



Reseña

β -caseínas A1 y A2 en leche bovina y bufalina: estado actual del conocimiento e implicaciones para la salud humana

A1 and A2 β -Caseins in bovine and buffalo milk: Current knowledge and implications for human health

Alina Mitat Valdés *, Adela Labrada Velázquez **, Damián Moré Oduardo ***

*Centro de Investigación para el Mejoramiento Animal de la Ganadería Tropical, Cuba.

**Universidad Agraria de la Habana, Cuba.

***Ministerio de la Agricultura, Cuba,

Correspondencia: isamani51@gmail.com

Recibido: Mayo, 2026.; Aceptado: Junio, 2026.; Publicado: Agosto, 2026.

RESUMEN

Antecedentes: La β -caseína es la segunda proteína más abundante de la leche de los mamíferos y presenta diversas variantes genéticas. Las isoformas A1 y A2 despiertan especial interés por sus implicaciones para la salud humana. **Objetivo.** Analizar críticamente la evidencia científica acerca de las variantes A1 y A2 de la β -caseína en la leche bovina y bufalina, sus posibles implicaciones para la salud humana y la distribución de sus genotipos en diferentes razas y especies. **Desarrollo:** La revisión narrativa incluyó artículos originales, revisiones sistemáticas y artículos de revisión que se localizaron en bases de datos con indización internacional. El análisis abarcó la caracterización molecular de la β -caseína, el origen evolutivo de las variantes A1 y A2, la formación de β -casomorfina-7, la evidencia experimental, clínica y epidemiológica acerca de sus posibles efectos en la salud humana y la distribución de los genotipos A1A1, A1A2 y A2A2 en razas bovinas y búfalos de agua. **Conclusiones:** La evidencia disponible confirma que la β -caseína A2 corresponde a la variante ancestral y que el búfalo de agua presenta predominantemente el genotipo A2A2. Aunque diversos estudios señalan posibles beneficios del consumo de leche A2, especialmente para la salud gastrointestinal, la relación entre la β -caseína A1, la β -casomorfina-7 y otras enfermedades crónicas permanece sin conclusión y requiere estudios clínicos con mayor rigor metodológico. La caracterización genética de los rebaños bovinos y bubalinos constituye una herramienta estratégica para los programas de mejoramiento genético, el desarrollo de productos lácteos con valor diferencial y la definición de prioridades de investigación.

Palabras clave: β -caseína A1 y A2; β -casomorfina-7; búfalo de agua; mejoramiento genético; polimorfismo genético (*Fuente: MeSH*)

Como citar (APA) Mitat Valdés, A., Labrada Velázquez, A., & Moré Oduardo, D. (2026). β -caseínas A1 y A2 en leche bovina y bufalina: estado actual del conocimiento e implicaciones para la salud humana. *Revista de Producción Animal*, 38. <https://rpa.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e339>



©El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de Budapest, la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

ISSN 2224-7920

ABSTRACT

Background: β -Casein is the second most abundant protein in mammalian milk and occurs in several genetic variants. Among them, the A1 and A2 isoforms have attracted considerable attention because of their potential implications for human health. **Objective.** To critically review the scientific evidence on A1 and A2 β -casein variants in bovine and buffalo milk, their potential implications for human health, and the distribution of their genotypes among different breeds and species. **Development:** This narrative review included original research articles, systematic reviews, and review papers retrieved from major international databases. The analysis addressed the molecular characteristics of β -casein, the evolutionary origin of A1 and A2 variants, β -casomorphin-7 formation, experimental, clinical, and epidemiological evidence concerning potential effects on human health, and the distribution of A1A1, A1A2, and A2A2 genotypes among cattle breeds and water buffalo populations. **Conclusions:** Current evidence confirms that A2 β -casein represents the ancestral variant and that water buffalo predominantly exhibit the A2A2 genotype. Although several studies suggest possible benefits of A2 milk, particularly for gastrointestinal health, the association between A1 β -casein, β -casomorphin-7, and other chronic diseases remains inconclusive and requires clinical trials with greater methodological rigor. Genetic characterization of bovine and buffalo populations is a strategic tool for breeding programs, value-added dairy products, and future research priorities.

Keywords: A1 and A2 β -casein; β -casomorphin-7; genetic polymorphism; genetic improvement; water buffalo (*Source: MeSH*)

INTRODUCCIÓN

La leche constituye uno de los alimentos de mayor valor nutricional para el ser humano por su aporte de proteínas de alta calidad biológica, lípidos, vitaminas y minerales esenciales. Las caseínas representan alrededor del 80 % de la fracción proteica y determinan, en gran medida, las propiedades nutricionales y tecnológicas de la leche y los productos lácteos (Daniloski *et al.*, 2022; Fernández-Rico *et al.*, 2022).

Entre las caseínas, la β -caseína despierta especial interés por las variantes genéticas A1 y A2, cuya diferencia radica en un único aminoácido de la posición 67 de la molécula. Esta sustitución modifica la susceptibilidad de la proteína a la hidrólisis gastrointestinal y favorece, en la variante A1, la liberación de β -casomorfina-7 (BCM-7), un péptido bioactivo al que la literatura atribuye diversos efectos fisiológicos. No obstante, la evidencia científica aún resulta insuficiente para establecer una relación causal entre la β -caseína A1 y la mayoría de las enfermedades que se le asocian (Cieślińska *et al.*, 2022; Kaplan *et al.*, 2022; de Vasconcelos *et al.*, 2023; Jeong *et al.*, 2024).

La caracterización de las variantes de la β -caseína también adquiere importancia en los programas de mejoramiento genético. La frecuencia de A1A1, A1A2 y A2A2 varía entre razas bovinas; en *Bos indicus*, varios estudios muestran una alta representación del alelo A2 (Khan *et al.*, 2023). En el búfalo de agua, el genotipo A2A2 alcanza un predominio mucho más uniforme, condición que favorece su interés como fuente natural de leche A2 (Mishra *et al.*, 2009; de Oliveira *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2023a).

En Cuba, el componente Holstein de los rebaños bovinos constituye un antecedente relevante para estudiar la frecuencia de A1 y A2 en las poblaciones lecheras nacionales (López, 1997). En paralelo, la alta frecuencia de A2A2 que muestran poblaciones bubalinas de otros países justifica la caracterización de los rebaños cubanos y su posible aprovechamiento en estrategias de mejoramiento y diversificación de productos lácteos (de Oliveira *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2023a).

El objetivo de esta revisión fue analizar críticamente la evidencia científica acerca de las variantes A1 y A2 de la β -caseína en la leche bovina y bufalina, sus posibles implicaciones para la salud humana y la distribución de sus genotipos en diferentes razas y especies, con énfasis en las perspectivas para la producción lechera y la investigación en Cuba.

DESARROLLO

Caracterización de la β -caseína en la leche de los mamíferos

La β -caseína es una de las principales proteínas de la leche de los mamíferos y destaca por su amplio polimorfismo genético y por la generación de péptidos bioactivos durante la digestión (Daniloski *et al.*, 2022; Fernández-Rico *et al.*, 2022). La figura 1 integra la organización de las proteínas de la leche, la ubicación de la β -caseína en la fracción caseínica y el patrón general de sus variantes entre especies lecheras.

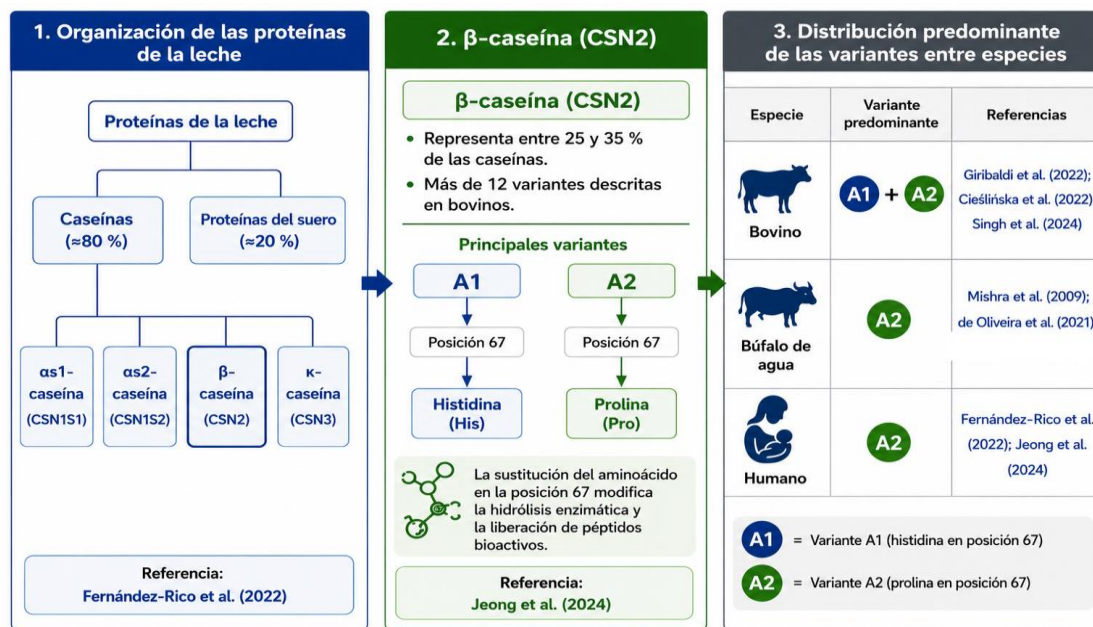


Figura 1. Organización de las proteínas de la leche, características de la β -caseína (CSN2) y distribución general de las variantes A1 y A2 entre especies. Fuente: elaboración propia a partir de Fernández-Rico *et al.* (2022), Giribaldi *et al.* (2022), Cieřlińska *et al.* (2022), Mishra *et al.* (2009), de Oliveira *et al.* (2021), Singh *et al.* (2024) y Jeong *et al.* (2024).

En bovinos, la literatura reconoce más de una decena de variantes de β -caseína; sin embargo, A1 y A2 figuran entre las de mayor frecuencia e interés biológico y comercial (Giribaldi *et al.*, 2022; Cieślińska *et al.*, 2022; Singh *et al.*, 2024). Ambas difieren únicamente por el aminoácido de la posición 67 de la cadena polipeptídica: histidina en A1 y prolina en A2. Esta sustitución modifica la susceptibilidad de la proteína a la hidrólisis enzimática y favorece la liberación de β -casomorfina-7 durante la digestión de A1 (Kaplan *et al.*, 2022; Jeong *et al.*, 2024).

