

Informasjonsskriv

Klinikk for diagnostikk og intervensjon
Avdeling for medisinsk biokjemi

Gentest for påvisning av arvelig laktasemangel (laktoseintoleranse)

Laktase-genotype

(c.-13910C>T, c.-13907C>Gog c.-13915T>G) i forhold til laktasegenet (*LCT*)

Rekvirering:

Gentest for laktasemangel kan rekvireres ved klinisk mistanke om laktoseintoleranse.

Gentesten utføres ved Oslo universitetssykehus, Avdeling for medisinsk biokjemi (Rikshospitalet, Ullevål sykehus og Hormonlaboratoriet). Kryss av på rekvisisjonen i rubrikken merket **Laktase-genotype/Laktoseintoleranse gentest** eller skriv dette på i feltet for "andre undersøkelser".

Gentest for arvelig laktasemangel:

- kan rekvireres ved klinisk mistanke om laktoseintoleranse
- er effektiv både til å påvise og til å utelukke arvelig betinget laktasemangel
- kan ikke påvise laktasemangel som er sekundær til annen tarmsykdom
- gjøres kun en gang i livet og er forholdsvis enkel å tolke i nordeuropeisk befolkning
- er nyttig fra det tidspunkt hvor kliniske symptomer på arvelig laktoseintoleranse begynner å utvikle seg – dvs fra ca 3 år og oppover
- er mindre nyttig i folkegrupper hvor de fleste har en arvelig laktoseintoleranse

Prøvemateriale:

EDTA-blod, 0,5 mL (Rikshospitalet/Ullevål), 3 mL Hormonlaboratoriet

Ingen pasientforberedelse

Kan transporteres ved romtemperatur

Diagnostikk av laktasemangel:

Laktasemangel kan enten påvises indirekte med en gentest, eller direkte med en funksjonell test. Gentesten undersøker hvilken genotype som foreligger i posisjon c.-13907, c.-13910 og c.-13915 i forkant av laktasegenet (*LCT*). Metoden kan også fange opp andre nærliggende sekvensvarianter som kan påvirke laktaseproduksjonen. Den viktigste genotypen som er assosiert med laktasemangel blant nordeuropeere er C/C i posisjon c.-13910.

Tynntarmbiopsi måler laktaseaktivitet i tarmslimhinnen, mens laktosebelastning med hydrogenpusteprobe eller glukosemåling i blod er mål på graden av spaltning av peroralt tilført laktose. Funksjonelle analyser kan påvise laktasemangel uavhengig om den er genetisk eller



sekundær til annen sykdom, men de er relativt omfattende å utføre, kan gi ubehag for pasienten og gir falske negative/positive resultater avhengig av metode og pasientmateriale.

Tolkning av gentesten:

- Tilstedeværelse av T-varianten i ett (heterozygot C/T) eller begge (homozygot T/T) alleler i posisjon c.-13910 utelukker arvelig laktasemangel som årsak til kliniske symptomer.
- Forekomst av variantene c.-13907C>G eller c.-13915T>G tyder på at det fortsatt er (noe) laktaseaktivitet til stede i tarmslimhinnen og at pasienten sannsynligvis ikke har arvelig betinget laktasemangel og laktoseintoleranse.
- Tilstedeværelse av C-varianten i begge alleler (homozygot C/C) i c.-13910 gir vanligvis en gradvis utvikling av laktasemangel med oppstart fra ca. 3-årsalderen (forutsatt fravær av andre genvarianter med betydning for laktaseaktivitet). Tidspunktet hvor kliniske symptomer opptrer kan variere mellom ulike folkegrupper. Fra ca. 13-årsalderen er laktasemangelen manifest hos de aller fleste. Hvorvidt pasienten opplever klinisk laktoseintoleranse eller ikke, avhenger av størrelsen på laktoseinntaket i tillegg til individuelle faktorer. Barn med c.-13910 C/C og symptomer på laktoseintoleranse bør trolig likevel innta små mengder melkeprodukter av hensyn til ernæring og vekst. Det finnes også et begrenset antall personer som har denne genotypen uten å utvikle laktasemangel.

Diagnostikk av laktoseintoleranse kan være vanskelig, da de kliniske symptomene er relativt uspesifikke og differensialdiagnosene er mange.

- Sekundær laktasemangel er relativt hyppig i Norge, men fanges ikke opp av gentesten. Når grunnsykdommen kureres, forsvinner vanligvis også laktasemangelen.
 - Cøliaki er hyppig (minst 0,5% prevalens) og gir tarmtottatropi og laktasemangel.
 - Akutte gastroenteritter kan gi laktasemangel, men den er vanligvis forbigående.
 - Øvrige tarmsykdommer kan gi laktasemangel hvis de affiserer større deler av tynntarmen.
 - Kirurgisk shunting / fjerning av større deler av tynntarmen som ved fedmekirurgi gir laktasemangel.
- Flere former for melkeintoleranse involverer ikke laktasemangel, men skyldes allergi eller intoleranse for andre bestanddeler av melken.

