

Análisis de los polimorfismos europeos en el gen Lactasa entre grupos étnicos del Caribe Colombiano

Analysis of the European polymorphisms in lactase gene between ethnic groups in the Colombian Caribbean

Análise dos polimorfismos europeus no gene lactasa entre os grupos étnicos do Caribe Colombiano

- Evelyn Mendoza Torres^{1a}, Lourdes Luz Varela Prieto^{1a}, José Luis Villarreal Camacho^{1a}, Marena Luz Rodríguez Ferrer^{1a}, Enio Armando Hernández Aguirre^{1b}, Carlos Arturo Silvera Redondo^{2b}, Daniel Antonio Villanueva Torregrosa^{2a}

¹ M. Sc.

² Ph. D.

^a Grupo de Investigación en Bioquímica Patológica; Programa de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.

^b Grupo de investigación en Genética y Medicina Molecular; Programa de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

La prevalencia de hipolactasia tipo adulto está influenciada por la etnicidad y la geografía. Los genotipos CC y GG, de los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈, respectivamente determinan hipolactasia en ciertos grupos étnicos y países del mundo. El objetivo de este estudio fue analizar estos SNPs en muestras de los tres grupos étnicos que habitan el Caribe Colombiano. Trescientos sesenta y un sujetos, agrupados como afrodescendientes, indígenas y mestizos, fueron genotipificados usando PCR/RFLP. El análisis genético se hizo mediante Arlequin 3.11 y las frecuencias genotípicas fueron comparadas con Statgraphics Centurion XVI. Solamente el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ mostró equilibrio de Hardy-Weinberg y no hubo desequilibrio de ligamiento entre los SNPs estudiados. La frecuencia del genotipo CC₋₁₃₉₁₀ fue 90% en afrodescendientes, 95% en indígenas y 80% en mestizos. En indígenas la frecuencia de GG₋₂₂₀₁₈ fue 23% pero dicho genotipo no se halló en afrodescendientes y mestizos. El genotipo AA₋₂₂₀₁₈ no se halló en indígenas. Ningún grupo presentó el genotipo TT₋₁₃₉₁₀. Las frecuencias genotípicas fueron estadísticamente diferentes entre los grupos estudiados y las de los genotipos CC₋₁₃₉₁₀ y GG₋₂₂₀₁₈ no concordaron con las frecuencias fenotípicas reportadas en otros estudios. Los resultados sugieren que la posibilidad diagnóstica de hipolactasia mediante genotipificación de estos polimorfismos es escasa en el Caribe Colombiano.

Palabras clave: hipolactasia tipo adulto * persistencia de lactasa * genotipificación * polimorfismo * genotipo * fenotipo

Summary

The prevalence of adult-type hypolactasia is influenced by ethnicity and geography. The CC and GG genotypes of the SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ and G/A₋₂₂₀₁₈, respectively indicate hypolactasia in certain ethnic groups worldwide. The

aim of this study was to analyse these SNPs in samples of the three ethnic groups that inhabit the Colombian Caribbean. Three hundred and sixty-one subjects were genotyped using PCR/RFLP. These subjects were grouped as being of African descent, Indigenous and Mestizo. The genetic analysis was performed through Arlequin 3.11 and genotype frequencies were compared with *Statgraphics Centurion XVI*. Only SNP C/T₋₁₃₉₁₀ showed Hardy-Weinberg equilibrium and there was no linkage disequilibrium between the SNPs. The frequency of CC₋₁₃₉₁₀ was 90% in Afro-descendant, 95% in indigenous people and 80% in mestizos. The frequency of GG₋₂₂₀₁₈ was 23% in indigenous people, but this genotype was not present in afro-descendants and Mestizos. The indigenous people did not have AA₋₂₂₀₁₈, and none of the groups had TT₋₁₃₉₁₀. The genotype frequencies were statistically different among the groups studied and the frequencies of CC₋₁₃₉₁₀ and GG₋₂₂₀₁₈ were not in concordance with the phenotype frequencies reported in other papers. The results suggest that diagnostic possibility of hypolactasia by genotyping of those polymorphisms in the Colombian Caribbean population is scarce.