En el ganado bovino coexisten A1 y A2 con frecuencias que dependen de la raza y del origen geográfico, mientras que el búfalo de agua y la leche humana conservan predominantemente la variante ancestral A2 (Mishra *et al.*, 2009; de Oliveira *et al.*, 2021; Fernández-Rico *et al.*, 2022; Khan *et al.*, 2023a; Jeong *et al.*, 2024). Estas diferencias aportan una base para interpretar el origen evolutivo y las implicaciones biológicas de ambas variantes.

Origen de las principales variantes A1 y A2 de la β -caseína y formación de β -casomorfina-7

La variante A2 constituye la forma ancestral de la β -caseína en los bóvidos, mientras que A1 apareció después por una mutación puntual en el gen *CSN2* que probablemente ocurrió entre 5 000 y 10 000 años atrás, durante la domesticación y la selección del ganado europeo (Truswell, 2005; Kamiński *et al.*, 2024). Esta mutación sustituyó la prolina por histidina en la posición 67 de la cadena polipeptídica, modificó la susceptibilidad de la proteína a la hidrólisis enzimática y originó diferencias funcionales entre ambas variantes (Jeong *et al.*, 2024).

La evidencia genética respalda el origen ancestral del alelo A2. El alelo A1 se concentra principalmente en ganado *Bos taurus*, mientras que *Bos indicus*, el búfalo de agua y otros rumiantes conservan una alta frecuencia de A2. Asimismo, el análisis de ADN de *Bos primigenius*, ancestro del ganado doméstico, identificó exclusivamente el alelo A2, resultado que apoya un origen posterior para A1 (Kamiński *et al.*, 2024).

Las diferencias estructurales entre ambas variantes determinan su comportamiento durante la digestión (Figura 2). La histidina de la posición 67 facilita la hidrólisis enzimática de la β -caseína A1 y favorece la liberación de β -casomorfina-7 (BCM-7), mientras que la prolina de A2 dificulta ese proceso (Giribaldi *et al.*, 2022; Kaplan *et al.*, 2022; Jeong *et al.*, 2024). La BCM-7 pertenece al grupo de los péptidos bioactivos con actividad opioide y constituye el principal elemento de diferenciación bioquímica entre ambas variantes.

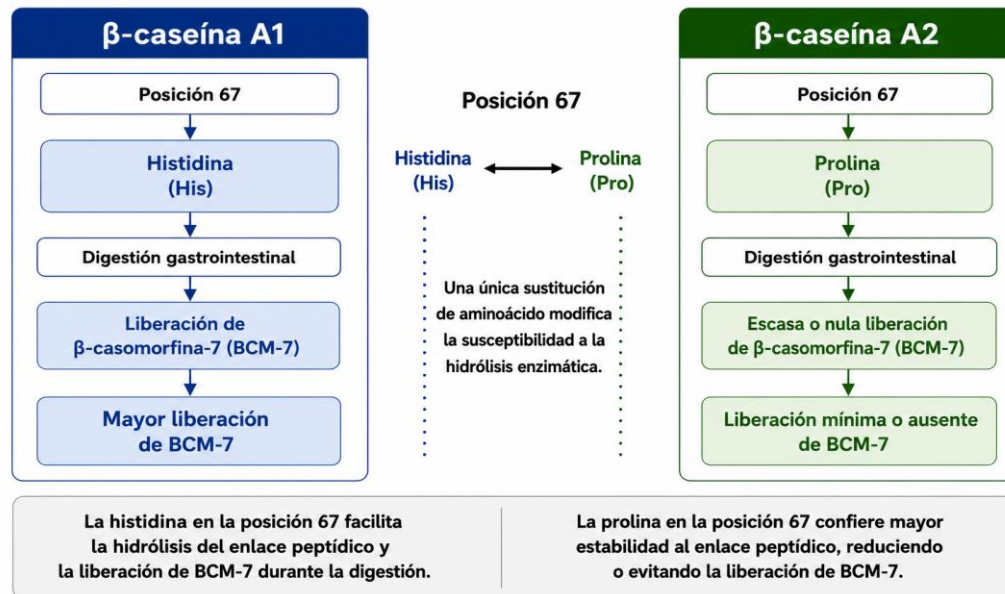


Figura 2. Diferencias entre las variantes A1 y A2 en la posición 67 de la β-caseína y liberación de β-casomorfina-7 durante la digestión. Fuente: Jeong *et al.* (2024), con apoyo de Giribaldi *et al.* (2022) y Kaplan *et al.* (2022).

Variantes genéticas de la β-caseína en diferentes razas bovinas y búfalos

La distribución de A1 y A2 varía entre especies, razas y poblaciones, por lo que no conviene establecer una separación absoluta entre razas «A1» y «A2». En Holstein-Friesian, Ardici *et al.* (2023) encontraron una frecuencia de 0,68 para el alelo A2; A1A2 alcanzó 46,25 % y A1A1, 9,33 %. Otros estudios en Holstein-Friesian también muestran coexistencia de ambos alelos y posibilidades de selección hacia A2A2 (Kamiński y Cieślińska, 2025; Bekyarova, 2026). En Jersey de Japón, A2A2 representó 66,5 %, A1A2 30,3 % y A1A1 3,2 % (Nuomin *et al.*, 2022); además, Singh *et al.* (2024) confirmaron la presencia de fenotipos A1 y A2 en bovinos con componente Jersey. En Brown Swiss se observa también una proporción relevante de A1A2 y A2A2 (Gonzales Malc, 2024).