Lovregulering: *Lov om medisinsk bruk av bioteknologi*

- Diagnostisk genetisk testing på pasienter med symptomer eller tegn på aktuell sykdom krever ingen spesielle forholdsregler fra rekvirent.
- Prediktiv eller presymptomatisk testing eller testing for å påvise eventuell bærertilstand krever skriftlig samtykke fra pasienten og genetisk veiledning før, under og etter gentesting.
- For personer under 16 år skal skriftlig samtykke innhentes fra foreldre eller foresatte.
- Rekvirerende lege er ansvarlig for at dette gjennomføres når det er påkrevet.

Hva er laktasemangel (laktoseintoleranse, laktase-nonpersistens)?

Laktasemangel skyldes redusert laktaseaktivitet i tynntarmens slimhinne. Mangel på laktaseenzym vil medføre at laktose (melkesukker) fra mat og drikke ikke brytes ned til monosakkaridene glukose og galaktose, men føres nedover i tarmen med påfølgende magesmerter, luftproblemer og diaré, hovedsakelig etter inntak av melkeprodukter. Laktasemangel kan være genetisk betinget, eller sekundært til andre sykdommer som cøliaki, Mb. Crohn og akutt gastroenteritt. Fenotypisk laktasemangel opptrer etter fedmekirurgi med bypassoperasjon.

Arvelig laktasemangel:

Arvelig laktasemangel er assosiert med tilstedeværelse av flere ulike DNA-sekvensvarianter i forkant av laktasegenet (*LCT*), som bidrar til at det produseres mindre laktase i tarmen. Bærerfrekvensen av disse sekvensvariantene varierer i stor grad mellom ulike folkegrupper, men globalt sett er genotypen som gir arvelig laktasemangel dominerende. Enkeltnukleotidvarianten (SNV)¹ c.-13910C>T er den vanligste årsaken til laktasepersistens blant nordeuropeere, og analyse av denne SNV'en vil derfor kunne identifisere de fleste tilfeller av genetisk betinget laktasemangel i denne folkegruppen.

Laktasepersistens i ulike afrikanske og arabiske populasjoner kan være knyttet til flere andre SNV'er, deriblant c.-13907C>G, c.-13915T>G eller c.-14010G>C. Forekomsten og betydningen av disse variantene er imidlertid ikke like godt kartlagt som for den nordeuropeiske c.-13910C>T. Den vanligste varianten blant arabere fra Oman, Jemen og Saudi Arabia er c.-13915T>G, som har blitt assosiert med laktasepersistens tilsvarende som ved forekomst av den nordeuropeiske c.-13910C>T varianten (Al-Abri et al. 2013).

Tidspunktet for når laktasemangelen presenterer seg har vist seg å variere mellom ulike folkegrupper, men de fleste har normal laktaseaktivitet frem til ca. 3-årsalderen. For bærere av nukleotidvarianten c.-13910C i dobbelt dose (homozygot C/C) vil enzymaktiviteten gradvis reduseres fra ca. 3 årsalder, og ved 13-årsalderen normalt være så lav at det i praksis foreligger laktasemangel. Overgang fra c.-13910C til T-nukleotid i enkel (heterozygot C/T) eller dobbel dose (homozygot T/T) vil derimot gi tilstrekkelig laktase for å spalte laktose. Forekomst av variantene c.-13907C>G, c.-13915T>G eller c.-14010G>C gir mest sannsynlig også opphav til laktasepersistens i voksen alder, men betydningen av disse variantene er imidlertid ikke så godt kartlagt som for c.-13910C>T.

Utfyllende informasjon:

Høy laktaseaktivitet er viktig hos nyfødte for å kunne utnytte sukkeret i morsmelken, men globalt sett vil likevel flertallet av jordens befolkning fra småbarnsårene og oppover gradvis få redusert laktaseaktiviteten til ca. 5-10 % av spedbarnsnivået eller lavere. Dette gir klinisk laktasemangel. Tidspunktet for når laktasemangelen presenterer seg viser store forskjeller mellom individer og mellom ulike folkegrupper, men generelt vil laktasenivået reduseres allerede fra ca. 3 årsalderen og frem mot ca 13 år. I noen befolkninger, spesielt i Nord-Europa, er det en overvekt av voksne som har beholdt sin laktaseaktivitet (laktasepersistens). Studier viser at laktosepersistens blant testgrupper i Skandinavia er så høy som 80-99 %.

