterina. Un particolare caso di o. è dato dall'**autozigosi**, caratterizzata dalla presenza di alleli identici per discendenza, in una persona nata dall'unione fra consanguinei. La probabilità di o. per discendenza è chiamata coefficiente di inincrocio o coefficiente F.] **a conferire il deficit di lattasi**, caratterizzato da malassorbimento del lattosio, cui può seguire la comparsa dei sintomi propri **dell'intolleranza al lattosio**. A tale riguardo è importante fare una precisazione: il **malassorbimento del lattosio** è causato dal **deficit di lattasi** e può anche essere **subclinico**, come si verifica spesso nei bambini, mentre **l'intolleranza al lattosio** è **caratterizzata dalla presenza di sintomi provocati dal suo malassorbimento e può dipendere anche dalla dose di lattosio ingerita**. Occorre tuttavia osservare che, dopo lo svezzamento, l'età di comparsa dell'intolleranza al lattosio è variabile e che, l'intolleranza è più frequente nell'adulto, ragion per cui si parla di **ipolattasia dell'adulto**. E' probabile che, oltre al meccanismo genetico, ci siano anche **fenomeni epigenetici** in grado di influenzare l'età di comparsa della patologia. La pressione selettiva a cui è andato incontro il gene per la lattasi sembra essere la più forte tra quelle identificate per i geni umani.

Ricapitolando: L'intolleranza al lattosio è riconducibile per circa il 90% dei casi ad una **variazione del DNA nella posizione – 13910** della **regione regolatrice del gene della lattasi**. Questo vale per le popolazioni europee. Quando la variazione è presente in entrambe le **copie del DNA (CC)** [C, citosina, base azotata pirimidinica], **essa causa una ridotta espressione dell'enzima lattasi nei microvilli dell'intestino tenue**; questa ridotta espressione fa sì che con l'avanzare dell'età (dai 7 fino ai 30 anni e oltre) il lattosio venga digerito sempre meno portando a manifestazioni cliniche come **coliche, crampi, meteorismo e diarrea**. Al contrario, nel caso in cui la variazione presenti la **lettera T** (timina, altra base azotata pirimidinica), **in una sola copia (CT) oppure in entrambe le copie del DNA (TT)**, l'attività enzimatica è sufficiente a garantire la digestione del lattosio. I sintomi possono presentarsi già con circa 20 ml di latte, sebbene alcuni individui possano tollerare più lattosio mentre altri molto meno. **Bambini al di sotto dei 7 anni portatori del genotipo CC** non devono sospendere l'assunzione di latte in funzione di questo esame perché l'organismo in età pediatrica può digerire il lattosio **nonostante la variazione del DNA**. L'attività enzimatica andrà riducendosi con la crescita del bambino. I sintomi solitamente si manifestano tra

i 7 ed i 30 anni e sono la principale causa di disagio, **ma non causano danni permanenti**. La terapia consiste nell'evitare il lattosio, per quanto possibile. Considerato che i latticini sono una fonte molto importante di **calcio**, quando si riducono a causa di intolleranza al lattosio, è importante equilibrare la dieta con altre fonti di Calcio.

NOTA

L'**epigenetica** si occupa dello studio di tutte quelle modificazioni ereditabili che portano a variazioni dell'espressione genica senza però alterare la sequenza del **DNA**, quindi senza provocare modificazioni nella sequenza dei **nucleotidi** che lo compongono. In altre parole, l'epigenetica può essere definita come lo studio di quelle variazioni nell'espressione dei nostri geni, che non sono provocate da vere e proprie **mutazioni genetiche**, ma che possono essere trasmissibili.

Utilizzando un linguaggio più tecnico, invece, possiamo affermare che **l'epigenetica studia tutte quelle modifiche e tutti quei cambiamenti che sono in grado di variare il fenotipo di un individuo, senza tuttavia alterarne il genotipo**.

Il merito dell'aver coniato il termine "**epigenetica**" viene attribuito al **biologo Conrad Hal Waddington** che, nel 1942, la definì come *"la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto, e pone in essere il fenotipo"*.

Spiegata in questi termini, l'epigenetica può sembrare piuttosto complessa; per meglio comprenderne il concetto può essere utile aprire una piccola parentesi su com'è fatto il DNA e su come avviene la trascrizione dei geni in esso contenuti.

Il **DNA** è contenuto all'interno del **nucleo cellulare**, possiede una struttura a doppia elica ed è costituito da unità ripetitive, chiamate nucleotidi.

La maggior parte del DNA contenuto all'interno delle nostre cellule è organizzato in particolari subunità chiamate **nucleosomi**. I nucleosomi sono costituiti da una parte centrale (**detta core**) composta da proteine chiamate **istoni** attorno al quale il DNA si avvolge.

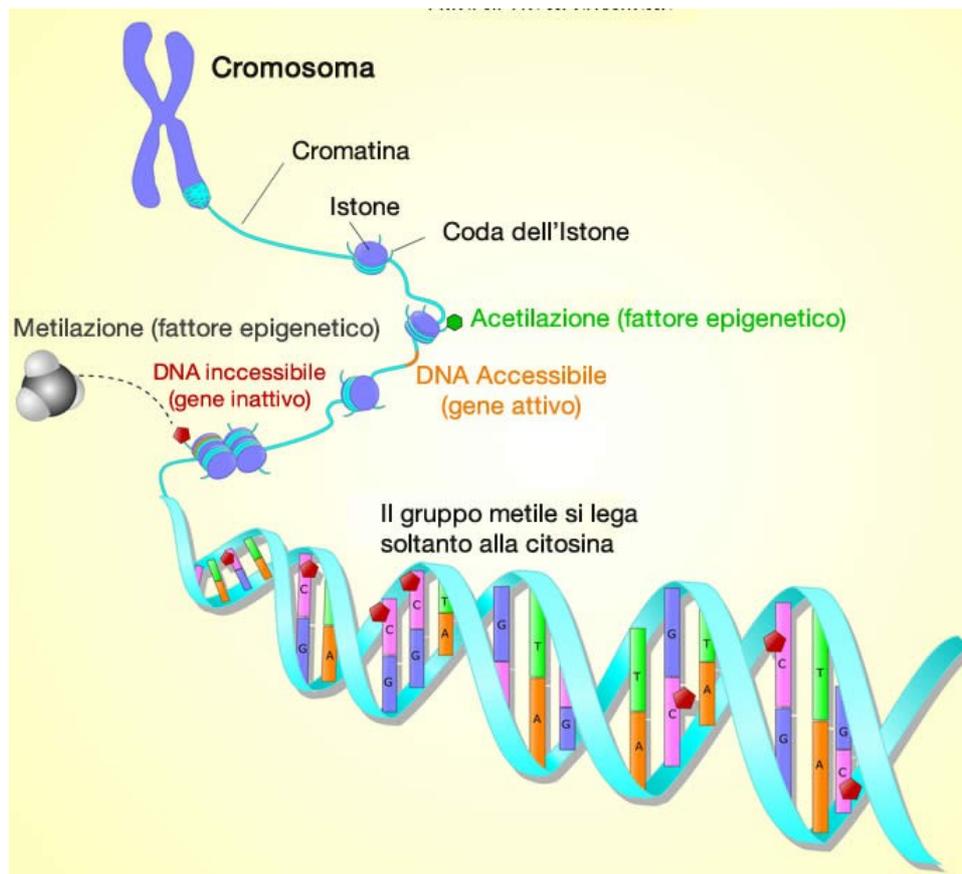
L'insieme del DNA e degli istoni costituisce la cosiddetta **cromatina**.

La trascrizione dei geni contenuti nel DNA dipende proprio dall'impacchettamento di quest'ultimo all'interno dei nucleosomi. Infatti, il processo di trascrizione genica è regolato dai **fattori di trascrizione**, particolari proteine che si legano a specifiche **sequenze di regolazione** presenti sul DNA e che sono in grado di attivare o reprimere - a seconda dei casi - specifici geni.

Un DNA con un basso livello d'impacchettamento, pertanto, permetterà ai fattori di trascrizione di accedere alle sequenze di regolazione.

Al contrario, un DNA con un elevato livello d'impacchettamento non consentirà loro l'accesso. Il livello d'impacchettamento è determinato dagli stessi istoni e dalle modifiche che possono essere effettuate nella loro struttura chimica.

