

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Laktose-Intoleranz (MIM ID #223100)

**(Untersuchung eines T/C-Basenaustausches an Position -13910 des Laktase-Gens
(MIM ID #603202))**

Die intestinale Lactase-Phlorizin-Hydrolase (Laktase) ist ein auf der Membran der Enterozyten sitzendes Enzym, das den mit der Nahrung aufgenommenen Milchzucker durch Hydrolyse der $\beta(1\rightarrow4)$ -glycosidischen Bindung in Glukose und Galaktose spaltet. Diese Zucker können dann von der intestinalen Mukosa resorbiert werden.

Die Laktase-Aktivität wird entwicklungspezifisch reguliert. Sie ist (wie die der meisten anderen Verdauungsenzyme) nach der Geburt am höchsten und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dabei kann der Beginn der Abnahme zwischen dem Säuglings- und dem Erwachsenenalter variieren. Dies führt dazu, daß ein Teil der erwachsenen Bevölkerung aufgrund der erniedrigten Laktase-Aktivität Milchzucker-haltige Produkte (z. B. Milch, Joghurt, Fertignahrung, Tabletten) nicht im Dünndarm verdauen kann, sondern im distalen Ileum und Kolon mit Hilfe der Bakterienflora fermentiert. Dies kann bei wiederum einem Teil der Betroffenen zu Durchfällen, Blähungen, gehäuften Windabgängen und Bauchschmerzen führen. Die Milchzucker-Unverträglichkeit ist jedoch in fast allen Fällen behebbar, wenn gleichzeitig mit den Milchzucker-haltigen Produkten das Enzym eingenommen wird.

In einer Minderzahl der Menschen, insbesondere in Kaukasiern nordeuropäischen Ursprungs, persistiert die hohe Laktase-Aktivität dagegen. Eine finnische Arbeitsgruppe konnte im Jahre 2002 zeigen, daß diese Persistenz mit einem hetero- oder homozygoten T-Nukleotid an Position -13910 5' des Laktase (LPH)-Gens in Intron 13 des benachbarten MCM6-Gens auf Chromosom 2 assoziiert ist (Genotyp T/T oder T/C), während der altersbedingte Abfall der Laktase-Aktivität mit der Homozygotie für ein C-Nukleotid an gleicher Stelle korreliert (Genotyp C/C). Funktionelle Analysen haben mittlerweile gezeigt, daß der Basenaustausch in einem cis-Element gelegen ist, das die transkriptionelle Aktivierung des Laktase-Promotors beeinflußt (Olds and Sibley 2003. Hum. Mol. Genet. 12: 2333-2340; Troelsen et al. 2003. Gastroenterology 125: 1686-1694; Lewinsky et al. 2005. Hum. Mol. Genet. 14: 3945-3953).

Die Häufigkeit des mit einer Laktose-Intoleranz assoziierten C-Allels nimmt (in homozygoter und zusammengesetzt heterozygoter Form) von Norden nach Süden deutlich zu. So tritt es in Schweden und Finnland mit einer Allel-Frequenz von etwa 20 % auf, während es in Frankreich sowie in Nord- und Süditalien mit einer Frequenz von ca. 55, 65 bzw. 93 % beobachtet wird.

Funktionelle Vergleichsuntersuchungen mit Hilfe des H_2 -Atemtests nach Laktosebelastung haben eine exzellente Korrelation von C/C-Genotyp und positivem H_2 -Atemtest bei Erwachsenen gezeigt (Högenauer et al. 2005. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 17: 371-376). Auch bei finnischen Kindern war die Homozygotie für das C-Allel mit einer sehr niedrigen Laktase-Aktivität korreliert. 8 % der Kinder bis 5 Jahre, 63 % der Kinder bis 11 Jahre und alle Kinder über 12 Jahre mit dem C/C-Genotyp hatten eine Laktase-Aktivität < 10 U/g Protein (positiver prädiktiver Wert 10 %, 64,8 % und 100 %; Rasinperä et al. 2004. Gut 53: 1571-1576).

Das für die Laktase-Persistenz verantwortliche T-Allel ist außerhalb Europas und Indiens selten, obwohl es auch in Afrika und Asien Populationen gibt, die im Erwachsenenalter Milch konsumieren. Die genetische Untersuchung dieser Volksgruppen führte zu der Entdeckung dreier weiterer Austausche (-13915T>G, -13913T>C, -13907C>G) in der Umgebung der -13910T>C-Nukleotidsubstitution, die trotz eines C/C-Genotyps an Position -13910 zu einer Persistenz der Laktose-Toleranz führen (Tishkoff et al. 2007. Nat. Genet. 39: 31-40; Ingram et al. 2007. Hum. Genet. 120: 779-788).

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Die den Nukleotidaustausch an Position -13910 flankierende Region auf Chromosom 2q21.3 wird mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion aus der genomischen DNA des Patienten amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen