



Universidad de Oviedo

ASPECTOS DE LA EVOLUCIÓN HUMANA: LA TOLERANCIA A LA LACTOSA

Ethan Campo Gómez

Universidad de Oviedo

Departamento de Biología de Organismos y Sistemas

Área de Antropología Física

Junio

2023

Grado en Biología

RESUMEN

La lactosa es un disacárido que se digiere mediante la acción de la lactasa. Los mamíferos pierden la capacidad de producir lactasa tras el periodo de destete, a excepción de algunos humanos, ya que somos capaces de mantener la producción de lactasa gracias a distintas mutaciones.

Para poder analizar el origen y expansión de la persistencia de la lactasa entre las distintas poblaciones del mundo se seleccionaron 61 artículos de entre 16700, los cuales fueron escogidos por contener información acerca de las mutaciones, la historia evolutiva de las poblaciones y las tradiciones ganaderas. Se consultó algún artículo más que no fue incluido en el trabajo por tratar el tema de forma poco específica o por no estar enfocado hacia los objetivos de este trabajo.

La mayor frecuencia de tolerancia a la lactosa se encuentra en el norte de Europa, y es causada por la mutación -13.910:T. Esta mutación es la que más extendida está, especialmente en Europa y Asia. En África también está presente, pero hay otras mutaciones más influyentes en este continente para la persistencia de la lactasa, siendo la región con mayor variedad de haplotipos para esta característica. En América también se ha encontrado persistencia de la lactasa, pero todas las mutaciones han sido introducidas y ninguna se ha originado en el continente americano.

El hecho de que el consumo de lácteos sea anterior a la persistencia de la lactasa es lo que ha podido hacer que esta mutación haya sido tan exitosa. Procesos históricos como el colonialismo y la esclavitud han favorecido la expansión de la persistencia de la lactasa, y la dieta ha ayudado a ejercer presión para la selección de estas mutaciones.

ABSTRACT

Lactose is a disaccharid that can be degradated thanks to lactase activity. Mammals lost the capacity to produce lactase after the weaning, in exception of some humans, who are able to keep the lactase production thanks to different mutations.

In order to analyze the origin and the expansion of lactase persistence along different populations in the world, 61 articles were selected over 16700, choosing those with information about the mutations, evolutionary history of the populations and livestock traditions. Other articles were checked but not included because they have unespecific information about the topic or they weren't focused on the objectives of this work.

The highest frequency of lactase persistence is reached in Northern Europe, caused by the -13.910:T mutation. This is the most extended mutation, mostly found in Europe and Asia. This mutation is also found in Africa, but there are other mutations more representative than the -13.910:T, turning Africa in the region with the highest number of haplotypes. There are evidences of lacatse persistence in America, but there aren't local mutations and all of them have been introduced.

The fact that dairy consumption has started before the appereance of lactase persistence, could be the reason of lactase persistence's success. Historical events such as colonialism or slavery helped in the expansion of lactase persistence, and the diet helped in the process of selective pressure of the mutations.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| Objetivos..... | 3 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 3 |
| RESULTADOS | 3 |
| Eurasia..... | 4 |
| África..... | 6 |
| América..... | 9 |
| Discusión | 10 |
| Origen y expansión del alelo LP en Eurasia..... | 10 |
| Persistencia de la lactasa en África..... | 13 |
| Llegada de la persistencia de la lactasa a América | 16 |
| Colonialismo y esclavitud como medio de flujo genético | 17 |
| Consumo de distintos alimentos como herramienta de presión selectiva..... | 18 |
| CONCLUSIÓN..... | 22 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 23 |

INTRODUCCIÓN

La lactosa es un disacárido formado por un residuo de glucosa y uno de galactosa presente en la leche de todos los mamíferos y en otros derivados lácteos (Adam *et al.*, 2005). Para poder separar los dos monosacáridos que componen la lactosa y digerirla correctamente, se necesita lactasa, un enzima sintetizado en los enterocitos de las microvellosidades del intestino delgado (Swallow, 2003), que hidroliza la lactosa.

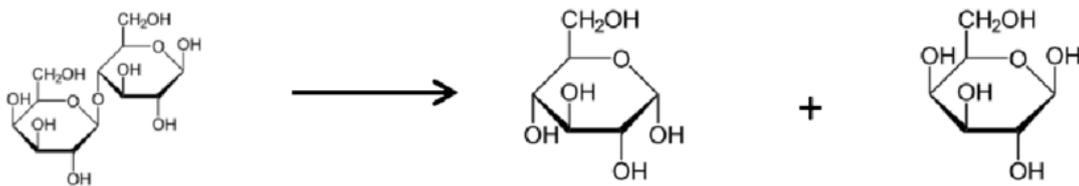


Ilustración 1 (Fuente: Reyes-Duarte & García-Arellano, 2018): Reacción de degradación de la lactosa en glucosa y galactosa por acción de la lactasa.

Los seres humanos y el resto de los mamíferos normalmente nacemos con la capacidad de producir lactasa, ya que el principal alimento de los recién nacidos es la leche materna. Sin embargo, la capacidad de producir lactasa se suele ir perdiendo con el paso de los años y muchos individuos son incapaces de digerir la lactosa tras el periodo de destete, lo que lleva a la intolerancia a la lactosa. Esta intolerancia causa síntomas como pueden ser flatulencias, diarrea, y dolor e hinchazón abdominal (Suarez *et al.*, 1995) (Swagerty *et al.*, 2002) tras el consumo de productos lácteos.

Por lo tanto, la intolerancia a la lactosa es un desorden que causa dificultades para digerir la lactosa debido a la falta de síntesis de lactasa por parte del intestino delgado. Esta intolerancia es común en algunas poblaciones, pero en otras la tolerancia a la lactosa está muy extendida.

Muchos seres humanos mantienen el consumo de leche en la edad adulta, haciendo que en algunas regiones sea más común ser tolerante a la lactosa. El norte de Europa es la región con más proporción de individuos que toleran la lactosa, dándose también algunas regiones con mayor tolerancia de lo que se podría esperar en África y Asia (Ilustración 2), ya que la frecuencia general de persistencia de la lactasa en estos continentes es más baja que en Europa.

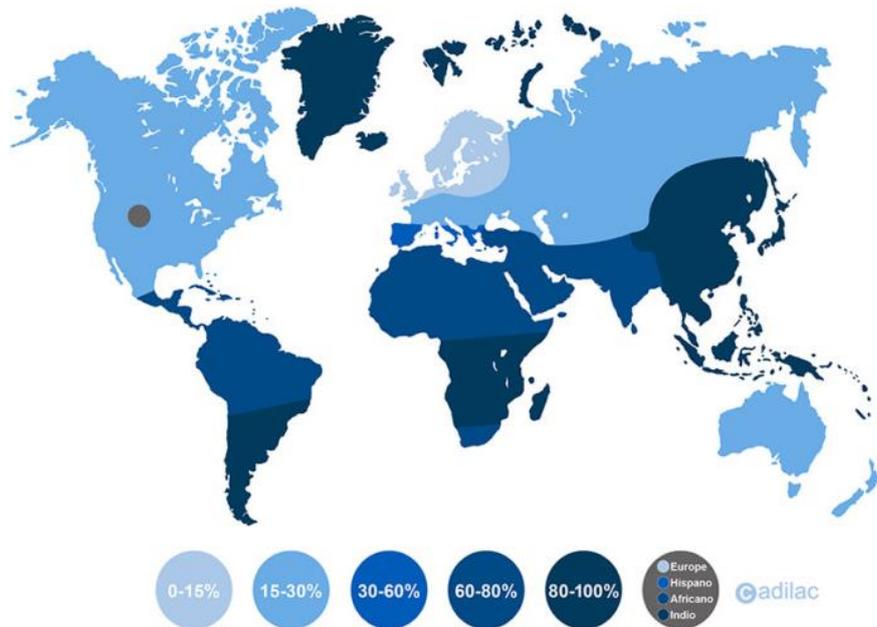


Ilustración 2: (Fuente: Asociación de Intolerantes a la Lactosa España) mapa orientativo con los porcentajes de intolerancia a la lactosa en el mundo. El punto gris muestra que esa región, y por tanto su frecuencia de tolerancia a la lactosa, está representada por poblaciones de origen europeo, hispano, africano y amerindio.

La persistencia de la lactasa es una característica que se puede considerar beneficiosa, ya que la leche es un alimento con buen valor nutricional que puede suponer entre un 20-28% del aporte de proteínas necesario, y entre un 52-65% del de calcio (Rozenberg *et al.*, 2016). Además, también supone un pequeño aporte de vitamina D, que favorece la absorción de calcio (Ingram *et al.*, 2009). Todos estos elementos son fundamentales para el desarrollo del ser humano.