Più nel dettaglio, l'**acetilazione degli istoni** (cioè l'aggiunta di un gruppo acetile in corrispondenza di particolari siti sugli **amminoacidi** che compongono queste proteine) fa sì che la cromatina assuma una **conformazione "più rilassata"** consentendo l'entrata dei fattori di trascrizione, quindi la trascrizione genica. Di contro, la **deacetilazione** rimuove i gruppi acetili, provocando l'**addensamento della cromatina** e bloccando così la trascrizione genica.



www.uni3trieste.it

Alla luce di quanto finora detto, possiamo affermare che, *se l'epigenetica studia le modificazioni in grado di cambiare il fenotipo, ma non il genotipo di un individuo*, un segnale epigenetico è quella modificazione capace di alterare l'espressione di un determinato gene, pur senza alterarne la sequenza nucleotidica.

Di conseguenza, possiamo affermare che l'**acetilazione degli istoni** di cui abbiamo parlato nel paragrafo precedente può essere considerata come un segnale epigenetico; in altre parole, si tratta di una modifica epigenetica capace di influire sull'attività del gene (che può venire trascritto o meno) senza alterarne la struttura.

Un altro tipo di modificazione epigenetica è costituita dalla **reazione di metilazione**, sia del DNA, sia degli stessi istoni.

Ad esempio, la **metilazione (ossia l'aggiunta di un gruppo metile $-CH_3$)** del DNA in **corrispondenza di un sito promotore riduce la trascrizione del gene, la cui attivazione è regolata proprio da quello stesso sito promotore**. Infatti, il **sito promotore** è una specifica sequenza di DNA che si trova a monte dei geni, il cui compito è quello di permettere l'inizio della trascrizione degli stessi. L'aggiunta di un gruppo metile in corrispondenza di tale sito provoca, pertanto, una sorta d'ingombro che ostacola la trascrizione genica.

Ancora, altri esempi di modificazioni epigenetiche attualmente conosciute sono la **fosforilazione** [La fosforilazione è una reazione chimica che consiste nell'aggiunta di un gruppo fosfato (PO_4^{3-}) ad una proteina o ad un'altra molecola] e l'**ubiquitinazione** [L'ubiquitina è una piccola proteina regolatoria, ubiquitaria negli eucarioti. Con il termine di ubiquitinazione ci si riferisce alla modificazione post-traduzionale di una proteina dovuta al legame covalente di uno o più monomeri di ubiquitina. Tale legame porta, solitamente, alla degradazione della proteina stessa].

Tutti questi processi che coinvolgono DNA e *proteine istoniche* (ma non solo) sono regolati da altre proteine che vengono sintetizzate in seguito alla trascrizione di altri geni, la cui attività può essere, a sua volta, alterata.

Ad ogni modo, la peculiarità più interessante di una *modificazione epigenetica* è che essa può avere luogo in risposta a stimoli ambientali esterni che riguardano, appunto, l'ambiente che ci circonda, il nostro stile di vita (compresa l'alimentazione) e il nostro stato di salute.

In un certo senso, una *modificazione epigenetica* può essere intesa come un **cambiamento adattativo** operato dalle cellule.

Tali cambiamenti possono essere **fisiologici**, come avviene nel caso dei neuroni che adottano meccanismi epigenetici per l'apprendimento e la memoria, ma possono anche essere **patologici**, come avviene, ad esempio, nel caso dei disturbi mentali o dei tumori.

Altre importanti caratteristiche delle modificazioni epigenetiche sono la **reversibilità** e l'**ereditarietà**. Infatti, tali modificazioni possono essere trasmesse da una cellula all'altra, benché possano comunque subire ulteriori cambiamenti nel tempo, sempre in risposta a stimoli esterni.

Infine, le *modificazioni epigenetiche* possono avvenire in diverse fasi della vita e non solo a livello **embrionale** (nel momento in cui le cellule si differenziano) come si credeva un tempo, bensì anche quando l'organismo è già sviluppato.

La scoperta dell'epigenetica e delle modificazioni epigenetiche può essere ampiamente sfruttata in ambito terapeutico per il potenziale trattamento di diversi tipi di patologie, fra cui quelle di tipo neoplastico (tumori).

