



Isabel Gigli

Facultad de Agronomía,
Universidad Nacional de La Pampa

La leche, más allá de su aporte nutritivo

Que el alimento sea tu mejor medicina y tu mejor medicina sea tu alimento.
Hipócrates

La evolución de la lactación

La lactación es, sin dudas, el rasgo más característico de los mamíferos. Ya en 1758 el taxónomo sueco Carl Lineo consideró la presencia de una glándula mamaria como particularidad distintiva para clasificar a los mamíferos dentro de los vertebrados. Sin embargo, los distintos caminos que siguió la evolución determinaron una nueva agrupación en monotremos, marsupiales y mamíferos placentarios (figura 1).

Los monotremos son los mamíferos más primitivos. Sus crías se desarrollan en huevos durante la vida fetal y una vez que eclosionan se alimentan de leche materna. La glándula mamaria es muy rudimentaria y la secreción pareciera distar mucho de ser leche, ya que se vuelca directamente en la piel a través de conductos. La presencia de caseínas (proteínas específicas de la leche) en sus

secreciones indica que la evolución de estas proteínas se produjo antes de la aparición de esta subclase de mamíferos. El origen del complejo proteico de la leche se ubica entre las eras Jurásica y Triásica, hace más de 200 millones de años.

Los marsupiales presentan como rasgo sobresaliente un período de gestación corto. Sus crías nacen inmaduras y requieren del marsupio (bolsa) para completar su desarrollo. Allí la cría permanece unida a una de las glándulas mamarias hasta alcanzar un tamaño suficiente para salir al exterior. A partir de ese momento, intercala períodos de independencia con períodos dentro de la bolsa donde continúa amamantándose. Un caso interesante es el del tammar wallaby (*Macropus eugenii*), parecido al canguro pero mucho más pequeño. Las crías se alimentan de una única glándula, por lo cual las otras involucionan y dejan de producir leche. Antes del destete

¿DE QUÉ SE TRATA?

La lactación acompañó las trayectorias evolutivas de los distintos grupos de mamíferos. Siguió caminos que reflejan la enorme diversidad de ambientes que estos organismos ocupan. Hoy sabemos que la leche cumple una función que va mucho más allá de la nutrición.



Tachyglossus aculeatus. Wikimedia Commons



Vombatus ursinus. Wikimedia Commons

del primer hijo nace el siguiente, que repite el comportamiento de su hermano mayor. Lo asombroso es que cada glándula mamaria secreta un tipo de leche distinta de acuerdo con el momento evolutivo de la cría. Este mecanismo recibe el nombre de ‘lactación asincrónica’.

Las crías de los mamíferos placentarios nacen en un estado más desarrollado, aunque también requieren leche hasta que su sistema digestivo madure para tolerar una dieta sólida. La lactancia se desencadena a partir de cambios hormonales de la madre durante el parto, que consisten en una repentina caída en la concentración plasmática de progesterona y una elevación de cortisol y prolactina. El inicio de la lactancia es hormonal, pero su prolongación en el tiempo depende de factores locales: se sigue produciendo leche siempre y cuando se vacíe la glándula regularmente.

¿Cómo se produce la leche?

Las mamas están formadas internamente por dos tipos de tejidos (secretor y de sostén). Si observáramos las estructuras de una hembra en lactación bajo un micros-

copio, veríamos que el tejido secretor tiene una forma semejante a un globo de agua (figura 2A). Estas estructuras se denominan ‘alveolos mamarios’ y están formadas por varios tipos celulares que en forma coordinada participan en la secreción y eyección de la leche.

Las células epiteliales captan los precursores químicos desde los capilares sanguíneos para sintetizar la leche. Se ubican de tal manera que determinan una cavidad central (lumen alveolar). Por fuera de esta capa simple de células se dispone un entramado de células denominadas mioepiteliales. Una membrana basal separa estos tipos celulares del tejido adiposo y conectivo. Finalmente, los capilares sanguíneos envuelven estas estructuras transportando nutrientes, precursores químicos de la leche y hormonas necesarias para que todo funcione (figura 2B).

