



## INTOLLERANZE DI ORIGINE GENETICA

### LCT (-13910 C/T) - INTOLLERANZA GENETICA AL LATTOSIO

Il lattosio è uno zucchero disaccaride costituito da due monosaccaridi facilmente assorbibili: il glucosio e il galattosio. L'enzima lattasi-florizina idrolasi (lactase phlorizin hydrolase o LPH), una  $\beta$ -galattosidasi presente sulla superficie apicale dei microvilli dell'intestino tenue ed è responsabile della digestione del lattosio. L'attività della lattasi è elevata e vitale durante l'infanzia ma nella maggior parte dei mammiferi, compresi gli esseri umani, la sua attività diminuisce dopo la fase di svezzamento. In altri esseri umani sani, l'attività della lattasi persiste a un livello elevato per tutta la vita adulta, consentendo loro di digerire il lattosio. Questo tratto genetico ereditato in modo dominante è noto come persistenza della lattasi. La distribuzione dei diversi fenotipi della lattasi nelle popolazioni è molto variabile ed è controllata da un elemento polimorfico cis che agisce sul gene della lattasi. Lo screening genetico permette di individuare la presenza del polimorfismo C/T in posizione -13910 nel gene MCM6 responsabile del controllo dell'espressione del gene LCT il quale codifica per l'enzima lattasi. La variante polimorfica è associata ad una ridotta espressione dell'enzima e quindi a un deficit nell'attività della lattasi, che può comportare una sintomatologia in grado di manifestarsi in più distretti dell'organismo, con una considerevole variabilità interindividuale nella entità e gravità delle manifestazioni cliniche.

I sintomi sono influenzati da diversi fattori: la quantità di lattosio ingerita, la composizione della flora intestinale dell'individuo, il tempo di transito intestinale e la presenza di altri componenti dietetici nel lume intestinale. La sintomatologia comprende: dolori muscolari ed articolari, dolori addominali, colite, gonfiore, diarrea, stipsi, flatulenza, meteorismo, nausea, cistiti, cefalea, sbalzi di umore, irritabilità, disturbi del sonno, palpitazioni, extra-sistole, stato infiammatorio generalizzato, sintomi legati all'apparato respiratorio come asma, tosse, naso gocciolante, lacrimazione. Si possono osservare fenomeni di infiammazione localizzata a più ampie condizioni di infiammazione generalizzata alla cute come acne, eczemi ed orticaria o sintomi legati all'apparato respiratorio come asma, tosse, naso gocciolante, lacrimazione. Il lattosio è inoltre contenuto negli eccipienti di molti farmaci pertanto nei soggetti intolleranti può anche interferire con eventuali terapie farmacologiche in atto, rallentandone l'efficacia.

Il test per l'intolleranza genetica al lattosio viene effettuato in quanto tale condizione è molto rappresentata nella popolazione mondiale (circa il 70% dei soggetti risulta positivo) e rappresenta un problema di notevole rilevanza clinica.



## INTOLLERANZE DI ORIGINE GENETICA

### APLOTIPI DQ2 E DQ8 - PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA CELIACHIA

La celiachia è una patologia immuno-mediata del sistema gastrointestinale innescata dall'ingestione di glutine ed è caratterizzata da infiammazione cronica della mucosa dell'intestino tenue con atrofia dei villi intestinali, malassorbimento e una varietà di manifestazioni cliniche. È una patologia autoimmune e come tale ha un'etiologia multifattoriale: il meccanismo patogeno coinvolge sia fattori ambientali scatenanti sia fattori genetici.

Tra i fattori ambientali le abitudini alimentari e quindi il quotidiano consumo di glutine, un complesso proteico del grano e di altri cereali quali avena, bulgur, cous-cous, farro, kamut, orzo, segale, spelta, triticale.

La forte componente genetica della malattia celiachia è dimostrata da una maggiore prevalenza tra i familiari di primo grado, dai tassi di concordanza più elevati nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigoti e dal coinvolgimento dei geni di classe II dell'antigene leucocitario umano (HLA) sul cromosoma 6 (i antigeni HLA di classe II DQ2 e DQ8).

Sebbene il processo infiammatorio colpisca specificamente la mucosa intestinale, i pazienti possono presentare segni o sintomi gastrointestinali, extraintestinali o entrambi, suggerendo che la celiachia è una malattia sistemica.

Le manifestazioni cliniche della patologia sono infatti molto ampie e colpiscono più distretti dell'organismo e la varietà di sintomi è spesso causa di mancata diagnosi, con rischio di complicazioni se la condizione non viene compensata in breve tempo.

La patologia si manifesta con segni caratteristici di malassorbimento con diarrea cronica o stipsi, inappetenza e perdita di peso, vomito, gonfiore e dolore addominale, meteorismo, carenze nutritive multiple. Ci sono anche soggetti che manifestano problematiche croniche spesso estranee all'apparato gastro-intestinale, apparentemente non riconducibili alla malattia celiachia. Sono comuni disturbi quali cefalea, affaticamento cronico, stati alterati dell'umore, dolori articolari, dermatiti, stato infiammatorio generalizzato, infertilità e/o aborti spontanei. Possono inoltre presentarsi infezioni genito-urinarie, patologie oculari, neuropatie periferiche, patologie del cavo orale. Sono associate alla celiachia malattie autoimmuni quali diabete di tipi 1, artrite reumatoide, epatiti, lupus sistemico eritematoso, tiroide autoimmune.

Per quel che concerne invece la sensibilità al glutine non celiaca viene diagnosticata in soggetti che non sono affetti da celiachia o allergia al grano ma che presentano sintomi intestinali, sintomi extraintestinali o entrambi, correlati all'ingestione di cereali contenenti glutine, con miglioramento sintomatico alla loro astinenza. La celiachia e la sensibilità al glutine non celiaca sono comuni. Sebbene entrambe le condizioni siano trattate con una dieta priva di glutine, la distinzione tra celiachia e sensibilità al glutine non celiaca è importante per la terapia a lungo termine.