Infatti, come accennato, le modificazioni epigenetiche possono essere anche di natura patologica; perciò, in questi casi, possono essere definite come delle vere e proprie anomalie. I ricercatori hanno quindi ipotizzato che, se questi cambiamenti possono essere influenzati da stimoli esterni e possono manifestarsi e ulteriormente modificarsi durante tutta la vita dell'organismo, allora è possibile intervenire su di essi utilizzando specifiche molecole con l'intento di riportare la situazione in condizioni di normalità. Cosa, questa, che non è possibile fare (almeno non ancora) **quando la causa della malattia risiede in una vera e propria mutazione genetica**.

Per meglio comprendere questo concetto possiamo prendere come esempio l'uso che i ricercatori hanno fatto della conoscenza dell'epigenetica nel campo delle terapie antitumorali.

Com'è ben noto, le **patologie neoplastiche hanno origine da mutazioni genetiche che portano alla formazione di cellule maligne**, che si riproducono molto velocemente dando origine alla malattia.

Tuttavia, si è visto che - **a parità di mutazioni genetiche - uno stesso tumore può svilupparsi in maniera diversa e in differenti forme da un individuo all'altro (ad esempio, in un individuo può insorgere una forma fulminante, mentre in un altro una forma cronica)**. I ricercatori ritengono che questo diverso modo di manifestarsi della patologia sia **regolato proprio dai fenomeni che stanno alla base dell'epigenetica**.

In particolare, si è osservato che in molte forme tumorali, i meccanismi epigenetici che portano all'insorgenza della malattia si basano proprio sulla **metilazione** e **acetilazione** del DNA e degli **istoni**.

La ricerca in questo campo ha portato quindi alla sintesi di molecole tuttora in fase di sperimentazione che sono in grado di agire a livello di questi meccanismi epigenetici e di esercitare su di essi un certo controllo.

Naturalmente, non agendo direttamente sul DNA - quindi non agendo sulla mutazione genetica che provoca il tumore in sé - questi potenziali farmaci non sono risolutivi, ma potrebbero rallentare o arrestare la progressione della patologia neoplastica e, allo stesso tempo, potrebbero consentire una riduzione delle dosi di chemioterapici antitumorali somministrati, migliorando sensibilmente la qualità della vita del paziente, così come potrebbero allungarne la prospettiva di vita.

Ad ogni modo, i meccanismi dell'epigenetica non sono coinvolti solo nello sviluppo delle patologie tumorali e le conoscenze finora acquisite su di essa possono fornire nuovi e utili spunti per la sintesi di farmaci sempre più efficaci e specifici per il trattamento di malattie per le quali ancora non esistono terapie mirate.

Fine NOTA

Bisogna inoltre tenere presente che un soggetto adulto **omozigote per la citosina**, anche se non esprime la **lattasi**, potrebbe ancora essere tollerante qualora dovesse possedere nell'intestino una **flora lattobacillica/lattobacillare costitutiva ben sviluppata**. **In questo caso, i lattobacilli compensano la carenza di lattasi endogena digerendo il lattosio**. Anche i **lattobacilli esogeni** di origine alimentare (ad esempio yogurt. Lo yogurt infatti è un alimento "vivo": al suo interno contiene miliardi di batteri come lo *Streptococcus thermophilus* e il *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*. Queste specie di batteri **si nutrono del lattosio** presente nel latte e lo trasformano in **acido lattico**. L'acidificazione del latte causa una coagulazione delle proteine e, quindi, la **formazione dello yogurt**. **Questi batteri infatti producono beta-galattosidasi, un enzima capace di scindere il lattosio**. I batteri responsabili della formazione dello yogurt hanno anche **un'altra particolarità**: sono molto **resistenti** e riescono a sopravvivere alle condizioni del nostro apparato digerente. Non tutti i probiotici sono capaci di questa attività. Alcuni muoiono quando vengono ingeriti e quindi non hanno nessun effetto benefico. I fermenti lattici presenti nello yogurt invece riescono a sopravvivere alla saliva, ai succhi gastrici e alla bile. In questo modo possono raggiungere l'intestino, dove cominciano a riprodursi e danno nuova linfa vitale alla colonia batterica lì presente. In base a quanto detto si comprende che chi è intollerante al lattosio **può assumere i fermenti lattici** che, anzi, possono contribuire a una migliore digestione del lattosio. Sul mercato sono comunque disponibili fermenti lattici naturalmente privi di lattosio maggiormente indicati per chi ha problemi di **intolleranza al lattosio**. **N.B. Assicurarsi comunque che sulla etichetta dello yogurt sia espressamente indicato che contiene batteri VIVI e VITALI**), possono contribuire alla digestione del lattosio, poiché morendo nell'intestino sotto l'azione dei succhi gastrici ed enterici, riversano la **propria lattasi** nel lume intestinale. **Ricordo che in Italia circa il 50% della popolazione è intollerante al lattosio**.

