

**4** Estudios clínicos en humanos demuestran un **efecto negativo de la variante A1 sobre la salud**, debido a la liberación del péptido opioide  $\beta$ -casomorfinina ( $\beta$ -CM-7), que parece estar implicado en la disregulación de muchos procesos fisiológicos, relacionándose como factor de riesgo en el desarrollo de molestias gastrointestinales como el meteorismo o la baja tolerancia a la lactosa, e incluso se está estudiando su relación con enfermedades cardíacas, diabetes insulino dependiente, enfermedades neurológicas y enfermedades alérgicas, entre otras.

**5** Los informes científicos en este campo indican que sería de interés difundir información al respecto entre los ganaderos-lecheros y la industria láctea, para favorecer la **eliminación del alelo A1 en las poblaciones de ganado lechero** y promover productos lácteos a base de leche de vacas con el genotipo A2.

**6** Introducir leche con caseína A2 en la composición de las leches infantiles representa una mejora innovadora de su composición. Además de favorecer el desarrollo de fórmulas con un perfil proteico más parecido al de la leche materna, permite mejorar su tolerancia y reducir la prevalencia de molestias digestivas, ayudando a disminuir el uso de fórmulas para trastornos digestivos menores, que no serían necesarias, y con ello el gasto sanitario que conlleva



**Blemil**  
Optimum  
**EVOLUTION**

es avanzarnos a la  
protección\* del futuro



INMUNO\*  
ProTech

EVOLUTION ES DAR LO MEJOR QUE TENEMOS



Reg. 113875 / ENERO 2024

ALCANZA EL MÁXIMO EFECTO SINÉRGICO DE PROTECCIÓN



Descubre más

**Blemil**  
SIEMPRE MÁS  
www.blemil.com

\* Con vitaminas A, C y D, zinc y hierro, que ayudan al normal funcionamiento del sistema inmune. Duarte-Vázquez MA, García-Ugaldé C, Villegas-Gutiérrez LM, García-Almendárez BE, Rosado JL. Production of Cow's Milk Free from Beta Casein A1 and Its Application in the Manufacturing of Specialized Foods for Early Infant Nutrition. Foods. 2017;6(7):50. Lönnerdal B, Wijkström AS, Peerson JM, Donohue SM, Peng YM. (2016) Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. | Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(4):650-7. Cavalletto M, Givonetti A, Cattaneo C. The Immunological Role of Milk Fat Globule Membrane Nutrients. 2022;14(21):4574. Escobedo J, Ferré N, Gispert-Laurado M, Luque V, Rubio-Torres C, Zaragoza-Jordana M, Poldano L, Godínez RM, Chonoi E, Morán M, Moreno-Maldonado JA, Rivera M, Koca-Mancastero R. Bifidobacterium longum subsp. infantis 5517-21D supplemented formula reduces diarrhea in healthy infants: a randomized controlled trial. Pediatr Res. 2018;83(6):1120-8. Dineleyki M, Barbeur J, Dineleyki EC, Vanderglas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). Gut Microbes. 2023;15(1):2186115. \*\*\* HMOs en fórmula de etapas 2 y 3; 4 HMOs en fórmula de etapa 1.

AVISO IMPORTANTE: La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.

# ¿Qué sabemos sobre la proteína A2?

Jorge Martínez Pérez

Sección Gastroenterología y Nutrición.  
Servicio de Pediatría. Hospital Infantil  
Universitario Niño Jesús. Madrid

Pediatra en MIPSALUD. Madrid



Información destinada al profesional de la salud

**Blemil**  
SIEMPRE MÁS  
www.blemil.com



## Puntos clave

**1** Los humanos son casi el único caso en la naturaleza que ingiere leche en la edad adulta y que consume leche de otras especies.

**2** El componente proteico de la leche de vaca es en su mayor parte caseínas (80%), que a su vez se dividen en  $\alpha$ s1-caseína,  $\beta$ -caseína,  $\alpha$ s2-caseína y  $\kappa$ -caseína. Dentro de las variantes de  $\beta$ -caseína en las razas de ganado lechero, las variantes A1 y A2 son las más frecuentes, especialmente la variante A1. Sin embargo la más parecida a la  $\beta$ -caseína de la leche materna es la variedad A2.

**3** En el caso de las leches infantiles, la industria debe trabajar en desarrollar **fórmulas cada vez más parecidas a la composición de la leche materna** con el objetivo de alcanzar sus beneficios.



# ¿Qué sabemos sobre la proteína A2?

La leche acompaña al ser humano desde la infancia, primero como alimento de la madre y luego como alimento que forma parte de la dieta procedente de otras especies de mamíferos, en especial la leche de vaca, que es la más frecuentemente consumida.

De su fracción proteica, las caseínas suponen el 80% de las proteínas de la leche de vaca. Están constituidas por 4 variantes:  $\alpha$ 1-caseína,  $\beta$ -caseína,  $\alpha$ 2-caseína y  $\kappa$ -caseína, suponiendo la  $\beta$ -caseína un 25-35% de ellas<sup>1</sup>. Dentro de las variantes de  $\beta$ -caseína en las razas de ganado lechero, las variantes A1 y A2 son las más frecuentes, y en especial la variante A1.

Durante los últimos años, la  $\beta$ -caseína bovina ha sido objeto de un creciente interés científico porque su variante genética A1 se ha implicado en la disregulación de procesos fisiológicos y, por tanto, se considera que influye en la salud humana. Dicha caseína A1 es propia de la leche de vaca, y no está presente en la leche de otros mamíferos como es el caso de la leche materna<sup>2</sup>.

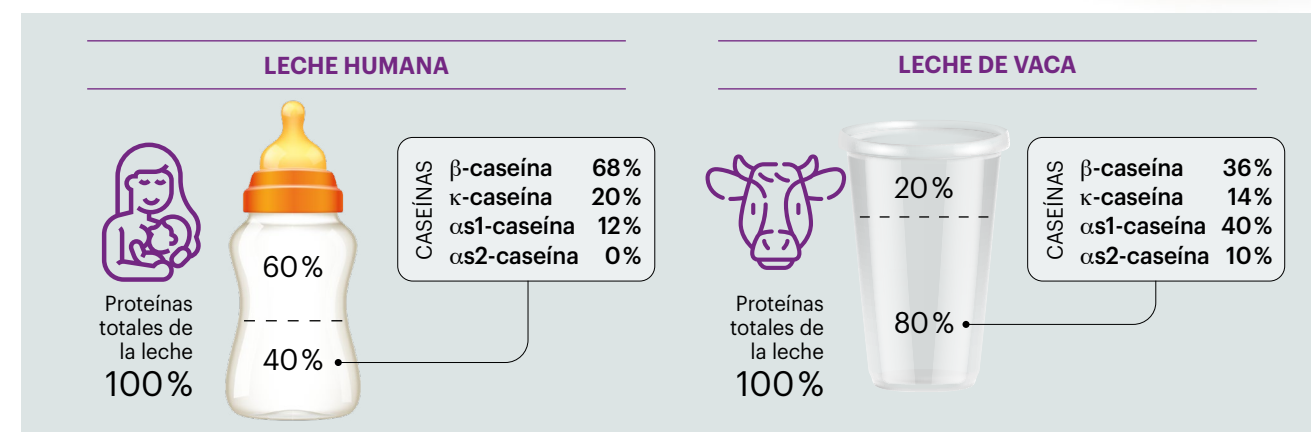


Figura 1. Diferencias en la composición de la fracción de caseínas entre la leche materna y la leche de vaca

## ¿Qué es la betacaseína?

La  $\beta$ -caseína es una proteína de digestión relativamente lenta que puede degradarse por completo o, debido a la proteólisis limitada, liberar péptidos bioactivos con actividad antioxidante, inhibidora de la ECA u opioide de una manera que depende del polimorfismo genético<sup>3</sup>. Entre esos péptidos están los péptidos similares a la morfina ( $\beta$ -casomorfina), que al unirse a receptores  $\mu$  de opioides del sistema nervioso central, sistema inmunológico y tracto gastrointestinal pueden producir efectos adversos para la salud<sup>4,9</sup>.

Concretamente, la  $\beta$ -casomorfina-7 ( $\beta$ -CM-7) se ha hallado en niveles muy superiores en leche bovina A1 hidrolizada mediante enzimas digestivas que en la leche A2<sup>2,10,11</sup>.

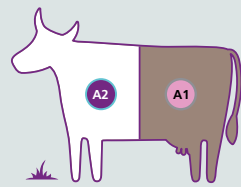
El primer informe sobre posibles efectos negativos de la  $\beta$ -caseína A1 en la salud humana fue preparado para la Autoridad de Seguridad Alimentaria de Nueva Zelanda<sup>12</sup>, al observarse que presentaba una baja tolerancia digestiva.

Posteriormente se la ha relacionado también con el incremento del riesgo para el desarrollo de otras patologías. A nivel del sistema nervioso central, la  $\beta$ -CM-7 atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que puede activar los respectivos



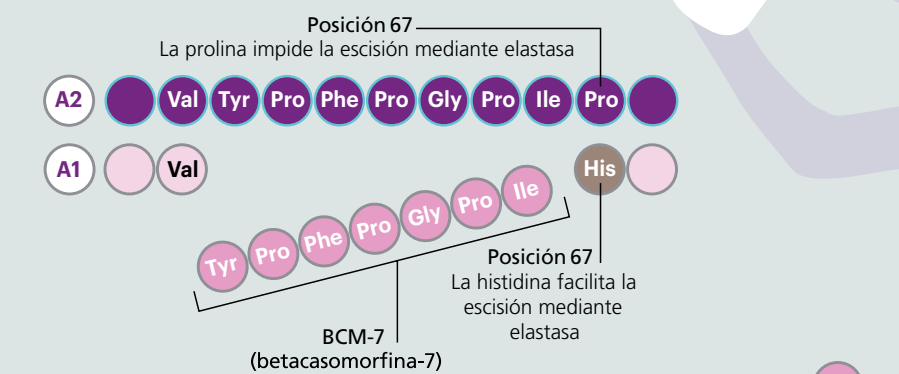
## DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS BETACASEÍNA DE TIPO A1 Y A2 DE LA LECHE DE VACA

La beta-caseína es una de las principales proteínas de la leche de vaca y está presente como una de las dos variantes genéticas principales: **A1** y **A2**<sup>25</sup>.



La beta-caseína A1 tiene un aminoácido **histidina** en la posición 67 de la cadena proteica, mientras que la beta-caseína A2 tiene un aminoácido **prolina** en la posición equivalente.<sup>25</sup>

Debido a esta variación de aminoácidos, la beta-caseína A1 libera el **péptido opioide bioactivo beta-casomorfina-7 (BCM-7)** durante la digestión enzimática normal. La beta-caseína A2 **limita la liberación de este compuesto**.<sup>25</sup>

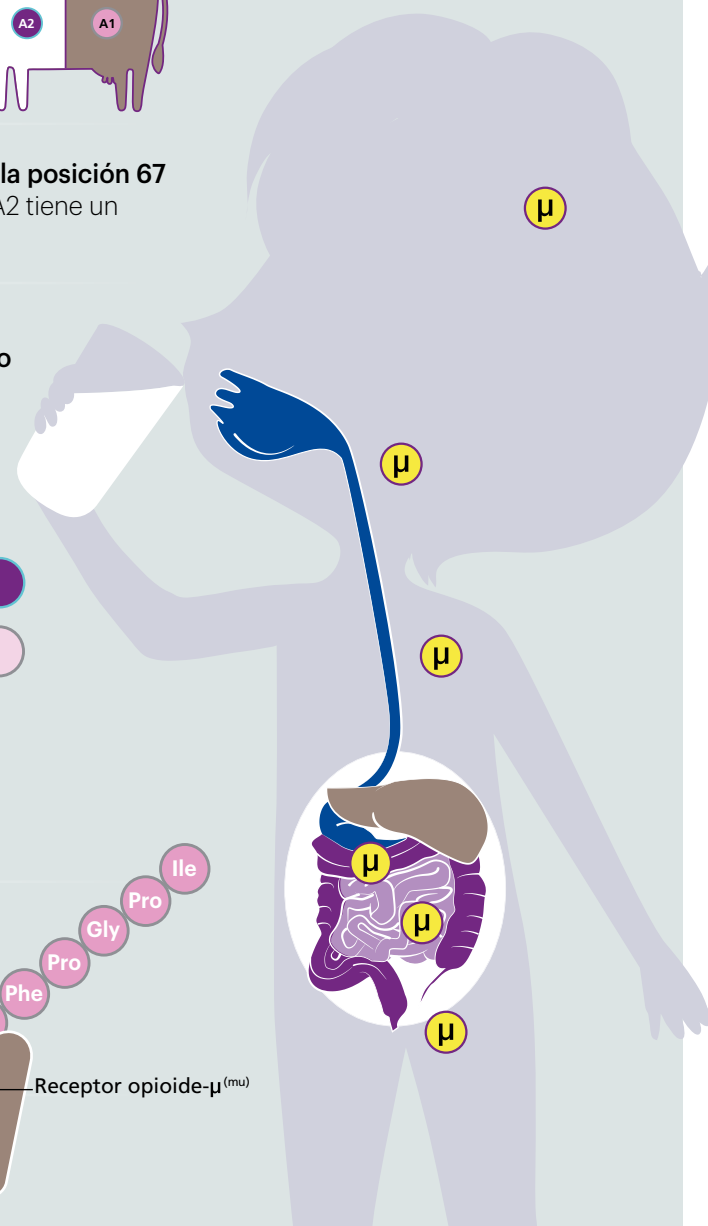


El BCM-7 es un péptido opioide derivado de la beta-caseína que **se une a los receptores mu-opioides, los cuales** se expresan por todo el cuerpo, incluido el tracto gastrointestinal.<sup>25</sup>

La activación de los receptores mu-opioides **afecta a la motilidad gastrointestinal** y el BCM-7 puede provocar inflamación, retraso en el tránsito gastrointestinal, y otros problemas gastrointestinales y en la función neural.<sup>25</sup>

El consumo de leche que sólo contiene  $\beta$ -caseína A2 no afecta negativamente, lo que indica que los cambios observados con la leche que contiene ambos tipos de  $\beta$ -caseína se atribuyen a la **presencia de  $\beta$ -caseína A1**<sup>25</sup>

Figura 2. Efectos de los péptidos procedentes de la digestión de la beta-caseína A1 a nivel gastrointestinal



## COMPARATIVA DE ESTRUCTURA DE LA CADENA DE AMINOÁCIDOS DE LA BETA-CASEÍNA HUMANA, LA BETA-CASEÍNA A2 Y LA BETA-CASEÍNA A1

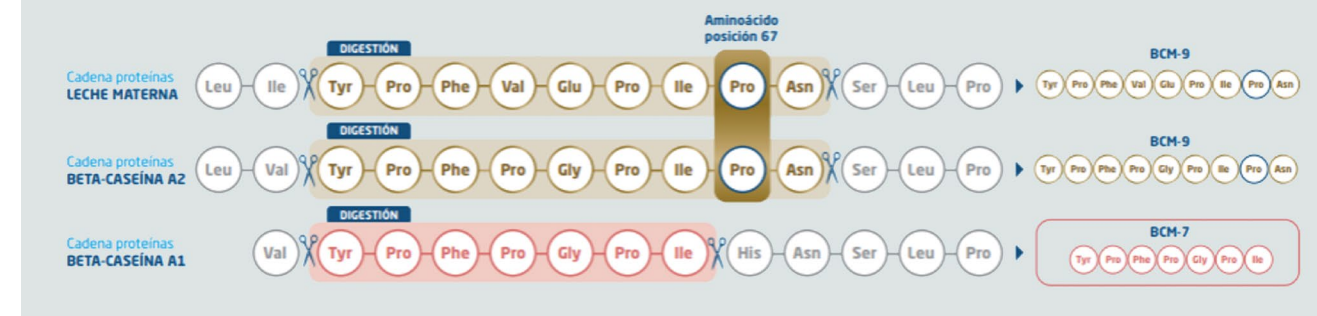


Figura 3. Liberación de la BCM-7 por enzimas que se encuentran en el tracto gastrointestinal en leche de vaca con caseína A2, caseína A1 y leche humana

receptores, dando lugar a trastornos neurológicos<sup>13</sup>. El consumo de  $\beta$ -caseína A1 podría estar relacionado con algunos trastornos del neurodesarrollo y mentales, como esquizofrenia y autismo<sup>14,20</sup>, e incluso con aspectos del rendimiento cognitivo<sup>21</sup>.

## Beneficios de la betacaseína A2

En contraposición a la limitada tolerancia de la betacaseína A1, **los beneficios de la betacaseína A2 se han estudiado en personas con problemas digestivos, concretamente en intolerantes a la lactosa, demostrando que el consumo de leche A2 (con lactosa) en comparación con el consumo de leche convencional (con o sin lactosa) mejoró la intensidad de las náuseas, urgencia fecal y aumento del hidrógeno en el aliento**. Cuando consumieron leche sin lactosa, no elevaron el hidrógeno en el aliento, pero mantuvieron síntomas como distensión abdominal, hinchazón y flatulencia, es decir, algunos síntomas gastrointestinales agudos están relacionados con la ingestión de  $\beta$ -caseína A1 en lugar de lactosa<sup>22,25</sup>. De igual manera, **la leche con  $\beta$ -caseína A1 produjo una consistencia de las heces significativamente mayor y una asociación positiva significativa con dolor abdominal en comparación con la leche con  $\beta$ -caseína A2**<sup>26,27</sup>. Inicialmente, la utilización de leche procedente de vacas productoras de  $\beta$ -caseína A2 fue aplicada a alimentos lácteos destinados a la población adulta, destacando en los mismos su excelente digestibilidad. Sin embargo, **desde hace unos años se han empezado a desarrollar leches infantiles con fracciones proteicas procedentes de vacas productoras de  $\beta$ -caseínas A2, con la finalidad de desarrollar preparados con un perfil proteico más cercano a la leche materna con una elevada tolerancia digestiva**.

## Estudios en lactantes

En el caso concreto de los lactantes, otro impacto potencial es su hipotética correlación con la alergia a la leche y la dermatitis atópica<sup>28-31</sup>. **El consumo de leche con  $\beta$ -caseína A2 se asocia con un mayor aumento de glutatión plasmático, menores marcadores proinflamatorios relacionados con la respuesta Th2 y nivel de  $\beta$ -CM-7 en el suero**<sup>21,27,32</sup>.

Respecto al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), un factor en común es la leche, postulándose que las  $\beta$ -casomorfina de las fórmulas infantiles de leche de vaca, tras cruzar la barrera hematoencefálica, podrían inducir depresión de los centros respiratorios troncoencefálicos, provocando la muerte<sup>33-38</sup>.

En España y en la mayoría de los países del mundo, la raza de ganado lechero más común es la Holstein-Friesian, y la frecuencia de la variante A1 es mayoritaria<sup>39</sup>, lo cual condiciona que dicha variante sea la que aportan mayormente las fórmulas infantiles, y **que únicamente aquellos preparados elaborados a base de leche procedente de razas de vaca con un alto contenido en  $\beta$ -caseína A2 presenten un elevado contenido de la misma**.

**En resumen, parece que la utilización de la llamada leche o proteína A2, la cual se caracteriza por su alto contenido en  $\beta$ -caseína A2 en las fórmulas infantiles, ha demostrado beneficios para la salud significativamente mayores debido al mayor aporte de  $\beta$ -CM7 en a la leche A1, reduciendo las molestias digestivas relacionadas con la  $\beta$ -caseína A1 y mejorando la digestibilidad de las leches infantiles, al favorecer la tolerancia a la lactosa y el tránsito intestinal.**

**Parece que la utilización de la leche o proteína A2 ha demostrado beneficios para la salud, reduciendo las molestias digestivas relacionadas con la  $\beta$ -caseína A1 y mejorando la digestibilidad de las leches infantiles, al favorecer la tolerancia a la lactosa y el tránsito intestinal**



## Bibliografía

- Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Thirupathi P, Chung IM, Subramanian U.  $\beta$ -casomorphin: a complete health perspective. Food Chem. 2021; 337: 127765.
- Duarte-Vázquez MÁ, García-Ugalde C, Villegas-Gutiérrez LM, García-Almendárez BE, Rosado JL. Production of cow's milk free from beta-casein A1 and its application in the manufacturing of specialized foods for early infant nutrition. Foods. 2017; 6(7): 50.
- Patrat-Melin B, Andersen P, Rasmussen JT, Poulsen NA, Larsen LB, Young JF. In vitro digestion of purified  $\beta$ -casein variants A(1), A(2), B, and I: effects on antioxidant and angiotensin-converting enzyme inhibitory capacity. J Dairy Sci. 2015; 98: 15-26.
- Meisel H, FitzGerald RJ. Opioid peptides encrypted in intact milk protein Sequences. Br J Nutr. 2000; 84(Suppl. 1): S27-S31.
- Nylund G, Pettersson A, Bengtsson C, Khorram-Manesh A, Nordgren S, Delbro DS. Functional expression of mu-opioid receptors in the human colon cancer cell line, HT-29, and their localization in human colon. Dig Dis Sci. 2008; 53: 461-466.
- Bidlack JM. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. Clin Diagn Lab Immunol. 2000; 7: 719-723.
- Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. Trends Neurosci. 1995; 18: 22-29.
- Teschemacher H. Opioid receptor ligands derived from food proteins. Curr Pharm Des. 2003; 9: 1331-1344.
- Cieliriska A, Fiedorowicz E, Rozmus D, Sienkiewicz-Szapka E, Jarmolowska B, Kamirski S. Does a little difference make a big difference? Bovine  $\beta$ -casein A1 and A2 variants and human health-An update. Int J Mol Sci. 2022; 23(24): 15637.
- Lambers TT, Broeren S, Heck J, Bragt M, Huppertz T. Processing affects beta-casomorphin peptide formation during simulated gastrointestinal digestion in both A1 and A2 milk. Int Dairy J. 2021; 121: 105099.
- Ul Haq MR, Kapila R, Kapila S. Release of  $\beta$ -casomorphin-7/5 during simulated gastrointestinal digestion of milk  $\beta$ -casein variants from Indian cross-bred cattle (Karan Fries) Food Chem. 2015; 168: 70-79.
- Swinburn B. Beta casein A 1 and A 2 in milk and human health. School of Health Sciences: Melbourne, Australia; 2004. Report to New Zealand Food Safety Authority.
- Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Cardona D, Hone AJ, Molina-Torres G, Sánchez-Labraca N, et al. Opioid system influences gut-brain axis: dysbiosis and related alterations. Pharmacol Res. 2020; 159: 104928.
- Kost NV, Sokolov OY, Kurasova OB, Dmitriev AD, Tarakanova JN, Gabaeva MV, et al.  $\beta$ -casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. Peptides. 2009; 30: 1854-1860.
- Reichelt KL, Tveit Bioengineer D, Knivsberg AM, Brønstad G. Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. Microb Ecol Health Dis. 2012; 23: 18958.
- Sun Z, Cade RJ, Fregly MJ, Privette RM. Beta-casomorphine induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. Autism. 1999; 3: 67-83.
- Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? Nutr Neurosci. 2003; 6: 19-28.
- Sokolov OY, Pryankova NA, Kost NV, Zolotarev YA, Ruykert EN, Zozulya AA. Reactions between beta-casomorphins-7 and 5-HT2-serotonin receptors. Bull Exp Biol Med. 2005; 140: 582-584.
- Sokolov O, Kost N, Andreeva O, Korneeva E, Meshavkin V, Tarakanova Y, et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. Peptides. 2014; 56: 68-71.
- Cieliriska A, Sienkiewicz-Szapka E, Wasilewska J, Fiedorowicz E, Chwała B, Moszyńska-Dumara M, et al. Influence of candidate polymorphisms on the dipeptidyl peptidase IV and  $\mu$ -opioid receptor genes expression in aspect of the  $\beta$ -casomorphin-7 modulation functions in autism. Peptides. 2015; 65: 6-11.
- Sheng X, Li Z, Ni J, Yelland G. Effects of conventional milk versus milk containing only A2  $\beta$ -casein on digestion in Chinese children: a randomized study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 69: 375-382.
- Milan AM, Shrestha A, Karlström HJ, Martinsson JA, Nilsson NJ, Perry JK, et al. Comparison of the impact of bovine milk  $\beta$ -casein variants on digestive comfort in females self-reporting dairy intolerance: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2020; 111: 149-160.
- He M, Sun J, Jiang ZQ, Yang YX. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. Nutr J. 2017; 16: 72.
- Ramakrishnan M, Eaton TK, Sermet OM, Savaiano DA. Milk containing A2  $\beta$ -casein ONLY, as a single meal, causes fewer symptoms of lactose intolerance than milk containing A1 and A2  $\beta$ -caseins in subjects with lactose maldigestion and intolerance: a randomized, double-blind, crossover trial. Nutrients. 2020; 12: 3855.
- Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke AJ. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. Nutr J. 2016; 15: 35.
- Ho S, Woodford K, Kukuljan S, Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. Eur J Clin Nutr. 2014; 68: 994-1000.
- Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, Kost N. Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2  $\beta$ -casein. Adv Nutr. 2017; 8: 739-748.
- Kaczmarek M, Wasilewska J, Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. Rocznik Akad Med Białymst. 2005; 50: 274-278.
- Arvola T, Moilanen E, Vuorio E, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38: 92-96.
- Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on As1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 379-383.
- Gobbetti M, Stepaniak L, De Angelis M, Corsetti A, Di Cagno R. Latent bioactive peptides in milk proteins: proteolytic activation and significance in dairy processing. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002; 42: 223-239.
- Deth R, Clarke A, Ni J, Trivedi M. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of  $\beta$ -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial. Nutr J. 2016; 15: 82.
- Sun Z, Zhang Z, Wang X, Cade R, Elmir Z, Fregly M. Relation of  $\beta$ -casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. Peptides. 2003; 24: 937-943.
- Elliott RB, Harris DP, Hill JP, Bibby NJ, Wasmuth HE. Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. Diabetologia. 1999; 42: 292-296.
- Bell SJ, Grochowski GT, Clarke AJ. Health implications of milk containing  $\beta$ -casein with the A2 genetic variant. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006; 46: 93-100.
- Pasi A, Mahler H, Linsel N, Bernasconi C, Messliha FS. Beta-casomorfina-immunoreaktivität in der tronco encefálico del lactante humano. Res Comunitario Química Patol Farmacéutica. 1993; 80: 305-322.
- Wasilewska J, Kaczmarek M, Kostyra E, Ivan M. Apnea infantil inducida por leche de vaca con mayor contenido sérico de  $\beta$ -casomorfina-5 bovina. J Pediatr Gastroenterol Nutrición. 2011; 52: 772-775.
- Wasilewska J, Sienkiewicz-Szapka E, Kuzbida E, Jarmolowska B, Kaczmarek M, Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as Apparent Life Threatening Events (ALTE). Neuropeptides. 2011; 45: 189-195.
- https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/sectorvacunodelecheespana\_tcm30-656792.pdf (acceso 24 octubre 2023).