Key words: adult-type hypolactasia * lactase persistence * genotyping * polymorphism * genotype * phenotype

Resumo

A prevalência da hipolactasia primária tipo adulto é influenciada pela etnicidade e a geografia. Os genótipos CC e GG, dos SNPs C/T-13910 e G/A-22018, respectivamente, são determinantes da hipolactasia em alguns grupos étnicos e países do mundo. O objetivo do presente estudo foi analisar estes SNPs em amostras dos três grupos étnicos do Caribe Colombiano. Trezentas e sessenta e uma pessoas reunidas como afrodescendentes, indígenas e mestiços foram genotipificadas utilizando PCR/RFLP. A análise genética foi realizada usando o software Arlequin 3.11 e as frequências genotípicas foram comparadas com o *Statgraphics Centurion XVI*. Somente o SNP C/T-13910 mostrou equilíbrio de Hardy-Weinberg e não houve desequilíbrio de ligamento entre os SNPs estudados. A frequência do genótipo CC-13910 foi de 90% para afrodescendentes, 95% para indígenas e 80% em mestiços. Nos indígenas a frequência de GG-22018 foi de 23% mas tal genótipo não esteve presente na população de afrodescendentes e mestiços. O genótipo AA-22018 não foi encontrado em indígenas. Nenhum grupo apresentou o genótipo TT-13910. As frequências genotípicas foram estatisticamente diferentes entre os grupos avaliados e as dos genótipos CC-13910 e GG-22018, não concordaram com as frequências fenotípicas relatados em outros estudos. Os resultados sugerem que a possibilidade diagnóstica de hipolactasia através de genotipificação destes polimorfismos é escassa em populações do Caribe Colombiano.

Palavras chave: hipolactasia tipo adulto * persistência da lactase * genotipificação polimorfismo * genótipo * fenótipo

Introducción

La Lactasa (EC 3.2.1.23), enzima que hidroliza la lactosa hasta sus respectivos monosacáridos, glucosa y galactosa, se encuentra en las microvellosidades del intestino delgado y presenta actividad máxima durante la niñez temprana (1-3). La caída progresiva de la actividad lactasa, después del destete, hasta llegar en el adulto a solo 5-10% de la actividad máxima, constituye el fenotipo Hipolactasia Primaria Tipo Adulto (HPTA), también llamado no-persistencia de lactasa. Este fenotipo, heredable como rasgo autosómico recesivo, se expresa en la mayoría de la humanidad (75%) y su prevalencia varía de acuerdo con la etnia y la geografía (4-6). En cambio, en la minoría restante persiste elevada la actividad lactasa durante toda la vida adulta, debido a la expresión del fenotipo conocido como Persistencia de Lactasa (PL), característico de poblaciones del norte de Europa, del norte de la India y de algunas tribus pastoriles africanas (7-9).

El diagnóstico de HPTA es importante porque este fenotipo suele ser una de las causas de intolerancia a

la lactosa, un síndrome clínico caracterizado por flatulencia, diarrea y dolor abdominal (10). El método de diagnóstico directo, considerado estándar de oro, es la determinación de la actividad de la enzima en biopsia de mucosa intestinal. Este método es invasivo, costoso, complejo y refleja la realidad fisiológica de un punto particular a nivel intestinal (11). Una alternativa diagnóstica novedosa y no invasiva es la genotipificación de polimorfismos tipo SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) estrechamente asociados a los fenotipos PL/HPTA; su objetivo es la identificación de genotipos y alelos responsables de la PL o de la HPTA (12).