Ricapitolando con una più sbrigativa spiegazione:

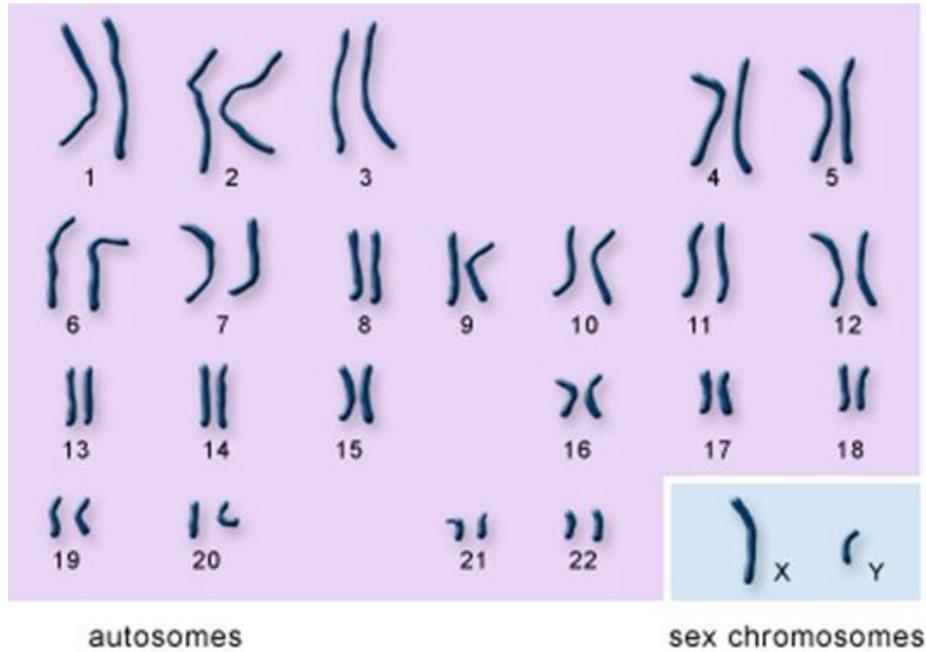
I meccanismi biomolecolari che regolano il metabolismo del Lattosio

In funzione della capacità di digerire o meno il lattosio, nella popolazione umana è possibile distinguere 2 fenotipi:

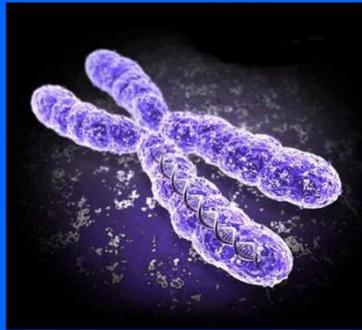
- **Lattasi non persistente LNP (intolleranti)**: *questo fenotipo* è caratterizzato dalla diminuzione nel tempo della produzione di lattasi, caratteristica ancestrale del genere umano. Dopo lo svezzamento l'enzima non viene più prodotto, o viene prodotto in quantità via via sempre più limitate fino all'età adulta.
- **Lattasi persistente LP (tolleranti)**: *questo fenotipo* è caratterizzato dalla capacità di produrre lattasi anche nell'età adulta ed è comparso circa 9.000 anni fa con lo sviluppo dell'allevamento degli animali. La comparsa della **lattasi persistenza**, dovuta ad una mutazione intervenuta nel **gene MCM6** a monte del gene **LCT** che **codifica** per l'**enzima lattasi**, ha rappresentato subito un vantaggio positivo, dato che ha permesso di utilizzare il latte come fonte di nutrimento per l'uomo durante tutta la sua esistenza e non soltanto nel periodo post natale.