La secreción de leche al lumen alveolar obedece a la acción de distintos mecanismos celulares (figura 2C). La leche se acumula hasta que una señal química permite su eyección hacia los conductos excretorios. Esta señal química responde a un reflejo neurohormonal denominado ‘bajada de la leche’. La bajada de la leche se desencadena por estímulos sensoriales o audiovisuales que le recuerdan a la madre la presencia de su cría (al verla o escucharla). Como respuesta, el sistema nervioso cen-

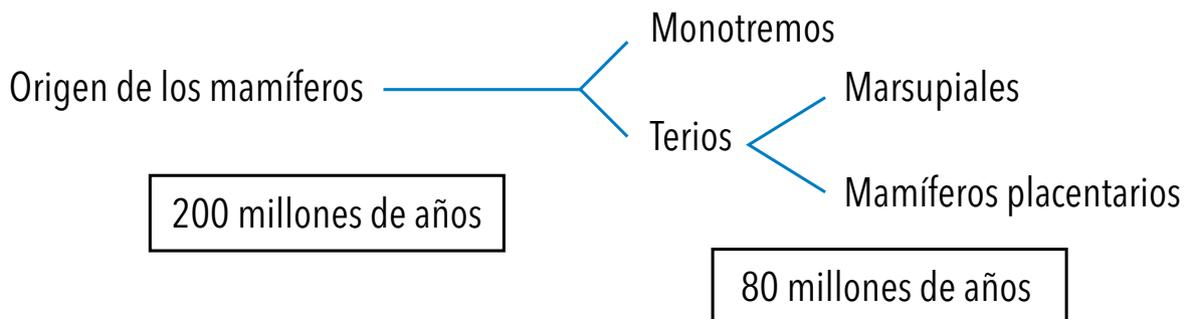


Figura 1. División de las subclases de mamíferos a lo largo de la evolución

tral libera la hormona oxitocina que en pocos segundos arribará a los alveolos mamarios y se unirá a sus receptores en las células mioepiteliales. La contracción de estas células permite que la leche acumulada en el lumen sea expulsada hacia los conductos. Una condición para que opere este reflejo es que la madre esté tranquila, ya que cualquier situación de temor o estrés produce la liberación de otra hormona, la adrenalina, que impide la acción de la oxitocina.

Composición de la leche

La leche es una suspensión coloidal compuesta por una fase fluida (agua) y una continua (proteínas, grasa, hidratos de carbono, minerales y vitaminas). Algunos compuestos están presentes en todas las especies animales y otros difieren en función de los requerimientos nutricionales de las crías.

La vaca posee tres proteínas específicas que se sintetizan únicamente en el alveolo mamario: las caseínas, las lactoalbúminas y las lactoglobulinas. Las caseínas, debido a su propiedad física de dispersar la luz, son las responsables del color blanco de la leche. Son un grupo de cuatro proteínas (alfa S1, beta, kappa y alfa S2) que se unen en forma de micelas y transportan calcio. Precipitan en ambientes ácidos como en el estómago, donde forman un coágulo que enlentece el tránsito intestinal y permite una mayor digestión de los componentes lácteos. Las demás proteínas cuando son expuestas a un medio ácido quedan suspendidas en la fase acuosa, por lo que se las llama 'proteínas del suero'. Las lactoalbúminas y lactoglobulinas son las de mayor concentración en la leche bovina mientras que otras presentan una menor concentración (lactoferrinas, defensinas y albúminas).

La grasa butirosa es otro componente importante de la leche de vaca. Su contenido oscila entre el 3 y 4% y comprende al conjunto de unos 400 ácidos grasos que se combinan con otras moléculas y forman lípidos. El 98% de los lípidos de la leche son triacilglicérols, tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol.

Azúcares, vitaminas y minerales son otros componentes de importancia. La lactosa es el hidrato de carbono más abundante en la leche (4,5-5%). Está compuesto por dos moléculas (glucosa y galactosa) y aporta una fuente rápida de energía. Las vitaminas presentes en la leche son las liposolubles (A, D, E y K) transportadas por los lípidos de la leche y algunas vitaminas hidrosolubles (C, B₁, B₂, B₆ y B₁₂). Entre los minerales, la leche es principalmente rica en calcio. Durante la lactancia, la glándula mamaria extrae grandes cantidades de calcio del plasma (que a su vez proviene de los huesos) y lo transfiere a la leche, donde es transportado principalmente unido a las caseínas.

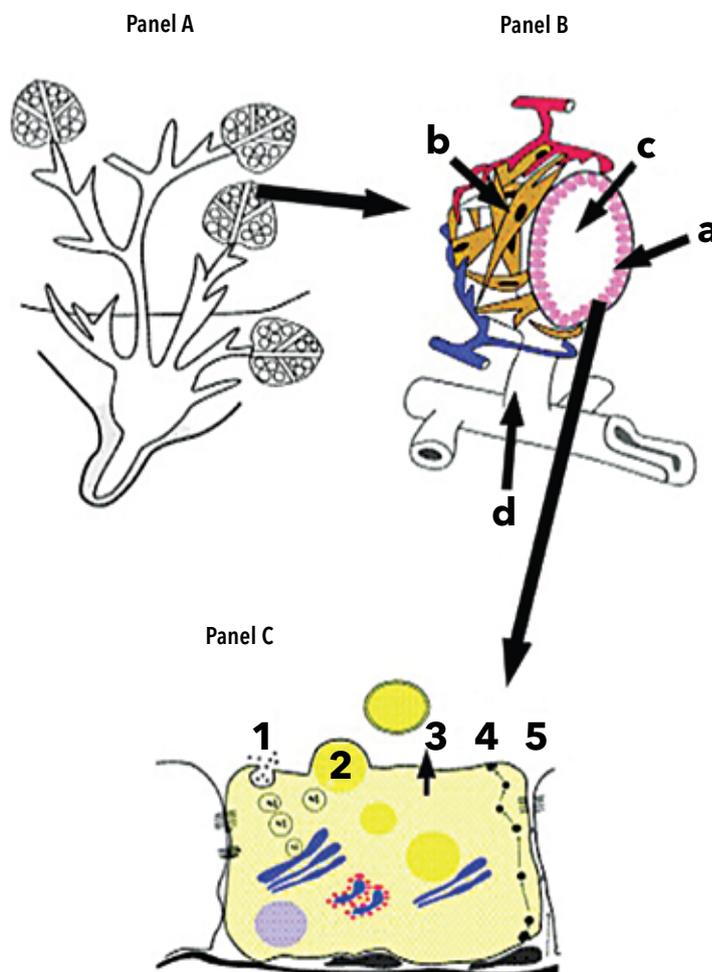


Figura 2. Esquema de la estructura interna de la glándula mamaria. Panel A: los alveolos mamarios se agrupan formando lóbulos. El conducto excretor conduce la leche hasta la cisterna de la glándula y ahí al exterior a través del pezón. Panel B: alveolo mamario, (a) células epiteliales; (b) células mioepiteliales; (c) lumen alveolar; (d) cisterna glandular. Panel C: síntesis de la leche dentro de las células epiteliales: (1) síntesis de proteínas en el retículo endoplásmico rugoso, empaquetamiento en el aparato de Golgi y excreción al lumen alveolar; (2) síntesis de ácidos grasos en el citoplasma o incorporación de la sangre, secreción como gotas lipídicas envueltas por la membrana citoplasmática. Algunos componentes como sodio, potasio y agua son secretados directamente por la membrana apical; (3) por transitos se secretan proteínas como la inmunoglobulina A (4). En cambio, otros componentes de mayor tamaño llegan al lumen alveolar directamente por transporte paracelular (5). Este mecanismo funciona únicamente al inicio de la lactancia para secretar al lumen alveolar grandes cantidades de inmunoglobulinas. Adaptado de Schmidt GH, 1971, *Biología de la lactancia*, Acribia, Buenos Aires, y de Neville MC, 2006, 'Lactation and its hormonal control', en *Physiology of Reproduction*, Knobil and Neils, Elsevier.