Enattah *et al.* demostraron, en sujetos finlandeses, asociación del 100% para el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ y del 96% para el SNP G/A₋₂₂₀₁₈ (13). Desde entonces, el análisis de estos polimorfismos, situados corriente arriba del gen lactasa (LCT), en regiones intrónicas del gen MCM6 (*Minichromosome Maintenance Complex Component*), localizado en la región cromosómica 2q21, facilita el diagnóstico de PL/HPTA en descendientes de caucásicos, al identificar los genotipos. En efecto,

los individuos CC₋₁₃₉₁₀ y GG₋₂₂₀₁₈ expresan el fenotipo HPTA; en cambio los individuos TT₋₁₃₉₁₀, C/T₋₁₃₉₁₀, AA₋₂₂₀₁₈ y G/A₋₂₂₀₁₈ expresan el fenotipo PL. Esto significa que los alelos T₋₁₃₉₁₀ y A₋₂₂₀₁₈ están presentes, solamente, en individuos PL (14-16). Según Kuokkanen *et al.*, su función sería regular la expresión de LCT activando su transcripción (17).

La alta frecuencia del alelo de persistencia T*₋₁₃₉₁₀ es típica en poblaciones PL de países del norte y del centro de Europa (13-15). Lo opuesto es propio de poblaciones PL del África Sub-Sahariana, de la península Arábiga y de Sudán (18-21). Mientras tanto, estudios realizados en brasileños de origen japonés y en hindúes del norte revelan alta frecuencia del alelo de persistencia A*₋₂₂₀₁₈ y mejor capacidad de predicción de PL/HPTA del SNP G/A₋₂₂₀₁₈, en comparación con el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ (22) (23).

El objetivo del presente trabajo fue analizar los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ en muestras de los tres grupos étnicos que actualmente habitan el Caribe Colombiano, a saber: mestizos, afrodescendientes e indígenas (amerindios).

Materiales y Métodos

MUESTRA

Para este estudio, se obtuvo el consentimiento informado de 502 individuos de los cuales 361 (edad media 32±6 años), de ambos géneros, no emparentados, pertenecientes a diferentes grupos étnicos con asentamiento en la región del Caribe Colombiano, fueron seleccionados, así: 130 afrodescendientes, habitantes de San Basilio de Palenque-Bolívar; 103 indígenas residentes en la Sierra Nevada de Santa Marta y 128 mestizos, habitantes de diferentes zonas de la región del Caribe Colombiano. Tanto los indígenas como los afrodescendientes habitaban zonas rurales, distantes de la Universidad donde se hizo el estudio y poseían condiciones geográficas, sociales y culturales *sui generis* que dificultaban el acceso. Dentro de cada grupo existió homogeneidad histórico-cultural y se verificó que los ascendientes de los individuos participantes en el estudio, hasta el cuarto grado de consanguinidad, pertenecían al respectivo grupo étnico.

El estudio se ajustó a la declaración de Helsinki, fue revisado y aprobado por el comité de Ética Científica de la Universidad Libre Seccional Barranquilla y los sujetos participantes firmaron el respectivo consentimiento informado para la realización de procedimientos.

GENOTIPIFICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS TIPO SNP C/T₋₁₃₉₁₀ Y G/A₋₂₂₀₁₈

Se utilizó ADN genómico obtenido a partir de sangre venosa. Para su extracción y purificación se utilizó el equipo Wizard[®] Genomic (Promega[®], EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. La identificación de

los polimorfismos se hizo mediante la tecnología PCR/RFLP (*Polymerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism*).

La región que contiene el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ fue amplificada por PCR con los cebadores: 5'-GCTGGCAATACAGATAAGATAATGGA-3' y 5'-CTGCTTTGGTTGAAGC-GAAGAT-3' (18). La reacción de PCR se llevó a cabo en un Termociclador PTC-100 (MJ Research[®], Canadá) con un volumen total de 20 µL, que contenía tampón de PCR 1X (Tris-HCl 20 mM, pH 9,0); MgCl₂ 1,5 mM; dNTPs 0,2 mM; 1,5 U de *Taq* polimerasa y cebadores 1 µM, todos de Invitrogen[®], EE.UU. Las condiciones de PCR fueron: una etapa de desnaturalización inicial a 95 °C por 10 min seguida de 35 ciclos de 95 °C por 1 min, anillamiento a 59 °C por 1 min, elongación a 72 °C por 1 min, y una elongación final a 72 °C por 8 min. El producto de PCR fue digerido con la enzima *HinfI* de acuerdo con las instrucciones del fabricante (New England Biolabs[®], EE.UU.). Cuando en el sitio de restricción estaba el alelo T*₋₁₃₉₁₀ en la digestión se obtenían dos fragmentos de restricción, uno de 177 pb y otro de 24 pb, en cuyo caso el genotipo de la muestra se identificó como TT₋₁₃₉₁₀. La presencia de un solo fragmento de 201 pb facilitó identificar el genotipo CC₋₁₃₉₁₀ y la presencia de tres fragmentos de 201 pb, 177 pb y 24 pb, permitió la identificación del genotipo CT₋₁₃₉₁₀.

La región que contiene el SNP G/A₋₂₂₀₁₈ fue amplificada con los cebadores 5'-CTCAGTGATCCTCC-CACCTC-3' y 5'-CCCCTACCCTATCAGTAAAGGC-3' (24). La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen total de 20 µL, los cuales contenían: tampón 1X Tris-HCl 20 mM pH 9,0; MgCl₂ 1,5 mM; dNTPs 0,2 mM; 1,5 U de *Taq* polimerasa y *primers* 1 µM, todos de Invitrogen[®], EE.UU. Las condiciones de PCR fueron: una desnaturalización inicial a 95 °C por 10 min seguida de 34 ciclos de 95 °C por 1 min, anillamiento a 62 °C por 1 min, elongación a 72 °C por 1 min, y una elongación final a 72 °C por 8 min. El producto de PCR fue digerido con la enzima *HhaI* de acuerdo con las instrucciones del fabricante (New England Biolabs[®], EE.UU.). Cuando en el sitio de restricción estaba el alelo G*₋₂₂₀₁₈ en la digestión se obtenían dos fragmentos de restricción, uno de 196 pb y otro de 75 pb, en cuyo caso el genotipo de la muestra se identificó como GG₋₂₂₀₁₈. La presencia de un solo fragmento de 271 pb facilitó identificar el genotipo AA₋₂₂₀₁₈ y la presencia de tres fragmentos de 271 pb, 196 pb y 75 pb, permitió la identificación del genotipo GA₋₂₂₀₁₈.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar las frecuencias alélicas y genotípicas, el equilibrio de Hardy Weinberg y el desequilibrio de ligamiento, se utilizó el programa Arlequín versión 3.11 (25). Con el paquete estadístico Statgraphics Centurion XVI versión 16.1.15 (*Stat Point Technologies*, Inc.

2009) se aplicó la prueba de *Chi*-cuadrado para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas entre las poblaciones. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

Resultados

La distribución de los genotipos para los SNPs estudiados se muestra en la Tabla I. La comparación entre los genotipos CC₋₁₃₉₁₀ y GG₋₂₂₀₁₈, indicativos de HPTA en Europa, según Enattah *et al.* (13), y la frecuencia de HPTA reportada en otros estudios para los grupos étnicos estudiados se presentan en la Tabla II.

Todos los grupos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg para el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ ($p < 0,05$) pero no para el SNP G/A₋₂₂₀₁₈ ($p > 0,05$). En ningún grupo se encontró desequilibrio de ligamiento entre los SNPs estudiados ($p > 0,05$). Con respecto a los genotipos CC₋₁₃₉₁₀ y CT₋₁₃₉₁₀, hubo diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las frecuencias de los grupos estudiados. De igual manera, hubo diferencia significativa entre las frecuencias de los genotipos GG₋₂₂₀₁₈, GA₋₂₂₀₁₈ y AA₋₂₂₀₁₈ ($p < 0,05$). Las mayores diferencias se apreciaron al comparar las frecuencias de los genotipos de los grupos indígena y mestizo.

Discusión y Conclusiones

El perfil étnico de la población actual del Caribe Colombiano indica que ella está conformada por tres grupos: los mestizos, significativamente mayoritarios, los afrodescendientes y los indígenas o amerindios. Los mestizos son el resultado de la mezcla de europeos (caucásicos españoles), africanos y amerindios que convergieron desde el descubrimiento de América (26) (27).

La distribución alélica y genotípica de los SNPs LCT en las poblaciones varía de acuerdo con su perfil étnico y determina en ellas la mayor o menor predisposición a presentar el fenotipo PL o el fenotipo HPTA (28). En este trabajo se analiza la distribución de los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ en muestras de los grupos étnicos del Caribe Colombiano.

El análisis del SNP C/T₋₁₃₉₁₀ mostró que en los grupos étnicos estudiados, el alelo T*-13910, determinante de la PL en Europeos (29) (30), se halla en muy baja frecuencia. Este resultado es consistente con los hallazgos de Mulcare *et al.* (18) en Senegal (0,06%) y Camerún (4%), pueblos de África occidental de donde proviene una parte de los ancestros de la población de Palenque de San Basilio (31), proclive al aislamiento étnico. También son consistentes estos hallazgos con los de Frie-

Tabla I. Distribución de los genotipos para los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ en los diferentes grupos.

Genotipos	Grupos étnicos		
	Afrodescendientes n=130	Indígenas n=103	Mestizos n=128
SNP C/T ₋₁₃₉₁₀			
CC ₋₁₃₉₁₀	117 (90%)	98 (95%)	102 (80%)
CT ₋₁₃₉₁₀	13 (10%)	5 (5%)	26 (20%)
TT ₋₁₃₉₁₀	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)
SNP G/A ₋₂₂₀₁₈			
GG ₋₂₂₀₁₈	0 (0%)	24 (23%)	0 (0%)
GA ₋₂₂₀₁₈	75 (58%)	79 (77%)	51 (40%)
AA ₋₂₂₀₁₈	55 (42%)	0 (0%)	77 (60%)

Tabla II. Comparación entre los genotipos CC₋₁₃₉₁₀/GG₋₂₂₀₁₈ y la frecuencia de HPTA, reportada por otros autores.

Grupo étnico	Frecuencia del genotipo CC ₋₁₃₉₁₀	Frecuencia del genotipo GG ₋₂₂₀₁₈	Frecuencia de HPTA
Afrodescendientes	90%	0%	70%*
Indígenas	92%	19%	58,3%**
Mestizos	80%	0%	57,5%***

* El promedio de los resultados de diferentes estudios hechos en poblaciones africanas de donde provinieron los ancestros de los actuales pobladores del Palenque de San Basilio (Cook *et al.* 1966; Kretchmer *et al.* 1971; Scrimshaw *et al.* 1988).

** Indígenas colombianos (Alzate *et al.* 1969).

*** El promedio de dos estudios hechos con mestizos colombianos. El fenotipo fue evaluado mediante la prueba de hidrógeno en el aliento (Angel *et al.* 2005; Mendoza *et al.* 2012).

drich *et al.* (32) quienes estudiaron poblaciones brasileñas de indígenas (0,5-7,6%) y de mestizos (17,5%) (33).

La frecuencia del genotipo CC₋₁₃₉₁₀ se encontró elevada en los sujetos de los grupos étnicos estudiados. Esta elevación de frecuencia, del genotipo ancestral de hipolactasia, podría ser el resultado de la herencia natural de los antepasados en quienes posiblemente no obró la presión evolutiva (29). En cambio, las frecuencias del genotipo GG₋₂₂₀₁₈ fueron nulas o muy bajas. El análisis de las frecuencias de estos dos genotipos permite inferir: si, en los grupos estudiados, el genotipo CC₋₁₃₉₁₀ estuviera asociado con HPTA, como lo está en europeos, entonces el 90% de los afrodescendientes, el 95% de los indígenas y el 80% de los mestizos serían hipolactásicos. Asimismo, si en los grupos étnicos estudiados el genotipo GG₋₂₂₀₁₈ estuviera asociado con HPTA, como lo está en Europeos, entonces el 23% de los indígenas, 0% (ninguno) de los afrodescendientes y 0% (ninguno) de los mestizos serían hipolactásicos. Sin embargo, estos datos resultan inconsistentes frente a las frecuencias fenotípicas reportadas en la literatura para esos grupos, como se muestra en la Tabla II (34-37).

Con respecto al SNP G/A₋₂₂₀₁₈, todos los grupos mostraron una alta frecuencia del alelo dominante A*₋₂₂₀₁₈, un indicador del fenotipo PL en poblaciones del norte de Europa (13), al tiempo que mostraron ausencia o baja frecuencia del genotipo ancestral europeo de HPTA, GG₋₂₂₀₁₈. Estos datos son congruentes entre sí, pero no concuerdan con los datos encontrados al estudiar el SNP C/T₋₁₃₉₁₀. Esta diferencia es consistente con la ausencia de desequilibrio de ligamiento detectada entre los dos SNPs analizados en este estudio. La ausencia de equilibrio de Hardy-Weinberg del SNP G/A₋₂₂₀₁₈ en todos los grupos, podría deberse a la influencia de corrientes migratorias antiguas, las cuales originaron mezclas genéticas que ahora se manifiestan como diferencias en la distribución de los alelos de persistencia de lactasa en las poblaciones aquí estudiadas (38).

Al comparar la distribución del SNP C/T₋₁₃₉₁₀ en los tres grupos étnicos, se observa que la distribución en los mestizos tiende a reflejar el aporte que los afrodescendientes y los indígenas ejercieron en el mestizaje. A la luz de estos resultados ahora es comprensible que la baja frecuencia del alelo T*₋₁₃₉₁₀ en mestizos y la moderada concordancia genotipo-fenotipo encontrada por los autores en un estudio anterior, no solo se deba a la menor influencia que ejercieron los europeos a nivel del Caribe Colombiano sino también a la baja frecuencia del alelo T*₋₁₃₉₁₀ que presentan otros grupos componentes del mestizaje (37).

En síntesis, en este estudio se ha encontrado que: (a) los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ no están en desequilibrio de ligamiento en los grupos étnicos estudiados; (b) el SNP C/T₋₁₃₉₁₀ sí está en equilibrio Hardy-Weinberg, pero el SNP G/A₋₂₂₀₁₈ no lo está; (c) en las poblaciones aquí estudiadas, las frecuencias genotípicas de los SNPs analizados difieren de las del estudio de Enattah *et al.* (13), tomado como referente; (d) hubo significati-

va diferencia entre las distribuciones genotípicas de los grupos étnicos estudiados; (e) las distribuciones genotípicas halladas en este estudio no concuerdan con las distribuciones fenotípicas reportadas en estudios realizados por otros autores.

Los hallazgos de este estudio, aunados a los de un estudio anterior, realizado en mestizos colombianos no caribeños, en el cual se halló baja concordancia genotipo-fenotipo al examinar el SNP₋₁₃₉₁₀ (37), sugieren que la posibilidad de predecir PL/HPTA en los grupos étnicos estudiados, basándose en la genotipificación de los SNPs europeos, es escasa. Mirando hacia el futuro, este trabajo exploratorio anima a estudiar: la existencia de polimorfismos diferentes asociados con PL/HPTA, la distribución de SNPs identificados en la literatura como propios de poblaciones africanas y la asociación fenotipo/genotipo para SNPs diferentes. Por otro lado, los datos obtenidos podrán ser fuente de información valiosa para estudios genéticos relacionados con migración y evolución.