La *lattasi* è una *proteina integrale della membrana degli enterociti* (Le proteine di membrana sono classificate in **estrinseche** (periferiche) ed **intrinseche** (proteine transmembrana o integrali) ed è *codificata dal gene LCT* che si trova sul **cromosoma 2** (vedi figura).

www.biologyexams4u.com



- Il gene per l'enzima lattasi, denominato LCT, è localizzato nel cromosoma 2, è formato da 50 kb e presenta nella sua sequenza 17 esoni.



slideplayer.it

La bassa capacità dell'organismo di idrolizzare il lattosio è dovuta a un fenomeno di regolazione programmata che coinvolge il **gene MCM6, a monte di LCT**. Tale gene presenta diversi polimorfismi a singola base nucleotidica con alta associazione per la *lattasi-persistenza*; nello specifico, un **genotipo che presenta due Timine (TT) in posizione -13910** determina una *Lattasi-Persistenza (LP)*, così come un eterozigote Timina/Citosina (T/C), mentre un **genotipo omozigote CC in posizione -13910** determina un *fenotipo Lattasi Non Persistente (LNP)*.

LNP
Fenotipo Lattasi non persistenti.
Intolleranti (condizione ancestrale).



LP
Fenotipo Lattasi persistenti.
Tolleranti (intervento della
mutazione C>T in eterozigosi).



LP
Fenotipo Lattasi persistenti.
Tolleranti (intervento della
mutazione C>T in omozigosi).



diagnostici.eurospital.it



www.ldm.ch/IT/Intolleranza-al-lattosio-2275d...

DIAGNOSI DI INTOLLERANZA AL LATTOSIO

I **Test** per sapere se i sintomi sono da ricondurre a un deficit da lattasi sono:

- l'**H2 breath test**
- il **Test genetico**.



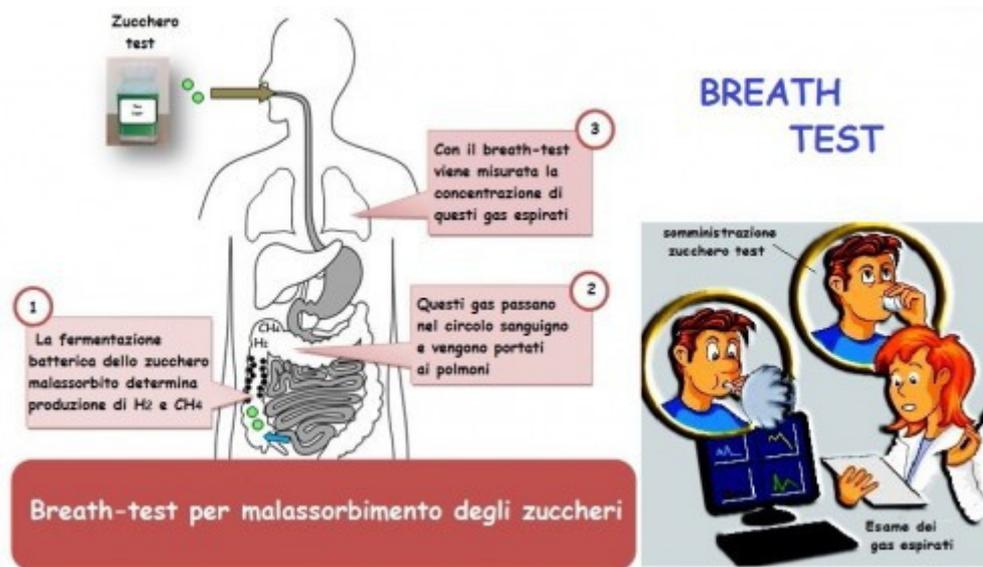
centroanalisibiomediche.it/2023/01/31/int...

L'**H2 breath test** – chiamato anche *hydrogen breath test o test del respiro* – misura la quantità di idrogeno presente nel respiro del paziente prima e dopo l'ingestione di lattosio in dose standard (20 – 25 g).

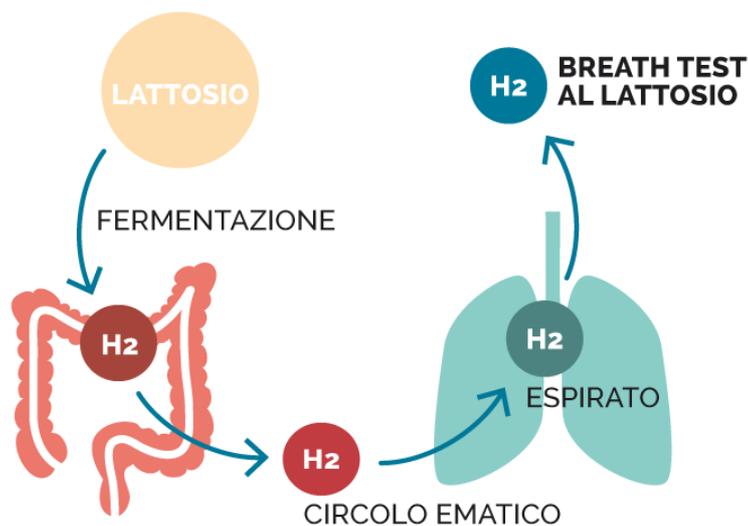
L'**H2 breath test** sebbene sia ampiamente utilizzato, presenta alcuni limiti diagnostici e pratici, tanto nella preparazione quanto nell'esecuzione.

Innanzitutto durante il test bisogna sopportare i disturbi causati dall'ingestione di lattosio, in più può dare origine a falsi negativi e, anche quando diagnostica un'intolleranza al lattosio, l'**H2 breath** non è in grado di stabilire se essa è di origine genetica – cioè **permanente** – o *secondaria ad altre cause* – cioè **transitoria**.

Il **H2-Breath Test** ha **buona sensibilità** (circa 77,5%) ed una **ottima specificità** (circa 97,6%).



www.alicepharmacist.it



Breath test per intolleranze - Gastroenterologo Antonio Iannetti

Il test genetico invece, analizza nel DNA, il **polimorfismo LCT – 13910 C>T** ed è sempre più usato per la sua capacità predittiva per scoprire se è presente il gene responsabile della predisposizione all'intolleranza al lattosio.

Ha molti vantaggi:

- Si esegue una volta sola nella vita,
- È pratico, rapido e indolore
- Non è invasivo. Basta raccogliere un campione dalla bocca con un **tampone strofinato sulle guance** o un **prelievo di sangue**.
- È sicuro

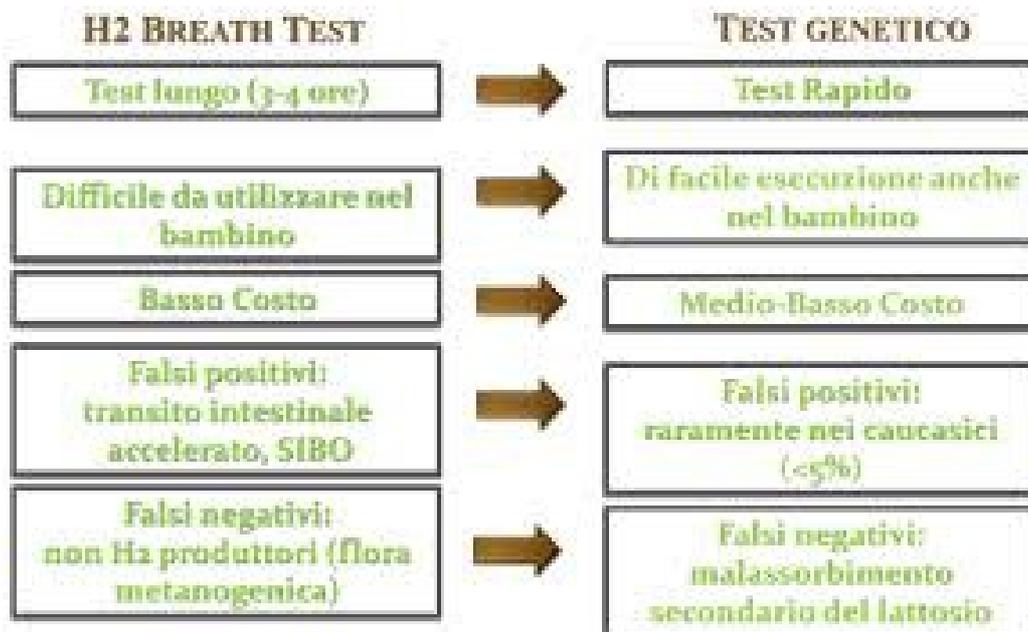
Per questo il test genetico è ideale soprattutto per i bambini e può essere eseguito a partire dal 6° mese dopo la nascita. È anche molto utile per chi è già in possesso di una diagnosi di intolleranza al lattosio ottenuta con il breath test e vuole capire se si tratta di **intolleranza al lattosio primaria o secondaria ad altre cause**.

Il test genetico manifesta un'elevata sensibilità (97%) e specificità (95%). E' un test semplice e non invasivo, di facile esecuzione e adatto soprattutto nel bambino, in cui il Breath test è difficile da effettuarsi.

Un test genetico negativo esclude un'intolleranza al lattosio permanente.

Per motivi di praticità questo test dovrebbe essere utilizzato come primo step nella diagnosi di intolleranza al lattosio in pazienti con sintomi intestinali, il che potrebbe evitare un buon 50% dei Breath Test.

Falsi positivi sono presenti sia nel Breath Test sia nel test genetico, come i falsi negativi dovuti, nel **Breath Test** alla *flora metanogenica non H₂-produttrice* e nel **test genetico** al *malassorbimento secondario del lattosio*.



www.sisteweb.it

Il nostro laboratorio esegue solamente il Test genetico.

TERAPIA DELL'INTOLLERANZA ALLATTOSIO

L'intervento primario è costituito dalla **dieta priva di lattosio**, quindi dall'esclusione di cibi che lo contengono, oppure dalla sostituzione di questi alimenti con quelli privati di lattosio (ad esempio latte e latticini delattosati). L'integrazione con **lattasi e lattobacilli** ai pasti permette di compensare l'eventuale assunzione di cibi contenenti lattosio. Anche lo **yogurt**, naturalmente ricco di lattobacilli, risulta normalmente tollerato, così come i **formaggi stagionati**, che presentano un contenuto di lattosio relativamente basso.

DOVE SI NASCONDE IL LATTOSIO?



www.nutrizionistapilosi.it

Per facilitare la scelta dei cibi indicati nell'intollerante al lattosio riporto le tabelle sottostanti:

ALIMENTI DA ESCLUDERE

- Latte di pecora, capra, asina, bufala, vaccino
- Formaggi freschi
- Burro
- Biscotti con latte o burro
- Cioccolato al latte o parzialmente fondente
- Creme di pasticceria
- Gelati
- Pane al latte, grissini, crackers, fette biscottate con latte e/o derivati
- Torte o dolci in genere
- Piatti di carne con aggiunta di panna o latte
- Purea di patate
- Besciamella e altre salse fatte con panna o latte
- Insaccati

ALIMENTI A RISCHIO

- Hamburger, polpette
- Cioccolato in polvere o solubile
- Caffè solubile
- Cereali per la colazione
- Caramelle
- Margarine
- Ragù in scatola
- Polenta
- Ripieni di alimenti surgelati
- Pasta ripiena
- Gnocchi di patate
- Salse in scatola
- Frutta in scatola o surgelata
- Salumi
- Liquori dolci
- Dado da brodo
- Caffè al ginseng

ALIMENTI CONSENTITI

- Latte vaccino privo di lattosio
- Yogurt
- Latte di origine vegetale
- Budini e gelati di soia
- Parmigiano reggiano, Grana Padano-Emmenthal, Groviera
- Fette biscottate senza latte
- Tofu
- Prosciutto crudo
- Salumi ed insaccati senza lattosio
- Carni bianche, pollo, coniglio, tacchino
- Maiale, cavallo, manzo
- Pesce
- Frutta e verdura fresca

www.biopills.net