En *Bos indicus*, la evidencia muestra un patrón más uniforme a favor de A2. Mukesh *et al.* (2022) encontraron una frecuencia de 0,95 para este alelo en bovinos nativos de India. Khan *et al.* (2023) registraron una frecuencia media de A2A2 de 0,80 en siete razas nativas, ausencia de A1A1 y una frecuencia de 0,93 para A2A2 en Gir. Pessoa *et al.* (2023) comunicaron altas frecuencias de A2A2 en Gyr, Guzerat y Sindhi; Raja *et al.* (2023) también confirmaron el predominio de A2 en razas cebú de India. En poblaciones de Gyr y otros bovinos de América Latina, Cely Leal *et al.* (2024) y Cartuche-Macas *et al.* (2025) aportan resultados que refuerzan la alta representación de A2.

Las poblaciones criollas de América Latina también muestran una presencia importante de A2, aunque la magnitud varía entre grupos genéticos. En las razas Guaymí y Guabalá de Panamá, Villalobos-Cortés *et al.* (2023) encontraron frecuencias altas de A2A2 en CSN2. En Blanco Orejinegro de Colombia, Hernández-Herrera y Rincón-Flórez (2024) identificaron A2 como la variante de β-caseína con mayor frecuencia, con un valor de 0,509. Por ello, la interpretación debe

atender la variabilidad de cada raza y evitar una generalización para todo el ganado criollo (Villalobos-Cortés *et al.*, 2023; Hernández-Herrera y Rincón-Flórez, 2024).

El búfalo de agua presenta el patrón más consistente. De Oliveira *et al.* (2021) genotiparon 657 animales de cuatro razas y encontraron A2A2 en todos los individuos. Khan *et al.* (2023a) obtuvieron un resultado concordante en 250 búfalos Azi-Kheli y no detectaron la sustitución de prolina por histidina que caracteriza a A1 en la posición 67. La coincidencia con estudios previos sustenta el predominio de A2A2 en *Bubalus bubalis* y respalda la consideración de la leche bufalina como fuente natural de β -caseína A2 (Mishra *et al.*, 2009; Ramesha *et al.*, 2016; de Oliveira *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2023a).

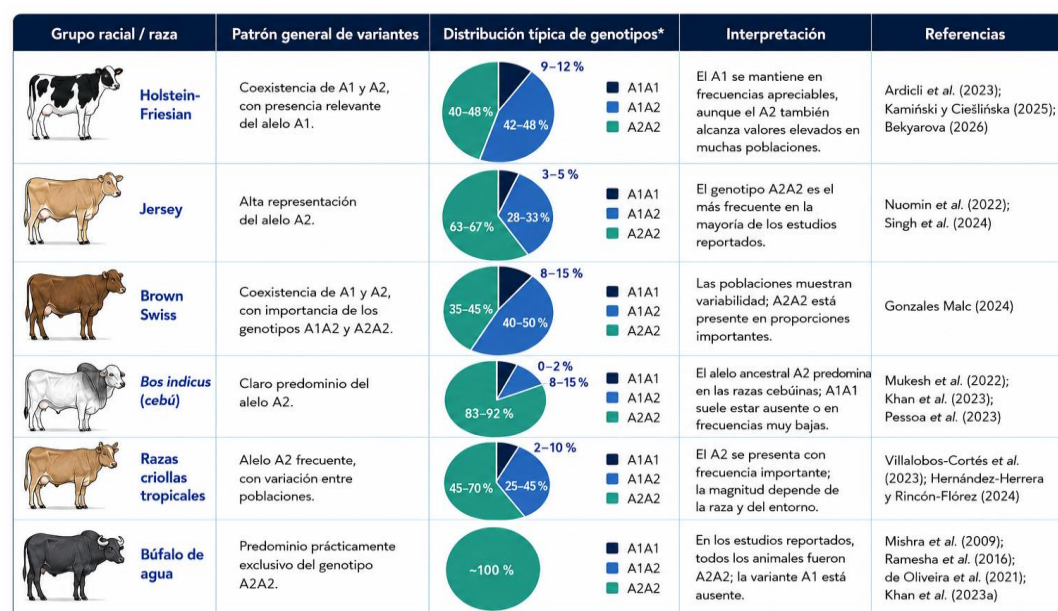


Figura 3. Patrones de las variantes A1 y A2 de la β -caseína (CSN2) en diferentes razas bovinas y búfalos de agua. Fuente: elaboración propia.

La distribución que resume la figura 3 refleja la influencia conjunta de la historia evolutiva y la selección genética. En las razas taurinas lecheras persiste una representación importante de A1, aunque A2 también puede alcanzar frecuencias altas; en *Bos indicus* y en el búfalo de agua, A2 muestra un predominio mucho mayor (de Oliveira *et al.*, 2021; Mukesh *et al.*, 2022; Ardicli *et al.*, 2023; Kamiński *et al.*, 2024).

Estas diferencias ofrecen una oportunidad para incorporar CSN2 como criterio complementario en los programas de mejoramiento genético, sin desplazar los objetivos de productividad, adaptación, fertilidad y calidad de la leche. La utilidad de este marcador depende de su integración con el conjunto de caracteres que determinan la eficiencia del sistema productivo (Ardicli *et al.*, 2023; Pessoa *et al.*, 2023; Cartuche-Macas *et al.*, 2025).

En el búfalo de agua, la frecuencia muy alta de A2A2 permite valorar la leche bufalina como una fuente natural de β -caseína A2 y como una alternativa para productos lácteos con valor diferencial,

sin necesidad de una selección intensa para este locus (Mishra *et al.*, 2009; de Oliveira *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2023a).

Impacto de las variantes A1 y A2 de la β -caseína en la salud humana

La posible relación entre A1 y A2 de la β -caseína y la salud humana constituye uno de los temas con mayor debate en la investigación nutricional. El interés científico se centra en la liberación de β -casomorfina-7 (BCM-7) durante la digestión de A1 y en sus posibles efectos fisiológicos. Sin embargo, la solidez de la evidencia varía según el desenlace que se examine (Brooke-Taylor *et al.*, 2017; Cieślińska *et al.*, 2022; de Vasconcelos *et al.*, 2023; Robinson *et al.*, 2025).

Tabla 1. Nivel de evidencia científica acerca de las posibles implicaciones de las variantes A1 y A2 de la β -caseína en la salud humana.

Posible efecto en la salud	Tipo de evidencia predominante	Nivel de evidencia*	Estado actual del conocimiento
Molestias gastrointestinales	Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	Alto	La evidencia indica una mejor tolerancia digestiva de la leche A2 en algunos grupos de consumidores.
Inflamación intestinal	Estudios experimentales y algunos ensayos clínicos	Moderado	Los resultados muestran interés clínico, pero aún necesitan confirmación en ensayos de mayor escala.
Microbiota intestinal	Ensayos clínicos recientes y estudios experimentales	Moderado	La evidencia aún emerge y no permite establecer recomendaciones clínicas.
Crecimiento y desarrollo infantil	Pocos estudios clínicos	Moderado	Algunos estudios señalan posibles beneficios, pero hacen falta resultados en otras poblaciones.
Diabetes mellitus tipo 1	Estudios epidemiológicos y experimentales	Bajo	La evidencia no permite establecer una relación causal con la β -caseína A1.
Enfermedades cardiovasculares	Estudios observacionales	Bajo	Los resultados muestran inconsistencias y no permiten conclusiones firmes.
Trastornos neurológicos (autismo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer)	Modelos animales, estudios <i>in vitro</i> y observacionales	Bajo	La evidencia clínica no basta y las asociaciones continúan en debate.

*Clasificación que resulta del análisis de la literatura. Fuente: elaboración propia a partir de Brooke-Taylor *et al.* (2017), Kay *et al.* (2021), Cieślińska *et al.* (2022), Kaplan *et al.* (2022), de Vasconcelos *et al.* (2023), Jeong *et al.* (2024), Kabir *et al.* (2024), Robinson *et al.* (2025) y Sujani *et al.* (2026).

Diversos ensayos clínicos evaluaron el consumo de leche con β -caseína A2 en comparación con la leche convencional. En conjunto, los resultados indican una mejor tolerancia gastrointestinal con la leche A2, que se expresa mediante menor intensidad de los síntomas, menor frecuencia de distensión abdominal y mejor consistencia de las heces, especialmente en personas con intolerancia

digestiva o autopercepción de intolerancia a la leche (He *et al.*, 2017; Brooke-Taylor *et al.*, 2017; Kay *et al.*, 2021; Jeong *et al.*, 2024; Robinson *et al.*, 2025).

Entre los mecanismos que se proponen figuran una menor liberación de BCM-7 durante la digestión de A2, una respuesta inflamatoria intestinal de menor intensidad y cambios favorables en la microbiota. No obstante, estos mecanismos aún requieren confirmación mediante estudios clínicos y experimentales de mayor alcance (Kaplan *et al.*, 2022; Giribaldi *et al.*, 2022; Jeong *et al.*, 2024; Sujani *et al.*, 2026).

En contraste, la evidencia de una relación entre A1 y las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 1, los trastornos neurológicos, las alteraciones del neurodesarrollo o los procesos autoinmunes aún resulta insuficiente. Algunos estudios observacionales describen asociaciones, pero estas no demuestran causalidad y pueden depender de factores dietéticos, genéticos y ambientales (de Vasconcelos *et al.*, 2023; Kabir *et al.*, 2024). Las revisiones sistemáticas sitúan la evidencia más consistente a favor de A2 en el ámbito gastrointestinal; las asociaciones con otras enfermedades requieren ensayos clínicos multicéntricos, muestras de mayor tamaño y seguimiento de larga duración (Brooke-Taylor *et al.*, 2017; Cieślińska *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2025).

Leche de búfalas: una fuente natural de β -caseína A2 e implicaciones para Cuba

La leche de búfala despierta un interés creciente por sus características nutricionales y tecnológicas y por el potencial productivo del búfalo de agua en sistemas tropicales. En comparación con la leche bovina, presenta mayores concentraciones de grasa, proteínas, caseínas y sólidos totales, lo que incrementa su valor nutricional y mejora el rendimiento en la elaboración de quesos y otros productos lácteos (Fernández-Rico *et al.*, 2022).