En finsk studie (Enattah et al. 2002) viste at de fleste tilfeller av laktasepersistens hos voksne forsøkspersoner (Finland, Italia, Tyskland og Sør-Korea) kunne kobles til en enkeltnukleotidvariant (SNV) i DNA. Oppstrøms for laktasegenet (*LCT*), lokalisert til et intron i nabogenet MCM6, ble det i posisjon c.-13910 i forhold til laktasegenet påvist en overgang fra

nukleotidet C til T, dvs. en C>T-variant (c.-13910C>T). Alle forsøkspersonene med laktasemangel verifisert ved biopsi var samtidig homozygote for C-varianten, mens personer med laktasepersistens bar T-varianten i minst ett allel. Disse funnene er senere blitt verifisert i flere populasjoner (Järvelä 2004). Mekanismen for laktasepersistens er vist å ligge på transkripsjonsnivå. Tilstedeværelse av en C-variant i posisjon c.-13910 i begge alleler (homozygot C/C) bidrar til at mRNA-nivået av laktase nedreguleres, trolig ved en redusert enhancereffekt. Tilstedeværelse av minst ett T-allel er derimot tilstrekkelig for adekvat laktaseekspressjon (Kuokkanen et al. 2003). Utbredelsen av T-varianten skyldes trolig et høyt seleksjonspress som følger av økt melkekyrhold de siste 5-10.000 årene.

Det er viktig å være klar over at c.-13910C>T-varianten, som gir laktasepersistens, i hovedsak forekommer i den nordeuropeiske befolkningen. Det er i den senere tid også påvist flere varianter lokalisert til DNA-området som omkranser c.-13910C>T-varianten med evne til å påvirke laktasereguleringen (Tishkoff et al 2007). Dette gjelder variantene c.-13907C>G, c.-13915T>G og c.-14010G>C, som hittil er observert i befolkninger fra Nordøst-Afrika og Midt-Østen. Allelfrekvensen for c.-13915T>G er rapportert å være ca. 56 % i en populasjon fra Kuwait (Hill SC et al. 2013). Disse variantene ser ut til å være assosiert med bibeholdt laktaseproduksjon og laktosetoleranse og mekanismen er sannsynligvis regulering av gentranskripsjon (Olds LC et al. 2011).

Nyttige lenker og korrekt genetisk navnsetting og nummerering:

- Laktasegenet: *LCT* (HGNC-nummer: 6530)
- OMIM [#223100](http://omim.org/entry/223100) (<http://omim.org/entry/223100>) (Lactose intolerance, adult type)
- OMIM [*603202](http://omim.org/entry/603202?search=lct&highlight=lct) (<http://omim.org/entry/603202?search=lct&highlight=lct>) (Lactase, LCT)

Tabell: Nomenklatur for ulike sekvensvarianter med betydning for laktaseaktivitet

| Sekvensvariant (Posisjon <i>LCT</i> -genet) | Genomisk sekvens: NG_008958.1 (<i>MCM6</i> -genet) | cDNA-sekvens: NM_005915.5 (<i>MCM6</i> -genet, intron 13) | rs-nummer |
|--|---|--|------------|
| c.-13910C>T | g.30366C>T | c.1917+326C>T | rs4988235 |
| c.-13907C>G | g.30369C>G | c.1917+329C>G | rs41525747 |
| c.-13915T>G | g.30361T>G | c.1917+321T>G | rs41380347 |
| c.-14010G>C | g.30265C>T | c.1917+225C>T | rs4988233 |

Referanser:

- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics* (2002) 30:233-237
- Järvelä I Genetic testing of adult-type hypolactasia (primary lactose malabsorption) in clinical practice *Klinisk Biokemi i Norden* (2004) 16(3):8-11)
- Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* (2003) 52:647-652
- Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, Jarvela I, Kolho KL A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* (2004) 53(11):1571-6
- Tishkoff AS et al. Convergent adaption of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*(2007) 39(1): 31-40
- Ingram J.E. et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? (2007) 120: 779 – 788. *Hum. Genet.*
- Al-Abri A. et al. The Phenotype/Genotype Correlation om Lactase Persistence among Omani Adults. *Oman Medical Journal.* (2013)

- Hill SC et al. Effect om Nomadic Substistence Practices on Lactase Persistence Associated Genetic Variation. *American Journal om physical anthropology* (2013) 152:140-144
- Olds LC et al. -13915*G DNA polymorphism associated with lactase persistence in Africa interacts with Oct-1. *Human Genet.* (2011) 129:111:113

Kontaktpersoner:

Rikshospitalet: Helge Rootwelt (23070922), Marit Hansen Hallberg (23071035)

Ullevål sykehus: Kari Bente Foss Haug (93047410)

Hormonlaboratoriet: Louise J. Koren Dahl (22894862), May L. Bredahl (22894928)

¹SNV (Single Nucleotide Variant) anbefales brukt fremfor SNP (Single Nucleotide Polymorphism), siden SNV kan brukes om alle varianter mens SNP ofte benyttes om varianter med allelfrekvens > 1 %.