Ciertas condiciones socioculturales, propias de los asentamientos rurales de negros e indígenas del Caribe Colombiano, fueron fuente de limitaciones para el estudio. Las dificultades de accesibilidad, la desconfianza de los nativos y los riesgos que corrieron los investigadores fueron factores negativos para obtener la muestra y evaluar el estatus de PL/HPTA de los sujetos. Aún más, la comparación con frecuencias fenotípicas basadas en otros estudios podría no reflejar la distribución real de HPTA en la población estudiada.

En conclusión, el análisis de los SNPs LCT europeos, C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈, muestra que las frecuencias alélicas y genotípicas difieren según el perfil étnico de los grupos estudiados y sugiere que la posibilidad de diagnóstico molecular de LP/HPTA, con base en esos SNPs, es escasa en la población caribeña colombiana.

CONFLICTO DE INTERÉS

Evelyn Mendoza, Lourdes Varela, José Villarreal, Mariana Rodríguez, Enio Hernández, Carlos Silvera y Daniel Villanueva declaran que no existe conflicto de interés entre ellos ni entre las entidades a las cuales ellos están vinculados.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por la Universidad Libre y la Universidad del Norte, ambas localizadas en Barranquilla-Colombia.

CORRESPONDENCIA

DANIEL ANTONIO VILLANUEVA TORREGROSA, Ph. D.
Dirección: Km 7 Vía a Puerto Colombia,
BARRANQUILLA, Colombia.
Teléfono: +57 5 3673800
Fax: +57 5 3598567
E-mail: danielvillanueva@unilibrebaq.edu.co

Referencias bibliográficas

- Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219.
- Buller HA, Kothe MJC, Goldman DA, Grubman SA, Sasaki WV, Matsudaira PT. Coordinate expression of lactase-phlorizin hydrolase mRNA and enzyme levels in rat intestine during development. *J Biol Chem* 1990; 265: 6978-83.
- Lacey SW, Naim HY, Magness RR, Gething MJ, Sambrook JF. Expression of lactase-phlorizin hydrolase in sheep is regulated at the RNA level. *Biochem J* 1994; 302: 929-35.
- Rossi M, Maiuri L, Fusco MI, Salvati VM, Fuccio A, Auricchio S, *et al.* Lactase persistence versus decline in human adults: multifactorial events are involved in downregulation after weaning. *Gastroenterology* 1997; 112: 1506-14.
- Dahlqvist A, Hammond B, Crane R, Dunphy J, Littman A. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults: preliminary report. *Gastroenterology* 1963; 45: 488-91.
- Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips AD, Poulter M, Clay P, *et al.* The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology* 1998; 114: 1230-6.
- Simoons FJ. Primary lactose intolerance and the milking habit: a problem in biological and cultural interrelations, II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695-710.
- Simoons FJ. The geographic hypothesis and lactose malabsorption: a weighing of the evidence. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 963-80.
- Bayoumi RA, Saha N, Salih AS, Bakkar AE, Flatz G. Distribution of the lactase phenotypes in the population of the Democratic Republic of the Sudan. *Hum Genet* 1981; 57: 279-81.
- Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice: myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93-103.
- Dahlqvist MM. A one-step ultramicro method for the assay of intestinal disaccharidases. *Annal Biochem* 1966; 14: 376-92.
- Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, *et al.* A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53: 1571-6.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-7.
- Bulhoes AC, Goldani HAS, Oliveira FS, Matte US, Mazuca RB. Correlation between lactose absorption and the C/T -13910 and G/A -22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 1441-6.
- Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 371-6.
- Kerber M, Oberkanins C, Kriegshauser G, Kollerits B, Senbach-Glaninger A, Fuchs D, *et al.* Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age? *Clin Chim Acta* 2007; 383: 91-6.
- Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jarvela I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52(5): 647-52.
- Mulcare CA, Weale ME, Jones AL, Connell B, Zeitlyn D, Tarekegn A, *et al.* The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1102-10.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, *et al.* Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007; 39: 31-40.
- Ingram CJE, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO, *et al.* A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007; 120: 779-88.
- Imtiaz F, Savilahti E, Sarnesto A, Trabzuni D, Al-Kahtani K, Kagevi I, *et al.* The T/G 13915 variant upstream of the lactase gene (LCT) is the founder allele of lactase persistence in an urban Saudi population. *J Med Genet* 2007; 44:e89.
- Mattar R, Monteiro MS, Kinoshita JM, Carrilho FJ. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. *Clinics* 2010; 65 (12): 1399-400.
- Kuchay RA, Anwar M, Thapa BR, Mahmood A, Mahmood S. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes Nutr* 2013; 8 (1): 145-51.
- Coelho M, Luiselli D, Bertorelle G, Lopes AI, Seixas S, Destro-Bisol G, *et al.* Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum Genet* 2005; 117 (4): 329-39.
- Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin: an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform* 2005; 1: 47-50.
- Bedoya G, Montoya P, García J, Soto I, Bourgeois S, Carvajal L, *et al.* Admixture dynamics in Hispanics: A shift in the nuclear genetic ancestry of a South American population isolate. *PNAS* 2006; 103 (19): 7234-9.
- Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque JH, *et al.* Strong amerind/white sex bias and a possible sephardic contribution among the founders of a population in North West Colombia. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1287-95.
- Gerbault P, Moret C, Currat M, Sanchez-Mazas A. Impact of selection and demography on the diffusion of lactase persistence. *PLoS One* 2009; 4(7): e6369.