En Cuba, el estudio de *CSN2* puede ampliar la base científica de la producción bovina y bubalina. La experiencia nacional en cruzamientos bovinos y el uso histórico de Holstein justifican la caracterización de A1 y A2 en los rebaños del país (López, 1997). En el caso bubalino, la evidencia internacional acerca del predominio de A2A2 ofrece una referencia para evaluar las poblaciones nacionales y explorar productos lácteos con valor diferencial (de Oliveira *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2023a; Fernández-Rico *et al.*, 2022).

Vacíos de conocimiento y prioridades de investigación en Cuba

A pesar de los avances en el conocimiento de A1 y A2, persisten vacíos en torno a sus implicaciones biológicas y su aplicación en los sistemas de producción lechera. La evidencia clínica respalda principalmente una mejor tolerancia gastrointestinal con leche que contiene exclusivamente β -caseína A2; las posibles relaciones con enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurológicas o autoinmunes aún requieren ensayos clínicos multicéntricos, muestras de mayor tamaño y seguimiento de larga duración (Brooke-Taylor *et al.*, 2017; Cieślińska *et al.*, 2022; de Vasconcelos *et al.*, 2023; Robinson *et al.*, 2025).

En producción animal, gran parte de la información procede de poblaciones bovinas de Europa, Asia y Oceanía, y la evidencia para los sistemas tropicales aún resulta escasa. También faltan estudios que integren la variabilidad de *CSN2* con la productividad, la composición de la leche y

sus implicaciones nutricionales en una misma población (de Oliveira *et al.*, 2021; Mukesh *et al.*, 2022; Ardicli *et al.*, 2023; Pessoa *et al.*, 2023).

En Cuba existen antecedentes de investigación acerca de proteínas lácteas en bovinos. Uffo *et al.* (2006) caracterizaron seis loci en Criollo de Cuba, Cebú Cubano y Siboney de Cuba, entre ellos el locus de β -caseína; ese estudio evaluó variantes A/B y no la distinción A1/A2 de la posición 67. En humanos, los trabajos se orientan con mayor frecuencia hacia la alergia a las proteínas de la leche de vaca y la caracterización clínica de pacientes con esta alergia (Vera Cruz y Valero Cedeño, 2023; Montero Verdecia *et al.*, 2024). En la búsqueda de esta revisión no se localizaron publicaciones nacionales que determinen específicamente A1A1, A1A2 y A2A2 en rebaños cubanos ni que evalúen su relación con la calidad de la leche, los sistemas de producción o la salud de los consumidores.

La integración de estas líneas de investigación puede fortalecer la base científica de los programas de mejoramiento genético y contribuir a sistemas de producción lechera más eficientes y a productos lácteos con valor diferencial y pertinencia para las condiciones de producción y consumo de Cuba (López, 1997; Fernández-Rico *et al.*, 2022; de Oliveira *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

La β -caseína es una de las proteínas más relevantes de la leche por su amplio polimorfismo genético y por las diferencias funcionales entre sus principales variantes. La evidencia disponible confirma que A2 corresponde a la forma ancestral, mientras que A1 surgió por una mutación puntual en *CSN2* que favorece la liberación de β -casomorfina-7 durante la digestión. Estas diferencias explican el creciente interés científico por sus posibles implicaciones en la nutrición humana y en los programas de mejoramiento genético.

La evidencia clínica más consistente indica una mejor tolerancia gastrointestinal con leche que contiene exclusivamente β -caseína A2. En contraste, las relaciones que se plantean entre A1 y enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurológicas o autoinmunes aún no cuentan con evidencia suficiente para establecer causalidad y requieren estudios clínicos con mayor calidad metodológica.

En Cuba, la incorporación del conocimiento que genera la investigación internacional y el desarrollo de estudios propios representan una oportunidad para fortalecer la base científica de la producción bovina y bubalina. La caracterización de las variantes de la β -caseína y su integración con el mejoramiento genético, la calidad de la leche, la ciencia de los alimentos y la nutrición humana pueden contribuir a sistemas de producción con mayor sustento científico y a productos lácteos con mayor valor comercial.

REFERENCIAS

- Ardicli, S., Aldevir, O., Aksu, E., & Gumen, A. (2023). The variation in the beta-casein genotypes and its effect on milk yield and genomic values in Holstein-Friesian cows. *Animal Biotechnology*, 34(8), 4116–4125. <https://doi.org/10.1080/10495398.2023.2267614>
- Bekyarova, A. (2026). Genetic insights into the β-casein (CSN2) locus in Holstein-Friesians: A step towards A2 milk production. *Trakia Journal of Sciences*, 24(1), 11–16. <https://doi.org/10.15547/tjs.2026.01.002>
- Brooke-Taylor, S., Dwyer, K., Woodford, K., & Kost, N. (2017). Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2 β-casein. *Advances in Nutrition*, 8(5), 739–748. <https://doi.org/10.3945/an.116.013953>
- Cartuche-Macas, L. F., Navarrete-Mera, J. F., Gutiérrez-Reinoso, M. A., & García-Herreros, M. (2025). Differential A1/A2 β-casein (CSN2) gene-derived allelic and genotypic frequencies across Ecuadorian exotic dairy cattle breeds. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1616426. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1616426>
- Cely Leal, D. R., Flórez Delgado, D. F., Duque Cañas, C. M., González, S. D., & Robledo, Y. (2024). Frecuencias genotípicas y alélicas de la β-caseína en ganado bovino en el departamento de Putumayo. *Conocimiento Global*, 9(1), 391–398. <https://doi.org/10.70165/cglobal.v9i1.376>
- Cieślińska, A., Fiedorowicz, E., Rozmus, D., Sienkiewicz-Szłapka, E., Jarmołowska, B., & Kamiński, S. (2022). Does a little difference make a big difference? Bovine β-casein A1 and A2 variants and human health—an update. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15637. <https://doi.org/10.3390/ijms232415637>
- Daniloski, D., McCarthy, N. A., Huppertz, T., & Vasiljevic, T. (2022). What is the impact of amino acid mutations in the primary structure of caseins on the composition and functionality of milk and dairy products? *Current Research in Food Science*, 5, 1701–1712. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.09.026>
- de Oliveira, L. S. M., Alves, J. S., Bastos, M. S., da Cruz, V. A. R., Pinto, L. F. B., Tonhati, H., Costa, R. B., & de Camargo, G. M. F. (2021). Water buffaloes (*Bubalus bubalis*) only have A2A2 genotype for beta-casein. *Tropical Animal Health and Production*, 53(1), 145. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02591-9>
- de Vasconcelos, M. L., Oliveira, L. M. F., Hill, J. P., & Vidal, A. M. C. (2023). Difficulties in establishing the adverse effects of β-casomorphin-7 released from β-casein variants—A review. *Foods*, 12(17), 3151. <https://doi.org/10.3390/foods12173151>
- Fernández-Rico, S., Mondragón, A. D., López-Santamarina, A., Cardelle-Cobas, A., Regal, P., Lamas, A., Ibarra, I. S., Cepeda, A., & Miranda, J. M. (2022). A2 milk: New perspectives for food technology and human health. *Foods*, 11(16), 2387. <https://doi.org/10.3390/foods11162387>

- Giribaldi, M., Lamberti, C., Cirrincione, S., Giuffrida, M. G., & Cavallarin, L. (2022). A2 milk and BCM-7 peptide as emerging parameters of milk quality. *Frontiers in Nutrition*, 9, 842375. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.842375>
- Gonzales Malc, J. A. (2024). *Caracterización de polimorfismos de beta caseína en Brown Swiss para la producción de leche especializada A2* [Tesis doctoral]. <https://hdl.handle.net/20.500.14077/4790>
- He, M., Sun, J., Jiang, Z. Q., & Yang, Y. X. (2017). Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: A multicentre, randomised controlled study. *Nutrition Journal*, 16, 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>
- Hernández-Herrera, D. Y., & Rincón-Flórez, J. C. (2024). Milk protein polymorphisms and casein haplotypes in Blanco Orejinegro cattle of Colombia. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, 23(1), 117–129. <https://doi.org/10.5965/223811712312024117>
- Jeong, H., Park, Y. S., & Yoon, S. S. (2024). A2 milk consumption and its health benefits: An update. *Food Science and Biotechnology*, 33(3), 491–503. <https://doi.org/10.1007/s10068-023-01428-5>
- Kabir, A., Ishfaq, I., Bashir, A., Ali Khan, W., Anees ur Rahman, Ali, M., Hafeez Bukero, A., Ali Mari, F., & Shah, S. ur R. (2024). Impact of A1 and A2 β -casein variants on human health: Is β -casomorphin-7 a detrimental peptide in cow's milk? *Indus Journal of Bioscience Research*, 2(2), 608–631. <https://doi.org/10.70749/ijbr.v2i02.248>
- Kamiński, S., & Cieślińska, A. (2025). β -Casein A1 and A2 genetic variants and β -casomorphin-7 in raw milk and processed milk products. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8612. <https://doi.org/10.3390/ijms26178612>
- Kamiński, S., Śmiałowski, J., Malewski, T., Oleński, K., & Tokarska, M. (2024). Occurrence of the beta-casein allele A1 in Bovidae species. *Animal Science and Genetics*, 20(2). <https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.5676>
- Kaplan, M., Baydemir, B., Günar, B. B., Arslan, A., Duman, H., & Karav, S. (2022). Benefits of A2 milk for sports nutrition, health and performance. *Frontiers in Nutrition*, 9, 935344. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.935344>
- Kay, S. I. S., Delgado, S., Mittal, J., Eshraghi, R. S., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2021). Beneficial effects of milk having A2 β -casein protein: Myth or reality? *The Journal of Nutrition*, 151(5), 1061–1072. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa454>
- Khan, K., Suhail, S. M., Khan, R., Ahmed, I., Khan, F. A., & Khan, M. J. (2023a). Genetic polymorphism of β -casein gene and its association with milk production and composition in Azi-Kheli buffalo. *Tropical Animal Health and Production*, 55(2), 94. <https://doi.org/10.1007/s11250-023-03511-9>