La capacidad de los humanos adultos de digerir leche es posible gracias a una mutación denominada lactasa persistente, que supone un cambio de una sola base en una región no codificante. La expresión de la lactasa está regulada por elementos *cis*, que actúan a nivel transcripcional sobre el *LCT* (gen de la lactasa) (Liebert *et al.*, 2016). La mutación ocurre de distinta forma en la población europea que es lactasa persistente, y en la población africana, donde la sustitución de bases que causa la mutación en las personas tolerantes es distinta (Ingram *et al.*, 2009) (Segurel & Bon, 2017), así que la capacidad de digerir la lactosa en los dos lugares podría mostrar un caso de convergencia evolutiva.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo consistirán en buscar el origen de la tolerancia a la lactosa y analizar por qué esta mutación ha sido seleccionada de forma más eficaz en unas regiones que en otras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se consultaron diversas fuentes bibliográficas, realizando una búsqueda a través de “Google Scholar” y “PubMed”. Se buscaron artículos publicados desde 1990 hasta la actualidad, escogiendo los más recientes.

Para acotar la búsqueda se utilizaron palabras clave como: “human evolution”, “lactose” y “lactase persistence”.

En la búsqueda principal aparecieron 16700 artículos, de entre los cuales fueron seleccionados 61, a partir de los que se pudo decidir como enfocar el trabajo, centrando el mismo en las distintas mutaciones que dieron lugar a la tolerancia a la lactosa en las diferentes regiones del planeta. Los artículos fueron seleccionados principalmente por contener información de las mutaciones, hablar de la historia evolutiva de las regiones relacionadas con las distintas mutaciones y por aportar información sobre las distintas tradiciones ganaderas y el consumo de lácteos de las distintas poblaciones.

Una vez encontradas las principales mutaciones responsables de la persistencia a la lactasa y las distintas regiones geográficas en las que destacaban, se buscó profundizar en la historia evolutiva de esas zonas para ver en que punto podría haber aparecido la mutación, y cuándo y cómo se habría expandido.

RESULTADOS

A día de hoy, se han identificado hasta cinco mutaciones distintas (Tabla 1) cuyo resultado deriva de la capacidad de los humanos adultos de tolerar la lactosa (Segurel

& Bon, 2017). Estas mutaciones se han encontrado en distintas poblaciones del mundo, presentes principalmente en Europa, Oriente Medio y África.

| LP-associated mutation | Main geographical area of repartition |
|-------------------------------------|---|
| -13.910:T (combined with -22.018:A) | Eurasia, North Africa, and Central Africa |
| -13.915:G | Middle East |
| -13.907:G | East Africa (Ethiopia and Sudan) |
| -14.009:G | East Africa (Ethiopia and Sudan) |
| -14.010:C | East Africa (Kenya and Tanzania) and South Africa |

Tabla 1 (Fuente: Segurel & Bon, 2017): Mutaciones conocidas de la persistencia a la lactasa y las regiones geográficas en las que se han detectado.

Generalmente, la persistencia de la lactasa se originó y expandió en poblaciones ganaderas. Sin embargo, no todas las culturas ganaderas desarrollaron esta mutación ya que algunas utilizaban animales, pero no consumían su leche o no la podían aprovechar, como podrían ser las culturas establecidas en América, Oceanía y algunas zonas de Asia.

Eurasia

La tolerancia a la lactosa en Eurasia viene dada principalmente por dos mutaciones distintas: la primera sería la sustitución de una citosina por una timina, dando lugar a la mutación denominada -13.910:T o rs4988235 (Davey *et al.*, 2009); y la otra sería una sustitución de una guanina por una adenina, derivando en la mutación -22.018:A o rs182549. De las dos mutaciones, la que produciría una mayor activación del promotor de la lactasa, y por tanto una situación más favorable de tolerancia a la lactasa sería la mutación en la que se sustituye la citosina por la timina (-13.910:T) (Olds & Sibley, 2003); que se encuentra en Europa, Asia y en la región africana (Tabla 1).

Se cree que esta mutación se originó en la Estepa Póntica o el Cáucaso; y en lo que se refiere al origen cronológico se sospecha que la tolerancia a la lactosa como resultado de esta mutación surgió hace aproximadamente 5960 años (Segurel *et al.*, 2020). Sin embargo, se cree que la mutación empezó a expandirse con la cultura Yamnaya, observándose mayor representatividad con la cultura CWC.

| Central Europe | Cultures in Europe and Steppe | a | b | c |
|----------------------------------|--|-------------------|-------|--------------------|
| Paleolithic 43,000-10,000 BC | Pleistocene hunter-gatherer | 0 | - | 0 |
| Mesolithic 9700-6200 BC | Mesolithic hunter-gatherer 8.2 event ^d | 0.17 ^e | 0 | 0 |
| Early Neolithic 6000-4000 BC | Holocene hunter-gatherer LBK (5500 -4800BC) | 0 | 0 | 0 |
| Middle Neolithic 4000-3000 BC | Late Copper Age Yamnaya (3000-2400 BC) | 0 | 0 | 0 |
| Late Neolithic 2600-2200 BC | CWC (2800-2300 BC) BBC (2600-2000 BC) | ~0.20 | ~0.05 | ~0.05 ^f |
| Bronze Age 2200-1000 BC | Sintashta (2100-1800 BC) Andronovo (1700-1500 BC) | 0.05 | ~0.05 | - |
| Iron Age 900 BC | | - | - | ~0.05 ^f |
| Modern Europeans ^g | | 0.67 | 0.74 | 0.46 |

Tabla 2 (Fuente: Satta & Takahata, 2020): Frecuencias de aparición de la mutación -13.910:T en distintas poblaciones en Europa desde el Paleolítico hasta la época actual. Las tres columnas nombradas a, b y c corresponden con datos obtenidos de distintos artículos: Allentoft et al. (2015), Mathieson et al. (2015) y Olalde et al. (2018) respectivamente. El hecho de que haya poblaciones que no tengan ningún valor de frecuencia de la mutación asignado en la tabla no implica que no hubiese tolerancia a la lactosa, solo que no se analizan datos de frecuencia de estas poblaciones en los estudios a partir de los que está hecha la tabla.

Como se puede observar en la Tabla 2, la persistencia de la lactasa empieza a cobrar importancia a partir del Neolítico tardío, momento en el que el estilo de vida cazador-recolector dejó de ser tan abundante como lo era en épocas anteriores para dar paso a un estilo de vida más sedentario dependiente de la ganadería y la agricultura (Leonardi, et al., 2012). Sin embargo, se han observado algunas poblaciones de cazadores-recolectores con frecuencias relativamente altas del alelo LP (*lactase persistence*), encontradas sobre todo en el Mesolítico. Esto podría ser un caso aislado, ya que, por ejemplo, ninguno de los tres artículos a los que hace referencia la Tabla 2 (Allentoft et al., 2015) (Mathieson et al., 2015) (Olalde et al., 2018) encontró el alelo LP en cazadores recolectores del Holoceno (12000 BP-actualidad) del Neolítico temprano.

El alelo empieza a tener una frecuencia significativa (20%) a partir de la CWC (Cultura de la Cerámica Cordada) del Neolítico tardío. Se atribuye la herencia de este alelo a la cultura Yamnaya procedente de la estepa y extendida ampliamente por Europa (Allentoft et al., 2015), pudiendo considerarse la

primera cultura en introducir la tolerancia a la lactosa de manera estable en el continente europeo.

En civilizaciones posteriores a la CWC, el alelo LP parece expresarse en menor medida (5%), pero hay constancia de su presencia en Europa y Asia durante la Edad de Bronce y la Edad de Hierro (Satta & Takahata, 2020). A pesar de esto, algunas poblaciones de la Edad de Hierro presentaron una frecuencia más elevada, destacando la cultura de Hallstatt (19%), en la zona de Polonia (Witas *et al.*, 2015). Al igual que ocurrió en Asia, este descenso podría deberse a hibridaciones con poblaciones de culturas no persistentes a la lactasa en algunas zonas, dificultando la fijación de la mutación.

En la Edad Media, las frecuencias resultaron ser heterogéneas en Europa dependiendo de la región, y en ocasiones, incluso entre yacimientos distintos de una misma región. Por ejemplo, en el caso de Polonia, la frecuencia se encontraba entre el 20 y el 64% (actualmente está entorna al 51%) (Witas *et al.*, 2015). Durante esta época, la frecuencia del alelo en Hungría estaba aproximadamente en 11% (Segurel & Bon, 2017), un valor bajo en comparación a otras regiones cercanas como puede ser Polonia, y mucho más bajo del valor actual de la población húngara.

En el presente, los países con mayor porcentaje de tolerancia a la lactosa son Dinamarca y Suecia, con frecuencias superiores al 90% para el alelo LP (Bayless, *et al.*, 2017).

En Asia, se puede destacar el caso de la India, en el que la frecuencia estimada de persistencia de la lactasa es del 40%, habiendo mayor frecuencia en el norte que en el sur (Itan, *et al.*, 2010). Además, la mutación mayoritaria causante de la tolerancia a la lactosa fue también la -13.910:T, como en Europa y otras regiones de Asia, encontrándose con mayor abundancia entre poblaciones ganaderas e indoeuropeas (Gallego *et al.*, 2012).

África

A parte de por la mutación típica euroasiática (-13.910:T), en África la persistencia de la lactasa se da también por otras mutaciones distintas. Se han

encontrado hasta cuatro mutaciones distintas de la -13.910:T que están implicadas en la tolerancia a la lactosa: -13.907:G, -13.915:G, -14.009:G y -14.010:C (Tabla 1).

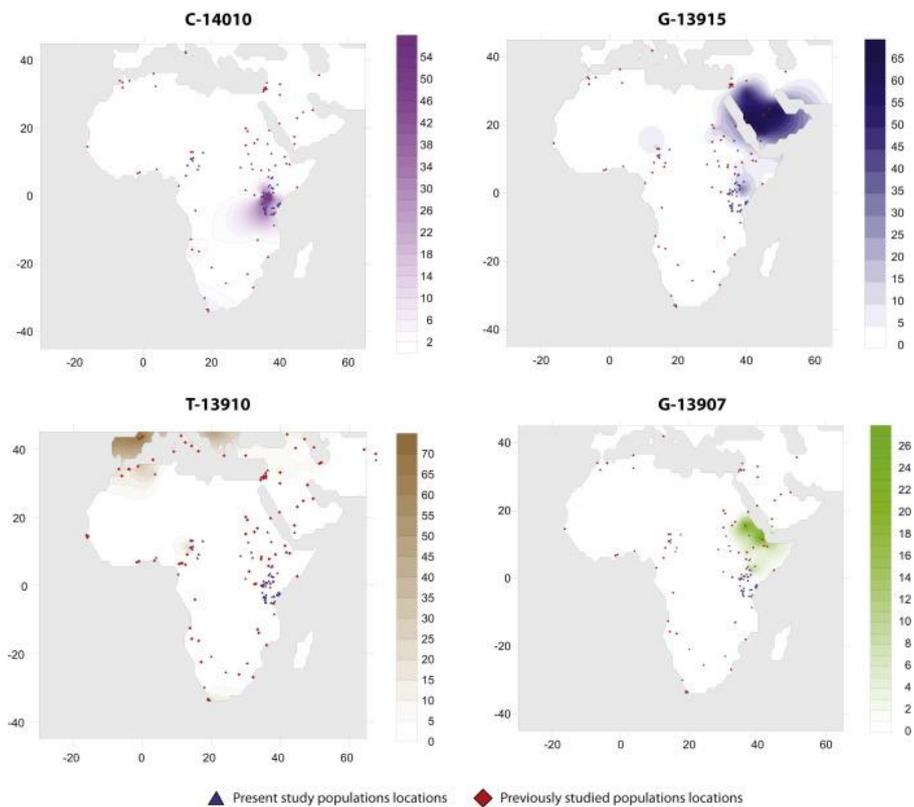


Ilustración 3 (Fuente: Ranciaro et al., 2014): Mapa de África en el que se representa el área general de distribución de las cuatro mutaciones principales responsables de la persistencia de la lactasa en África.

Estas mutaciones aparecen con más frecuencia en unas regiones que en otras (Ilustración 3), de modo que la mutación -14.010:C es más abundante en pastores afro-asiáticos, de lengua nilo-sahariana, y en poblaciones del sur de África; la -13.915:G en pastores de camellos de Oriente Medio; y la -13.907:G es más frecuentes en las personas Beja de Sudán, teniendo una frecuencia del 21%. La mutación -14.009:G también es frecuente entre los Beja de Sudán, con una frecuencia del 24% (Segurel & Bon, 2017).

Además de estas mutaciones, también se han llegado a encontrar poblaciones con presencia del alelo de LP observado en Europa (-13.910:T). Aunque esta mutación es más abundante en el norte de Europa, también aparece en algunas poblaciones africanas con frecuencias representativas, como en los pueblos mozabitos de Argelia (27,3%); en las poblaciones Fulani y

Baggara de Camerún (22,9% y 8%); y en menor medida, en la gente Bulala de Chad (2,3%) (Ranciaro *et al.*, 2014).

La mutación -13.915:G es la que más abarca, ya que se ha encontrado en poblaciones del norte de África con una frecuencia del 9,4%, en el centro con una frecuencia menor del 1%, y en el este con una frecuencia de aproximadamente el 4% (Ranciaro *et al.*, 2014). Las poblaciones en las que se ha detectado mayor presencia del alelo -13.915:G son los árabes, los nubios, los etíopes y los Beja de Sudán (Hassan *et al.*, 2016); destacando especialmente en Arabia Saudí, donde se han encontrado frecuencias de entre el 72-88% (Enattah *et al.*, 2008).

Por otra parte, -13.907:G tiene una distribución geográfica muy limitada, siendo notable su presencia en las dos poblaciones Beja del norte de Sudán: los Beja Banuamir, donde aparece con una frecuencia del 25%; y los Beja Hadandawa, con un 18,2 % (Ranciaro *et al.*, 2014). La mutación -13.907:G se ha llegado a encontrar también en algunas otras poblaciones africanas, pero en muy pocos individuos, en los cuales también estaba presente -14.010:C. Esta mutación es frecuente entre las poblaciones cusitas del este de África.

| País | Población | C-14.010 | T-13.910 | G-13.915 | G-13.907 | G-14.009 |
|---------|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Argelia | Mozabitos | 0% | 27,3% | 0% | 0% | 0% |
| Camerún | Baggara | 0% | 8,1% | 3,2% | 0% | 0% |
| Camerún | Fulani | 0% | 22,9% | 0% | 0% | 0% |
| Chad | Bulala | 0% | 2,3% | 0% | 0% | 0% |
| Etiopía | | - | - | 17,9% | 11,4% | 0% |
| Kenia | Boni | 20,8% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Kenia | Yaaku | 53,6% | 0% | 0% | 3,6% | 0% |
| Sudán | Beja Banuamir | 0% | 0% | 16,7% | 25% | 24% |
| Sudán | Beja Handandawa | 0% | 0% | 18,2% | 18,2% | 24% |

Tabla 3: Frecuencias de aparición de las distintas mutaciones de persistencia de la lactasa entre algunas de las poblaciones africanas con mayor incidencia de tolerancia a la lactosa. Elaborada a partir de los datos de Enattah et al. (2008), Hassan et al. (2016), Ranciaro et al. (2014) y Segurel & Bon (2017).

La variante -14.010:C también está bastante extendida por África, pero solo por el este y el sur. Sus frecuencias también son variables entre las distintas poblaciones en las que se ha encontrado, siendo un 42,1% en las poblaciones de lengua afroasiática, un 38,3% en las de lengua nilo-sahariana, y un 25% en

las de lengua nigero-cordofana (Ranciaro *et al.*, 2014). Esta mutación se extiende principalmente por Kenia y Tanzania, habiéndose encontrado también en frecuencias más elevadas de lo normal en algunos grupos de cazadores recolectores de Kenia (Boni 20,8% y Yaaku 53,6%) (Tabla 3), siendo lo normal en grupos cazadores-recolectores frecuencias más bajas.

A parte de las variantes ya vistas, hay algunas mutaciones cercanas a la -14.010:C de las que se ha demostrado que también podrían estar implicadas en la persistencia de la lactasa, pero en la naturaleza se encuentran en baja frecuencia y el efecto se ha comprobado *in vitro*, como por ejemplo la -14.011 C>T (Liebert *et al.*, 2016).

América

En América no se ha encontrado una mutación autóctona, las presentes son las ya conocidas de Europa y África. Además, el 100% de los amerindios nativos resultaron ser intolerantes a la lactosa (Bayless *et al.*, 2017). En Estados Unidos hay incidencia de población tolerante a la lactosa, pero la frecuencia del alelo LP varía según la ascendencia del individuo. El alelo LP aparece con una frecuencia de entre el 70-80% en los estadounidenses descendientes de europeos o escandinavos, del 30% en los mexicanos y del 20% en los afroamericanos (Bayless *et al.*, 2017).

En América del Sur se han reportado varios casos de tolerancia a la lactosa en lugares como Chile (Montalva *et al.*, 2018) o Uruguay (Negro *et al.*, 2023) entre otros. Tanto en estos lugares como en otros de América latina el alelo LP más abundante era el típico de Europa, el -13.910:T. En el caso de Uruguay también se encontraron con frecuencias muy bajas otras mutaciones que pueden estar relacionadas con la persistencia de la lactasa, como son -13.915:G, o -14.011:T (Negro *et al.*, 2023).

En el caso de Brasil se han encontrado varias de las mutaciones relacionadas con la tolerancia a la lactosa con distintas frecuencias, siendo también la más abundante la -13.910:T (entre el 17,5% y el 29,5% en brasileños con ascendencia europea) (Friedrich *et al.*, 2012). Las frecuencias para las otras mutaciones son mucho más bajas y menos representativas que la -13.910:T.

Discusión

En base a estudios del sarro dental de diferentes individuos en los que se han encontrado péptidos derivados de la leche, se ha podido determinar que el consumo de lácteos por parte de distintas poblaciones pudo empezar hace cerca de 8000 años (Bleasdale *et al.*, 2021), antes de que surgiese cualquiera de las mutaciones que dan lugar a la persistencia de la lactasa. Esto hace que la mutación haya sido beneficiosa y se haya expandido rápidamente en un margen de tiempo relativamente corto.

Origen y expansión del alelo LP en Eurasia

En la zona euroasiática, el principal factor para que se produjese esta expansión seguramente sea la sustitución del estilo de vida cazador-recolector por un estilo de vida desarrollado en torno a la agricultura y la ganadería (Leonardi, *et al.*, 2012), aunque se ha llegado a observar algún caso de cazadores-recolectores con el alelo LP (Tabla 2). Se considera que este fenómeno surgió como consecuencia de la revolución neolítica, llegando a Europa de la mano de la cultura LBK (Cultura de la Cerámica de Bandas) aproximadamente hace 7500 años (Scheu *et al.*, 2015). Estas poblaciones LBK serían procedentes del sudeste asiático y de la zona de Oriente Próximo, y se expandieron principalmente por la zona de Europa Central. La aparición de la agricultura permitió a los humanos dejar atrás el estilo de vida nómada a cambio del sedentario, lo que conllevó también el desarrollo de la ganadería. A pesar de que esto pudo llevar al ser humano a empezar a consumir leche de origen animal más allá del periodo de destete, no implicó que las poblaciones fuesen todavía tolerantes a la lactosa, pero puesto que la aparición de la cultura LBK sucedió en un periodo de tiempo y espacio parecidos a los que se estiman para la aparición de la mutación de persistencia de la lactasa en Europa, se considera que ambos sucesos están asociados.

Se sospecha que la mutación que permite digerir la lactosa en Europa y parte de Asia empezó a extenderse con la población Yamnaya (Allentoft *et al.*, 2015), que probablemente comenzó su expansión desde el norte de los mares Negro y Caspio hacia Europa por el oeste, llegando a la Península Ibérica; y a

Asia por el Este. Analizando muestras dentales de algunos individuos de esta población, se encontró en ellos la presencia de péptidos derivados de lácteos, generalmente de leche procedente de animales como vacas, cabras y ovejas entre otros (Wilkin *et al.*, 2021).

Si la cultura Yamnaya tenía individuos tolerantes a la lactosa, y la mutación se expandió con ellos, significaría que estaba sometida a alta presión selectiva, como puede ser el caso de Europa, en el que en gran parte de la población, sobre todo en el norte, la mutación -13.910:T está presente en alta frecuencia. Por otro lado, aunque los Yamnaya también se extendieron hacia Asia, la frecuencia del alelo que da tolerancia a la lactosa es mucho menor que en Europa.

Una de las teorías que podría explicar esto es que en el oeste asiático habría poblaciones ganaderas llamadas Botai, caracterizadas por domar caballos, y que fueron las primeras en empezar a consumir leche de yegua (Segurel *et al.*, 2020). En el este asiático había poblaciones que mantuvieron más tiempo el estilo de vida cazador-recolector, e introdujeron más tarde la ganadería, por lo que no tenían el alelo LP de persistencia de la lactasa. Estas poblaciones del este se habrían extendido hacia el oeste y habrían sustituido a parte de las poblaciones occidentales (Segurel *et al.*, 2020), llevando a que en la zona de Asia Central las poblaciones con individuos sin persistencia de la lactasa sustituyesen a las poblaciones con individuos persistentes. Casos similares podrían haber ocurrido en algún punto en zonas de Europa, como puede ser el caso de Hungría, en el que tribus nómadas conquistadoras sin alelo LP sustituyesen a parte de la población LP de origen seguramente estepario. Sin embargo, la mutación en Europa tuvo más éxito a pesar de estas posibles sustituciones, quizá por una mayor influencia de la población Yamnaya (de Barros, 2018).

Aunque las poblaciones asiáticas persistentes a la lactasa pudiesen haber sido sustituidas en gran medida por poblaciones no persistentes, hay indicios de que la mutación estaba presente en Asia desde el final de la Edad del Bronce con una frecuencia aproximada del 5% (Segurel *et al.*, 2020), pero, en vez de aumentar con el tiempo como en el caso de Europa, se ha mantenido en niveles

bajos, lo que podría indicar que en Asia la mutación de persistencia de la lactasa no se ha visto sometida a alta presión selectiva.

La mezcla entre la cultura Yamnaya y las poblaciones europeas acabaría dando lugar a la Cultura de la Cerámica Cordada (CWC), extendida principalmente por Europa central. El alelo T de persistencia de la lactosa se ha encontrado en individuos de la CWC, población en la que se han estimado distintas frecuencias de este alelo según la región. Los resultados más altos se han encontrado en el País Vasco, con una frecuencia estimada del alelo T del 27% en base a los datos obtenidos de los estudios de individuos procedentes de dos yacimientos de hace entre 5000 y 4500 años (Plantinga *et al.*, 2012).

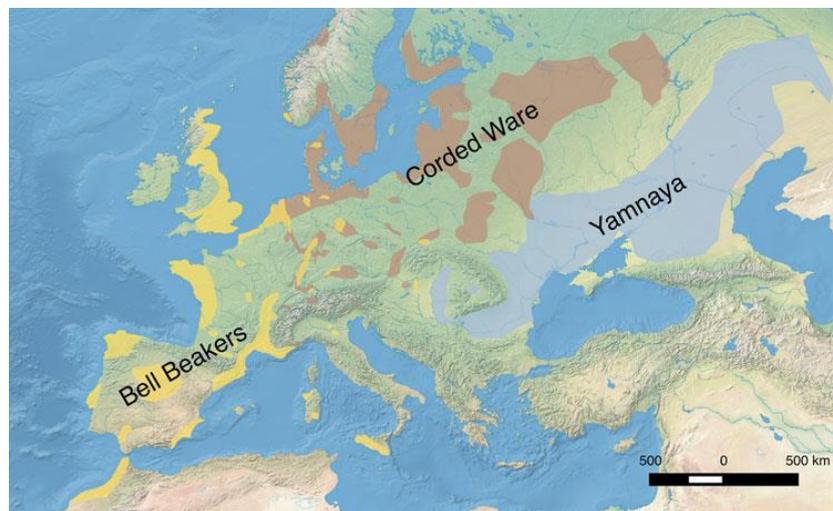


Ilustración 4 (Fuente: Furholt, 2018): Mapa representante de la distribución principal de la cultura Yamnaya y las posteriores culturas relacionadas con la Yamnaya en Europa (CWC/Corded Ware y BBC/Bell Beakers).

Así como por Europa central y del este predominó la cultura CWC hace casi 5000 años, por el oeste y parte de Europa central se desarrolló la Cultura del Vaso Campaniforme (BBC) unos años posterior al origen de CWC. Las poblaciones BBC también mantenían una alta relación con las poblaciones procedentes de la estepa y con las CWC. En estas poblaciones, también se han encontrado individuos con la mutación de persistencia de la lactasa (Mathieson *et al.*, 2015), con algunas excepciones como el norte de Italia y Sicilia, en las que no ha habido evidencia de la mutación LP (Satta & Takahata, 2020). Además, las poblaciones BBC llegaron también a las actuales islas británicas y sustituyeron cerca del 90% de los genes británicos (Olalde *et al.*, 2018),

introduciendo caracteres genéticos procedentes de la estepa, entre los que pudo ir el alelo LP, lo que explicaría la alta proporción de tolerancia a la lactosa en el Reino Unido.

Durante la Edad de Bronce, la frecuencia del alelo T en Europa y Asia se mantuvo baja (Allentoft *et al.*, 2015), pero a partir de la Edad de Hierro siguió caminos distintos según la región. En Asia, la frecuencia se ha mantenido entorno al 5% desde la Edad de Hierro hasta la actualidad (Segurel *et al.*, 2020), mientras que en Europa ha ido aumentando desde entonces con valores variables según la región, especialmente altos en el norte, debido a la mayor presión selectiva en esta zona por el tipo de ganadería utilizada.

Persistencia de la lactasa en África

Se considera que la mutación -13.910:T llegó a África por flujo genético de las poblaciones europeas y asiáticas, y no que sea originaria del continente, ya que aparece solo en unas pocas poblaciones. Se cree que la población de los Mozabitos habría obtenido el alelo por parte de Oriente Medio, ya que los haplotipos de ambas poblaciones son coincidentes. Por otro lado, las poblaciones de Camerún (Fulani) y las de Chad (Bulala) tendrían haplotipos más parecidos al europeo (Ranciaro *et al.*, 2014). Sin embargo, el haplotipo de Camerún de los Fulani y el de los Baggara no eran exactamente iguales, a pesar de contener los dos la mutación -13.910:T, lo que podría indicar que el flujo genético no se produjo a partir de la misma población o en el mismo periodo de tiempo.

En lo que respecta, la mutación -13.910:T pudo ser introducida sobre todo en el norte de África, y quizá también en alguna región del África central con la llegada de los romanos (Ranciaro *et al.*, 2014). Los romanos llegaron a África en el año 146 a.C., tras la derrota de Cartago y se expandieron por gran parte de la región norte de África. Aunque en Italia el porcentaje de tolerancia a la lactosa sea bajo hoy en día, hay evidencia de que el alelo LP sigue estando presente entre la población, y existe la posibilidad de que los romanos de la antigüedad llevaran la mutación hasta África.

Otra posible entrada de la mutación -13.910:T en África podría ser la llegada de los árabes y los otomanos, más reciente que el caso de los romanos. La primera invasión musulmana en África comenzaría en el año 647 y para el año 709 casi todo el norte de África estaba bajo el control árabe. Durante este tiempo, es posible que se produjese intercambio genético entre las distintas culturas (Fregel *et al.*, 2018), favoreciendo así la expansión del alelo LP euroasiático por el norte de África.

Debido a la alta frecuencia de -13.915:G en Oriente Medio, en concreto en Arabia Saudí, se cree que fue en esa región donde apareció por primera vez la mutación. Se estima que esta mutación pudo surgir y verse favorecida con la domesticación de camellos en Arabia, de forma similar a como habría ocurrido con la introducción del ganado y la mutación euroasiática -13.910:T (Enattah, NS., *et al.*, 2008). La domesticación del camello árabe comenzaría hace aproximadamente 6000 años, fecha cercana a la llegada de la ganadería a Europa y a la expansión de los Yamnaya (Tabla 2); lo que podría implicar que al mismo tiempo que el alelo LP se expandía por Europa a través de la mutación -13.910:T, de manera similar lo haría por Arabia Saudí a través de la mutación -13.915:G.

Una vez aparecida la mutación en Arabia, lo más probable es que llegase a África del norte, central y del este por flujo genético como consecuencia de las migraciones árabes como, por ejemplo, durante la expansión musulmana (Ranciaro *et al.*, 2014). Así mismo, la alta incidencia de este alelo en Arabia Saudí, pero baja en África, podría ser también similar al caso de Europa y Asia. En Arabia la mutación habría sido sometida a una alta presión selectiva, mientras que en África la presión selectiva habría sido más baja.

Como se mencionó anteriormente, la mutación -13.907:G tiene una distribución muy limitada, y solo se ha encontrado en unas pocas regiones de África (Etiopía y el norte de Sudán y Kenia). Su primera aparición seguramente fuese entre las poblaciones cusitas de Etiopía, y posteriormente habría llegado a Kenia y Sudán a través de las migraciones de los hablantes cusitas etíopes a lo largo de los últimos 5000 años (Tishkoff *et al.*, 2009).

Se estima que otra de las mutaciones de persistencia de la lactasa en África, la -14.010:C, surgió hace aproximadamente 7000 años (Tishkoff *et al.*, 2007), y también pudo estar relacionada con la expansión de la ganadería por África.

El ganado bobino se empezó a domesticar en África hace cerca de 8000 años (Smith, 2021), y por donde primero se expandió fue por la zona del Sáhara. Debido a la migración de la zona de convergencia intertropical, la región del Sáhara empezó a hacerse más árida y por tanto menos aprovechable para la ganadería hace 5800 años, y se hizo árida casi por completo hace 4200 años (Zhao *et al.*, 2017). Este fenómeno meteorológico llevó a que los ganaderos africanos se tuviesen que desplazar hacia regiones con mejores condiciones para poder mantener al ganado. Gran parte de ellos migraron hacia Etiopía, y posteriormente hacia Kenia y Tanzania; y más recientemente, hace apenas 2000 años, el ganado llegó también al sur de África. A parte del ganado bobino, en África también se pastoreaba con ovejas y cabras, pero las especies domesticadas eran procedentes de Asia, no autóctonas de África (Smith, 2021).

Como la expansión de la ganadería coincide en tiempo con el posible origen del alelo -14.010:C, y las regiones por las que migraron los ganaderos coinciden con las zonas de mayor incidencia de esta mutación, es posible que la ganadería fomentase también en este caso la tolerancia a la lactosa.

Es probable que la mutación surgiera entre las poblaciones afroasiáticas, y que estas se la traspasaran a las poblaciones nilo-saharianas por flujo genético. También se habría transmitido posteriormente de algunas poblaciones cusitas de Etiopía a las poblaciones de Tanzania (Ranciaro *et al.*, 2014). Además, parece que hubo interacciones entre las poblaciones ganaderas y los cazadores-recolectores en el este y sur de África (Smith, 2021), lo que pudo llevar a que la mutación -14.010:C se transmitiese también a las poblaciones de cazadores-recolectores y a que muchas de estas poblaciones se acabasen pasando al pastoreo.

Llegada de la persistencia de la lactasa a América

En el caso de América, hay distintas hipótesis sobre la llegada de los *Homo sapiens* al continente. Una de las hipótesis es que estos humanos llegarían desde Asia, entrando por lo que actualmente sería el oeste de Alaska, cruzando el Puente de Beringia (Dixon, 2001), la llegada habría sido hace aproximadamente 14200 años (Surovell *et al.*, 2022). Otra hipótesis determina que los primeros *Homo sapiens* llegarían a América hace cerca de 22000 años, navegando desde Asia por el Pacífico y desembarcando al oeste del continente (Davis & Madsen, 2020). Independientemente del método de llegada, los *Homo sapiens* se expandirían poco a poco por el resto del continente, sobreviviendo a base de la caza. En esta época todavía no abundaba la ganadería y no hay constancia de que hubiese ningún tipo de persistencia de la lactasa. A lo largo de los años, debido a la distancia entre América, y el “Viejo Mundo”, dejaría de producirse el flujo de individuos, y las poblaciones llegadas a América seguirían un camino evolutivo distinto al de los humanos en Eurasia y África. Debido a la baja frecuencia de alelo LP entre los amerindios nativos (Anguita-Ruiz *et al.*, 2020), habiendo sido detectada en algunos estudios como completamente ausente (Bayless *et al.*, 2017), se considera que la mutación no es autóctona de América, y que habría llegado por otras vías.

Debido al alto porcentaje del alelo LP entre individuos estadounidenses norteamericanos descendientes de europeos (Bayless *et al.*, 2017) (Anguita-Ruiz *et al.*, 2020), lo más probable es que hayan sido ellos los causantes de la introducción de la persistencia de la lactasa entre las poblaciones norteamericanas. La mutación más abundante entre estas poblaciones sería la variante europea -13.910:T, introducida en el continente con la conquista de América.

En América la domesticación de mamíferos empezó más o menos hace 6000 años, fecha no muy distante al comienzo de la ganadería en otros lugares, y los principales mamíferos domesticados en América serían la llama y la alpaca (Stahl, 2008) (Yacobaccio, 2021). Aunque se haya encontrado domesticación por parte de los antiguos nativos americanos, no se ha detectado evidencia de que consumiesen lácteos, hasta la introducción de ganado bobino en 1493 con

el segundo viaje de Cristóbal Colón (Primo, 1992). Puesto que no había consumo de lácteos, tampoco era necesario tener la capacidad para digerir la lactosa, así que probablemente ese sea el motivo de la ausencia de una mutación originaria de América para la persistencia de la lactasa. Aunque hubiese podido surgir una mutación que favoreciese la digestión de la lactosa, no habría sido beneficiosa para los americanos debido a que no influiría para su dieta, y por tanto no haría efecto ningún tipo de presión selectiva, por lo que hasta el momento no es sorprendente no encontrar evidencia de persistencia de la lactasa en la zona, hasta la llegada de las variantes del “Viejo Mundo”.

La distribución del porcentaje de tolerancia a la lactosa en América también puede estar relacionado con el colonialismo. En América del Sur, donde la mayoría de las colonias eran españolas, el porcentaje de tolerantes a la lactosa es menor que en América del Norte, donde había mayor dominio inglés; y como se observa en la Ilustración 2, hay mayor tolerancia a la lactosa en Reino Unido que en España.

Otro acontecimiento que pudo favorecer la expansión del alelo LP europeo en América podrían ser las migraciones acontecidas entre los siglos XIX y XX, especialmente hacia América del Sur (Guimarães *et al.*, 2021).

Colonialismo y esclavitud como medio de flujo genético

El colonialismo puede actuar como una fuente importante de flujo genético, ya que suele tener ligado a él la mezcla de información genética de distintas poblaciones, ayudando a introducir nuevos alelos y mutaciones típicos de unas poblaciones a otras. Este acontecimiento es destacable sobre todo en el caso de la llegada a América de Colón en 1492, ya que resultó en un flujo genético entre poblaciones que llevaban miles de años aisladas, y que por tanto habían estado sometidas a distintos procesos evolutivos.

Otra forma en la que el colonialismo favoreció el flujo genético fue a través de la esclavitud. Tras la llegada de Colón a América, se llevaron millones de esclavos procedentes de África a las nuevas colonias (Laso-Jadart *et al.*, 2017) (Guimarães *et al.*, 2021), especialmente del oeste de África. La introducción de población africana como esclavos en América se produjo de forma progresiva,

pero se considera que fue en dos fases: la primera a mediados del siglo XVI y la segunda en el siglo XVIII (Moreno-Estrada *et al.*, 2013). La primera entrada de esclavos sería realizada principalmente por los colonos hispanos, y la segunda por los británicos.

Estos procesos de colonialismo podrían ser los que determinaron la introducción de la variante -13.910:T entre las poblaciones americanas, mientras que la introducción de esclavos habría derivado en la llegada de otras variantes africanas como puede ser la -13.915:G o la -14.010:C, entre otras (Guimarães *et al.*, 2021).

El colonialismo y la esclavitud no solo influyeron en América, aunque sea el caso más destacable. Durante el imperialismo, los británicos también tenían colonias en África, la India, Australia y Nueva Zelanda. Al igual que en el caso de América, en estas zonas el alelo LP podría haber llegado de mano de los colonizadores y pasar a las poblaciones nativas por flujo genético, lo que explicaría que en zonas como Australia y Nueva Zelanda el porcentaje de tolerancia a la lactosa fuera mayor que en otras islas cercanas (Ilustración 2). Así mismo, por el Océano Índico también se movieron esclavos africanos, procedentes en este caso del este de África, teniendo la población africana bastante influencia genética en algunas poblaciones de la India y Pakistán (Laso-Jadart *et al.*, 2017).

Consumo de distintos alimentos como herramienta de presión selectiva

El consumo de leche y otros productos lácteos ha podido ejercer una alta presión selectiva de cara a promover el éxito de las mutaciones de persistencia de la lactasa. Poder consumir lactosa sin sufrir los síntomas causados por su intolerancia es beneficioso, ya que es un alimento que supone un aporte de grasas, minerales y proteínas que pueden incluso ayudar a prevenir enfermedades (Javed *et al.*, 2022).

Sin embargo, los distintos tipos de leche y derivados lácteos tienen distintas concentraciones de lactosa, haciendo que unos puedan llegar a ser más fáciles de digerir por personas intolerantes.

La leche humana es la que mayor concentración de lactosa aporta, con una media de 68g de lactosa/L de leche (aproximadamente una concentración del 7%) (Picciano, 2001) (Silanikove *et al.*, 2015). A pesar de contener altas cantidades de lactosa, la leche humana se consume durante los primeros meses del nacimiento, etapa en la que los individuos sanos producen lactasa en cantidades suficientes para hidrolizar la lactosa.

Siguiendo de cerca a la leche de humano, la leche de yegua tiene una concentración de lactosa de aproximadamente un 6,6% (FAO, 2013). Es poco común encontrar poblaciones ganaderas de caballos que los usen para la obtención de leche, habiendo solo constancia de este uso del ganado equino por parte de los Botai en zonas de Asia central (Segurel *et al.*, 2020).

En Europa, las ganaderías más frecuentes son la bovina, la ovina y la caprina. Sus concentraciones de lactosa son similares teniendo la leche de vaca una concentración de lactosa cercana al 5% (4,7g de lactosa por cada 100g de leche), la de cabra 4,4g de lactosa por cada 100g de leche, y la de oveja 5,1g de lactosa por cada 100g de leche (FAO, 2013). Se considera que la domesticación de estos tres tipos de ganado tuvo su origen en la zona conocida como Creciente Fértil (comprendida por la zona este del Mediterráneo y Mesopotamia) hace cerca de 10500 años (Taberlet *et al.*, 2011). Desde el Creciente Fértil el ganado llegaría a Anatolia y, a lo largo de los años posteriores a la domesticación, los tres tipos de ganado se irían expandiendo por Europa junto con la revolución neolítica, siguiendo la ruta del Mediterráneo y la del Danubio (Taberlet *et al.*, 2011); cobrando especial importancia el ganado bovino en Europa central durante el establecimiento de la cultura LBK (Scheu *et al.*, 2015).

De la mano de la introducción de la ganadería vino el consumo de la leche, la cual se lleva consumiendo por lo menos desde hace 8500 años, según restos de productos lácteos encontrados en vasijas procedentes de la zona de Anatolia (Evershed *et al.*, 2008). La elevada concentración de lactosa presente en la leche de vaca, oveja y cabra podría haber supuesto una fuente de presión selectiva en Europa, donde estos tres tipos de ganado tuvieron éxito. Al consumir la leche sin procesar, altas cantidades de lactosa ingresarían en los individuos, y causarían síntomas en caso de intolerancia, por lo que la presencia del alelo LP resultaría

beneficiosa para las poblaciones europeas ganaderas. Este caso se puede observar especialmente en las zonas de Alemania, Escandinavia y Reino Unido, regiones en las que era frecuente el consumo de leche sin procesar (Silanikove *et al.*, 2015), lo que ha podido llevar a que actualmente alberguen las poblaciones con mayor porcentaje de individuos tolerantes a la lactosa.

A parte del consumo de leche sin procesar en el norte de Europa, otro factor que ha podido influir en la distinta distribución de frecuencias de individuos tolerantes a la lactosa (más alta en el Norte del continente que en el sur) es el uso de distintos tipos de ganado. Mientras que en el norte de Europa el ganado más usado ha sido el bovino, por el sur europeo está más extendido el ganado ovino y caprino (Cubas *et al.*, 2020) (Segurel *et al.*, 2020). A pesar de que las concentraciones de lactosa sean parecidas en estos tres animales, la vaca produce más leche que las ovejas y las cabras, lo que habría hecho que, al ser un recurso más abundante, fuese incorporado más fácilmente a la dieta como un producto de consumo frecuente. Además, en base a estudios realizados sobre vasijas de las regiones europeas del Atlántico y el Báltico, se ha establecido un gradiente que parece indicar que el consumo de productos lácteos y la intensidad de la ganadería son mayores cuanto más al norte de Europa vamos (Cubas *et al.*, 2020).

La ganadería de vacas, ovejas y cabras también se extendió por Asia, pero como ya hemos visto anteriormente la frecuencia de individuos tolerantes a la lactosa es menor que en Europa. Cabría esperar que la presión selectiva fuese igual en Europa y Asia al usar el mismo tipo de animales para aprovecharse del mismo recurso como sería la leche, sin embargo, en Asia era más frecuente el consumo de productos lácteos procesados. En distintas poblaciones asiáticas es común fermentar la leche antes de consumirla, como es el caso de la población Botai con la leche de yegua (Segurel *et al.*, 2020). El proceso de fermentación de la leche gracias a bacterias reduce el contenido en lactosa y a su vez puede incorporar enzimas que faciliten su degradación (Marshall, 1993), haciendo posible el consumo de leche reduciendo los síntomas en personas con intolerancia a la lactosa.

El procesamiento de productos lácteos como la fermentación de la leche o la producción de queso también se han observado en Europa por lo menos desde los tiempos de los romanos (Silanikove *et al.*, 2015). El consumo de este tipo de productos podría llevar a pensar que la presión selectiva para el alelo LP debería ser baja al igual que en Asia, pero lo más probable es que el procesado de lácteos en Europa no estuviese tan desarrollado o no fuese tan eficaz como en Asia.

En el caso de África, ya hemos visto que hay bastantes mutaciones para la persistencia de la lactasa, y que, en algunas zonas, sobre todo al Norte y al Este de África, la capacidad de digerir la lactosa está extendida. La población africana no sería tan dependiente de la vitamina D procedente de la leche, ya que la alta incidencia de radiación solar en el continente favorece la síntesis de esta vitamina. Aún así, sí pueden obtener beneficio del calcio y de los otros nutrientes que aporta la leche.

La ganadería habría empezado en África por la zona noreste, siendo los principales animales de ganado las vacas, ovejas y cabras, al igual que en Europa y Asia (Taberlet *et al.*, 2011). Se considera que el consumo de leche en el este de África, donde más extendida está la persistencia de la lactasa, pudo empezar entre hace 8000-6000 años, dependiendo de la región (Bleasdale *et al.*, 2021). La mayoría de leche consumida procede de las vacas, y en algunas zonas como Sudán, es tradicional la fermentación de la leche antes de su consumo (Abdelgadir *et al.*, 1998), así como ocurre también en Etiopía (Hassan *et al.*, 2016). Al igual que en el caso de Asia, el consumo de lácteos procesados podría haber hecho que la presión selectiva no haya sido tan fuerte sobre las poblaciones africanas, y que por eso no alcanzasen frecuencias de persistencia de la lactasa tan altas como en algunas regiones de Europa.

En América, los animales más usados como ganado entre las civilizaciones precolombinas eran camélidos como la llama y la alpaca (Stahl, 2008) (Yacobaccio, 2021). Estos animales producen leche con cantidades de lactosa relativamente altas (6,3% la llama y 5,1% la alpaca) (FAO, 2013), por lo que el alelo LP supondría una ventaja evolutiva para su consumo. Sin embargo, no hay registros del consumo de lácteos entre las poblaciones americanas hasta

la llegada de los colonizadores europeos (Guimarães *et al.*, 2021). Puesto que las civilizaciones precolombinas no consumían productos lácteos, es lógico que no se haya mantenido en América ninguna mutación propia de persistencia de la lactasa, y que las mutaciones presentes en América, a día de hoy, se asocien al flujo genético a partir de los colonizadores europeos o de los esclavos africanos.

CONCLUSIÓN

La persistencia de la lactasa está causada principalmente por cinco mutaciones distintas siendo la más influyente y extendida la -13.910:T de origen euroasiático. El consumo de lácteos es anterior a la aparición de la persistencia de la lactasa, y es por eso que, en algunas poblaciones, la mutación ha tenido tanto éxito evolutivo. Actualmente, las mayores frecuencias de tolerancia a la lactosa se encuentran en el norte de Europa, estando bastante extendida también por los continentes europeo y asiático, donde se estima surgió la primera mutación y también la ganadería, suceso que claramente ha favorecido la expansión de la persistencia de la lactasa.

Los distintos tipos de estilos de vida, la dieta y las condiciones ambientales de las distintas regiones habitadas por las civilizaciones antiguas han llevado a que la persistencia de la lactasa tenga distinta representatividad en distintos lugares del mundo. El procesamiento de productos lácteos también ha sido influyente sobre la mutación, haciendo que en los lugares donde se procesaba la leche la mutación no supusiese una ventaja completamente necesaria, ya que el procesado de lácteos ya suavizaba los síntomas de intolerancia a la lactosa.

Distintos eventos históricos como la conquista del Magreb o la colonización de América, asociados con flujo genético entre nativos y colonizadores, han facilitado la llegada o la expansión de la persistencia de la lactasa en lugares donde no estaba presente o lo estaba en menor medida.

En definitiva, las distintas mutaciones que han dado lugar a la persistencia de la lactasa suponen un ejemplo de convergencia evolutiva. El estudio de este tipo de mutaciones es fundamental de cara a conocer el estilo de vida de los

antiguos humanos, y ayudarnos a comprender la historia evolutiva de nuestra especie.

BIBLIOGRAFÍA

Abdelgadir, WS., Ahmed, TK. & Dirar, HA. The Traditional Fermented Milk Products of the Sudan. *Int J Food Microbiol.* 1998; 44 (1-2):1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9849779>

Adam, AC., Rubio-Teixeira, M. & Polaina, J. Lactose: The Milk Sugar from a Biotechnological Perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 44 (7-8):553:557. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408690490931411>

Allentoft, ME., Sikora, M., Sjögren, KG. *et al.* Population Genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature.* 2015; 522 (7555):167-172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26062507/>

Anguita-Ruiz, A., Aguilera, CM. & Gil, A. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients.* 2020; 12 (9). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12092689>

Asociación de Intolerantes a la Lactosa España (2023/26/5). <https://lactosa.org/>. URL

de Barros, P., Martiniano, R., Kamm, J. *et al.* The First Horse Herders and the Impact of Early Bronze Age Steppe Expansions into Asia. *Science.* 2018; 360 (6396). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar7711>

Bayless, TM., Brown, E. & Paige, DM. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19 (23). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0558-9>

Bleasdale, M., Richter, KK., Janzen, A. *et al.* Ancient Proteins Provide Evidence of Dairy Consumption in Eastern Africa. *Nat Commun.* 2021; 12 (632). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20682-3>

Burger, J., Link, V., Blöcher, J. *et al.* Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 3,000 Years. *Curr Biol.* 2020; 30 (21):4307-4315. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.033>

Cubas, M., Lucquin, A., Robson, HK. *et al.* Latitudinal Gradient in Dairy Production with the Introduction of Farming in Atlantic Europe. *Nat Commun.* 2020; 11 (2036). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15907-4>

Davey, G., Lawlor, DA., Timpson, NJ. *et al.* Lactase Persistence-related Genetic Variant: Population Substructure and Health Outcomes. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17:357-367. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.156>

Davis, LG. & Madsen, DB. The Coastal Migration Theory: Formulation and Testable Hypotheses. *Quat Sci Rev.* 2020; 249. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2020.106605>

Debono, C., Gillis, RE., Roffet-Salque, M. *et al.* Regional Asynchronicity in Dairy Production and Processing in Early Farming Communities of the Northern Mediterranean. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113 (48):13594-13599. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1607810113>

Dixon, EJ. Human Colonization of the Americas: Timing, Technology and Process. *Quat Sci Rev.* 2001; 20 (1-3):277-299. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0277-3791\(00\)00116-5](https://doi.org/10.1016/S0277-3791(00)00116-5)

Enattah, NS., Jensen, TGK., Nielsen, M. *et al.* Independent Introduction of Two Lactase-Persistence Alleles into Human Populations Reflects Different History of Adaptation to Milk Culture. *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (1):57-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.09.012>

Evershed, RP., Davey, G., Roffet-Salque, M. *et al.* Dairying, Diseases and the Evolution of Lactase Persistence in Europe. *Nature.* 2022; 608:336-345. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05010-7>

Evershed, RP., Payne, S., Sherratt, AG. *et al.* Earliest Date for Milk Use in the Near East and Southeastern Europe Linked to Cattle Herding. *Nature.* 2008; 455:528-531. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature07180>

FAO. Milk and Dairy Products in Human Nutrition. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2013. Disponible en: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2016035333>

Fregel, R., Méndez, FL., Bokbot, Y. *et al.* Ancient Genomes from North Africa Evidence Prehistoric Migrations to the Maghreb from Both the Levant and Europe. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (26):6774-6779. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1800851115>

Friedrich, DC., Santos, SEB., Ribeiro-dos-Santos, ÂKC. *et al.* Several Different Lactase Persistence Associated Alleles and High Diversity of the Lactase Gene in the Admixed Brazilian Population. *PLoS ONE*. 2012; 8 (10). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046520>

Furholt, M. Massive Migrations? The Impact of Recent aDNA Studies on our View of Third Millennium Europe. *Eur J Archaeol*. 2018, 21 (2):159-191. Disponible en: <https://doi:10.1017/eea.2017.43>

Gallego, I., Basu, C., Liebert, A. *et al.* Herders of Indian and European Cattle Share Their Predominant Allele for Lactase Persistence. *Mol Biol Evol*. 2012; 29 (1):249-260. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/molbev/msr190>

Guimarães, AC., Sukow, NM., Adelman, G. *et al.* Tracing the Distribution of European Lactase Persistence Genotypes Along the Americas. *Front Genet*. 2021; 12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.671079>

Hassan, HY., van Erp, A., Jaeger, M. *et al.* Genetic Diversity of Lactase Persistence in East African Populations. *BMC Res Notes*. 2016; 9 (8). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1833-1>

Heyer, E., Brazier, L., Ségurel, L. *et al.* Lactase Persistence in Central Asia: Phenotype, Genotype, and Evolution. *Hum Biol*. 2011; 83 (3):379-392. Disponible en: <https://doi.org/10.3378/027.083.0304>

Ingram, CJE., Mulcare, CA., Itan, Y. *et al.* Lactose Digestion and the Evolutionary Genetics of Lactase Persistence. *Hum Genet*. 2009; 124:579-591. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0593-6>

Itan, Y., Jones, BL., Ingram, CJE. *et al.* A Worldwide Correlation of Lactase Persistence Phenotype and Genotypes. *BMC Evol Biol*. 2010; 10 (36). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-36>

Itan, Y., Powell, A., Beaumont, MA. *et al.* The Origins of Lactase Persistence in Europe. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5 (8). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000491>

Javed, H., Arshad, S., Arif, A. *et al.* Comparison of Extraction Methods and Nutritional Benefits of Proteins of Milk and Dairy Products: A Review. *Czech J Food Sci.* 2022; 40:331-344. Disponible en: <https://doi.org/10.17221/267/2021-CJFS>

Laso-Jadart, R., Harmant, C., Quach, H. *et al.* The Genetic Legacy of the Indian Ocean Slave Trade: Recent Admixture and Post-admixture Selection in the Makranis of Pakistan. *Am J Hum Genet.* 2017; 101 (6): 977-984. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.025>

Leonardi, M., Gerbault, P., Thomas, MG. *et al.* The Evolution of Lactase Persistence in Europe. A Synthesis of Archaeological and Genetic Evidence. *Int Dairy J.* 2012; 22 (2):88-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.10.010>

Liebert, A., Jones, BL., Thomas, E. *et al.* *In Vitro* Functional Analyses of Infrequent Nucleotide Variants in the Lactase Enhancer Reveal Different Molecular Routes to Increased Lactase Promoter Activity and Lactase Persistence. *Ann Hum Genet.* 2016; 80 (6): 307-318. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ahg.12167>

Marshall, VM. Starter Cultures for Milk Fermentation and Their Characteristics. *Int J Dairy Technol.* 1993; 46 (2):49-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.1993.tb00860.x>

Mathieson, I., Lazaridis, I., Rohland, N. *et al.* Genome-wide Patterns of Selection in 230 Ancient Eurasians. *Nature.* 2015; 528 (7583):499-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595274/>

Montalva, N., Adhikari, K., Liebert, A. *et al.* Adaptation to Milking Agropastoralism in Chilean Goat Herders and Nutritional Benefit of Lactase Persistence. *Ann Hum Genet.* 2018; 83 (1):11-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ahg.12277>

Moreno-Estrada, A., Gravel, S., Zakharia, F. *et al.* Reconstructing the Population Genetic History of the Caribbean. *PLoS Genet.* 2013; 9 (11). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003925>

Negro, RG., Figueiro, G., Flores-Gutiérrez, S. *et al.* DNA Polymorphisms Associated with Lactase Persistence, Self-perceived Symptoms of Lactose Intolerance, Milk and Dairy Consumption, and Ancestry in the Uruguayan Population. *Am J Hum Biol.* 2023; 35 (3). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23868>

Olalde, I., Brace, S., Allentoft, ME. *et al.* The Beaker Phenomenon and the Genomic Transformation of Northwest Europe. *Nature.* 2018; 555:190-196. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature25738>

Olds, L. & Sibley, E. Lactase Persistence DNA Variant Enhances Lactase Promoter Activity in Vitro: Functional Role as a cis Regulatory Element. *Hum Mol Genet.* 2003; 12 (18):2333-2340. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915462/>

Picciano, MF. Nutrient Composition of Human Milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48 (1):53-67. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70285-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70285-6)

Plantinga TS., Alonso S., Izagirre N. *et al.* Low Prevalence of Lactase Persistence in Neolithic South-West Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20 (7):778-782. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234158/>

Primo, AT. El Ganado Bobino Ibérico en las Américas: 500 Años Después. *Arch Zootec.* 1992; 41 (154). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=278746>

Ranciaro, A., Campbell, MC., Hirbo, J. *et al.* Genetic Origins of Lactase Persistence and the Spread of Pastoralism in Africa. *Am J Hum Genet.* 2014; 94 (4):496-510. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929714000676>

Reyes-Duarte, D. & García-Arellano, H. Capítulo 5: Procesos Biocatalíticos. Problemas de Ingeniería Biológica. 1ª edición. Universidad Autónoma Metropolitana. 2018. p. 231-295.

Rozenberg, S., Body, J., Bruyère, O. *et al.* Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs-A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98:1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0062-x>

Satta, Y. & Takahata, N. Population Genomics on the Origin of Lactase Persistence in Europe and South Asia. *The Graduate University of Advanced Studies, Sokendai.*

Kanagawa (Japan). 2020. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.179432v2.full>

Scheu, A., Powell, A., Bollongino, R. *et al.* The Genetic Prehistory of Domesticated Cattle from Their Origin to the Spread across Europe. *BMC Genet.* 2015; 16 (54). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0203-2>

Segurel, L. & Bon, C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017; 18 (1). Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genom-091416-035340>

Segurel, L., Guarino-Vignon, P., Marchi, N. *et al.* Why and When Was Lactase Persistence Selected for? Insights from Central Asian Herders and Ancient DNA. *PLoS Biol.* 2020; 18 (6). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000742>

Silanikove, N., Leitner, G. & Merin, U. The Interrelationship between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients.* 2015; 7 (9):7312-7331. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu7095340>

Smith, AB. Pastoralism in Africa. *Oxford Research Encyclopedia of African History.* 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190277734.013.1066>

Stahl, PW. Animal Domestication in South America. En: Silverman, H. & Isbell, WH. (editores). *The Handbook of South American Archaeology.* Springer, Nueva York, NY. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-0-387-74907-5_8

Suarez, FL., Savaiano, DA. & Levitt, MD. A Comparison of Symptoms after the Consumption of Milk or Lactose-Hydrolyzed Milk by People with Self-Reported Severe Lactose Intolerance. *N Engl J Med.* 1995; 333 (1):1-4. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199507063330101>

Surovell, TA., Allam, SA., Crass, BA. *et al.* Late Date of Human Arrival to North America: Continental Scale Differences in Stratigraphic Integrity of Pre-13,000 BP Archeological Sites. *PLoS ONE.* 2022; 17 (4). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264092>

Swagerty, DL., Walling, AD. & Klein, RM. Lactose Intolerance. *Am Fam Physician*. 2002; 65 (9):1845-1850. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0501/p1845.html>

Swallow, DM. Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003; 37:197-219. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.37.110801.143820>

Taberlet, P., Coissac, E., Pansu, J. *et al*. Conservation Genetics of Cattle, Sheep, and Goats. *C R Biol*. 2011; 334 (3):247-254. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2010.12.007>

The 1000 Genomes Project Consortium. A Global Reference for Human Genetic Variation. *Nature*. 2015; 526:68-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature15393>

Tishkoff, SA., Reed, FA., Friedlaender, FR. *et al*. The Genetic Structure and History of Africans and African Americans. *Science*. 2009; 324 (5930):1035-1044. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.1172257>

Tishkoff, SA., Reed, FA., Ranciaro, A. *et al*. Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007; 39:31-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng1946>

Wilkin, S., Ventresca Miller, A., Fernandes, R. *et al*. Dairying Enabled Early Bronze Age Yamnaya Steppe Expansions. *Nature*. 2021; 598:629–633. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03798-4#Sec1>

Witas, HW., Ploszaj, T., Jędrychowska-Dańska, K. *et al*. Hunting for the LCT-13.910*T Allele between the Middle Neolithic and the Middle Ages Suggests Its Absence in Dairying LBK People Entering the Kuyavia Region in the 8th Millennium BP. *PLoS ONE*. 2015; 10 (4). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122384>

Yacobaccio, HD. The Domestication of South American Camelids: A Review. *Anim Front*. 2021; 11 (3):43-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/af/vfaa065>

Zhao, X., Liu, Y., Salem, A. *et al*. Migration of the Intertropical Convergence Zone in North Africa during the Holocene: Evidence from variations in quartz grain roundness in the lower Nile valley, Egypt. *Quat Int*. 2017; 449:22-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.quaint.2017.06.036>