29. Beja-Pereira A, Luikart G, England PR, Bradley DG, Jann OC, Bertorelle G, *et al.* Gene culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 2003; 35: 311-3.
30. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *PNAS* 2007; 104: 3736-41.
31. Del Castillo N (ed). *Esclavos negros en Cartagena y sus aportes léxicos*. Bogotá: Publicaciones del Instituto Caro y Cuervo; 1982.
32. Friedrich DC, Callegari-Jacques SM, Petzl-Erler ML, Tsuneto L, Salzano FM, Hutz MH. Stability or variation? Patterns of lactase gene and its enhancer region distributions in Brazilian Amerindians. *Am J Phys Anthropol* 2012; 147: 427-32.
33. Friedrich DC, Santos SE, Ribeiro-dos-Santos AK, Hutz MH. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46520. doi: 10.1371/journal.pone.0046520.
34. Scrimshaw NS. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(4 Suppl): 1079-159.
35. Alzate H, Gonzalez H, Guzman J. Lactose intolerance in southamerican indians. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 122-3.
36. Ángel LA, Calvo E, Muñoz Y. Prevalencia de hipolactasia tipo adulto e intolerancia a la lactosa en adultos jóvenes. *Rev Col Gastroenterol* 2005; 20: 35-47.
37. Mendoza E, Varela LL, Villarreal JL, Villanueva DA. Diagnosis of adult- type hypolactasia/lactase persistence: genotyping of single nucleotide polymorphism (SNP C/T-13910) is not consistent with breath test in Colombian Caribbean population. *Arq Gastroenterol* 2012; 49(1): 5-8.
38. Montano V, Ferri G, Marcari V, Batini C, Anyaele O, Destro-Bisol G, *et al.* The Bantu expansion revisited: a new analysis of Y chromosome variation in Central Western Africa. *Mol Ecol* 2011; 20: 2693-708.

Recibido: 26 de marzo de 2014

Aceptado: 15 de agosto de 2014