- Khan, R., De, S., Dewangan, R., Tamboli, R., & Gupta, R. (2023). Potential status of A1 and A2 variants of bovine beta-casein gene in milk samples of Indian cattle breeds. *Animal Biotechnology*, 34(9), 4878–4884. <https://doi.org/10.1080/10495398.2023.2200502>
- López, D. (1997). Cruzamientos en Cuba: Experiencias y perspectivas. *Latin American Archives of Animal Production*, 5(4). <https://revista.alpaenlinea.org/index.php/alpa/article/view/221>
- Mishra, B., Mukesh, M., Prakash, B., Sodhi, M., Kapila, R., Kishore, A., Kataria, R. R., Joshi, B. K., Bhasin, V., Rasool, T. J., & Bujarbaruah, K. M. (2009). Status of milk protein, β -casein variants among Indian milch animals. *The Indian Journal of Animal Sciences*, 79(7), 722–725. https://www.researchgate.net/publication/230887590_Status_of_milk_protein_beta-casein_variants_among_Indian_milch_animals
- Montero Verdecia, D. E., Rondón Peña, M. O., Santiesteban Puerta, S., Garrido Benítez, K. D. L. C., & Meriño Pompa, Y. (2024). Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Multimed*, 28. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S102848182024000100009&lng=es&nrm=iso
- Mukesh, M., Swami, S., Bhakhri, G., Chaudhary, V., Sharma, V., Goyal, N., Vivek, P., Dalal, V., Mohanty, A. K., Kataria, R. S., Kumari, P., Niranjana, S. K., & Sodhi, M. (2022). Demographic pattern of A1/A2 beta casein variants indicates conservation of A2 type haplotype across native cattle breeds (*Bos indicus*) of India. *3 Biotech*, 12(8), 167. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03232-0>
- Nuomin, Nguyen, Q. D., Aodaohu, & Nishino, N. (2022). Frequency of β -casein gene polymorphisms in Jersey cows in Western Japan. *Animals*, 12(16), 2076. <https://doi.org/10.3390/ani12162076>
- Pessoa, D. B. M., Mangabeira e Silva, I. S., Borba, L. H. F., Madruga, R. C., Ribeiro, C. V. D. M., Pereira, M. A., de Camargo, G. M. F., Alves, C. A., Oliveira, J. P. F., & Rangel, A. H. N. (2023). Kappa and beta-casein alleles in dairy zebu cattle. *Animal Biotechnology*, 34(7), 3162–3164. <https://doi.org/10.1080/10495398.2022.2137677>
- Raja, A., Rajendran, R., & Ganapathi, P. (2023). Detection of A1 and A2 alleles at beta-casein locus in Bargur and Umblachery (Indian Zebu) cattle breeds by allele-specific PCR. *Indian Journal of Animal Research*, 57(1), 24–28. <https://doi.org/10.18805/IJAR.B-4273>
- Ramesha, K. P., Rao, A., Basavaraju, M., Alex, R., Kataktalware, M. A., Jeyakumar, S., & Varalakshmi, S. (2016). Genetic variants of β -casein in cattle and buffalo breeding bulls in Karnataka state of India. *Indian Journal of Biotechnology*, 15(2), 178–181. https://www.researchgate.net/profile/MBasavaraju/publication/312231246_Genetic_variants_of_bcasin_in_cattle_and_buffalo_breeding_bulls_in_Karnataka_state_of_India/links/5e258be2a6fdcc1015787766/Genetic-variants-of-b-casein-in-cattle-and-buffalobreeding-bulls-in-Karnataka-state-of-India.pdf

- Robinson, S. R., Greenway, F. L., Deth, R. C., & Fayet-Moore, F. (2025). Effects of different cow-milk beta-caseins on the gut–brain axis: A narrative review of preclinical, animal, and human studies. *Nutrition Reviews*, 83(3), e1259–e1269. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae099>
- Singh, M. K., Kumar, A., Rai, D. C., Aggarwal, A., & Malik, M. (2024). Identification of β -casein phenotypes (A1/A2) in the milk of the Indian Jersey crossbreed bovine using the high-resolution accurate mass spectrometer. *International Journal of Food Science & Technology*, 59(6), 4263–4267. <https://doi.org/10.1111/ijfs.16655>
- Sujani, S., Czerwinski, K. J., & Savaiano, D. A. (2026). A narrative review: A1 and A2 milk beta caseins effect on gut microbiota. *Nutrients*, 18(1), 138. <https://doi.org/10.3390/nu18010138>
- Truswell, A. S. (2005). The A2 milk case: A critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(5), 623–631. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602104>
- Uffo, O., Martín-Burriel, I., Martínez, S., Ronda, R., Osta, R., Rodellar, C., & Zaragoza, P. (2006). Caracterización genética de seis proteínas lácteas en tres razas bovinas cubanas. *Animal Genetic Resources Information*, 39, 15–24. <https://doi.org/10.1017/S1014233900002108>
- Vera Cruz, C. P., & Valero Cedeño, N. J. (2023). Diagnóstico y evolución de la alergia alimentaria en la edad pediátrica. *Polo del Conocimiento*, 8(4), 66–91. <https://doi.org/10.23857/pc.v8i4.5348>
- Villalobos-Cortés, A., Rodriguez, G., Castillo, H., & Franco, S. (2023). Characterization of casein variants in the Guaymi and Guabala breeds through a low-density chip arrangement. *Journal of Applied Animal Research*, 51(1), 69–73. <https://doi.org/10.1080/09712119.2022.2154216>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepción y diseño de la investigación: AMV, ALV, DMO; análisis e interpretación de los datos: AMV, ALV, DMO; redacción del artículo: AMV, ALV, DMO.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.