Algunos componentes necesarios para sintetizar la leche son producidos localmente en la glándula mamaria mientras que otros provienen de la dieta. De esta manera, toxinas y minerales que puedan estar presentes en la hembra lactante, por ejemplo arsénico y plomo en animales que consumen agua con valores elevados de

estos elementos, pueden pasar a leche y afectar la salud de quien la bebe.

¿Es la leche igual en todas las especies?

La leche materna es el mejor alimento para los recién nacidos, aunque cada animal tiene requerimientos particulares que solo la leche de su propia especie cubre. Las semejanzas de la leche entre especies se asocian con su cercanía evolutiva, aunque también influye el ambiente donde viven y la velocidad de crecimiento de sus crías.

Si bien la concentración de los componentes varía a lo largo de la lactancia, aun los valores promedio pueden diferir notablemente. La leche de oso polar conforma un ejemplo interesante por su bajo contenido de lactosa (0,8%) y su abundante contenido de grasa butirosa (26%).

Las hembras preñadas de esta especie permanecen en cuevas de hielo sin comer ni beber durante meses. No es una hibernación profunda y tanto el parto como los primeros meses de lactación ocurren justamente en el momento de hibernación. La madre puede permanecer sin beber ni comer durante unos ocho meses mientras sus crías se alimentan de su leche.

Ayuno y lactancia parecen ser dos procesos metabólicos opuestos. ¿Cómo puede la madre osa polar producir leche suficiente para que crezca su cría en condiciones tan adversas para su propio organismo? Si bien la lactosa aporta una fuente rápida de energía, también es el principal componente osmótico de la leche. Por lo tanto, cuanto más lactosa contenga la leche más agua ingresará al alveolo mamario y, por lo tanto, más volumen de leche se producirá. La ventaja de una leche con poca lactosa es, por un lado, lograr concentrar los componentes en un volumen menor y, por otro, evitar que el nivel de glucosa en sangre de la madre descienda demasiado. En otras palabras, la producción de leche con bajo contenido de lactosa ahorra agua y energía, a la vez que los elevados niveles de grasa cubren los requerimientos energéticos de las crías.

Algo parecido ocurre en los mamíferos marinos. Los delfines y las ballenas permanecen toda su lactación en aguas poco profundas sin alimentarse y además sus crías tienen una tasa de crecimiento muy alta. Concentrar su leche también resulta útil. La leche de los mamíferos marinos tiene casi la mitad de agua que la de vaca.

La leche humana tiene menor contenido de grasas, es más rica en lactosas (7%) y más baja en proteínas (1%) que la de vaca. La diferencia proteica no solo es cuantitativa sino también cualitativa. La leche humana no tiene lactoglobulinas (proteína importante en la leche de vaca) mientras que presenta una mayor cantidad de lisosimas y lactoferrinas (que transportan el hierro). Esto trae aparejado dos consecuencias importantes para la alimentación de bebés con leche de vaca: la leche de vaca aporta muy poco hierro y sus lactoglobulinas podrían llegar a producir alergias.

Péptidos bioactivos de la leche

La leche tiene componentes que han demostrado aportar beneficios para la salud previniendo enfermedades. Las moléculas pueden encontrarse en su forma activa, como en el caso de las lactoferrinas (que transportan hierro), o inactivas, formando parte de proteínas de gran tamaño que al ser liberadas durante la digestión adquieren capacidad biológica.

Algunos péptidos derivados de las beta caseínas, kappa caseínas y lactoferrinas tienen propiedades bacteriostáticas. Por ejemplo, la unión de las lactoferrinas y el hierro inhibe el crecimiento de ciertas bacterias que obtienen la energía de la oxidación del hierro. No solo la proteína intacta tiene acción bactericida sino que también la acción de la pepsina, enzima digestiva del estómago, libera unos péptidos más pequeños, las lactoferrinas, que también tienen acción bactericida.

Las defensinas son pequeñas proteínas que se producen normalmente en distintas células epiteliales. Su mecanismo de acción es aún controversial. Una teoría propone que estas proteínas destruirían las bacterias produciendo poros en sus membranas mientras que una

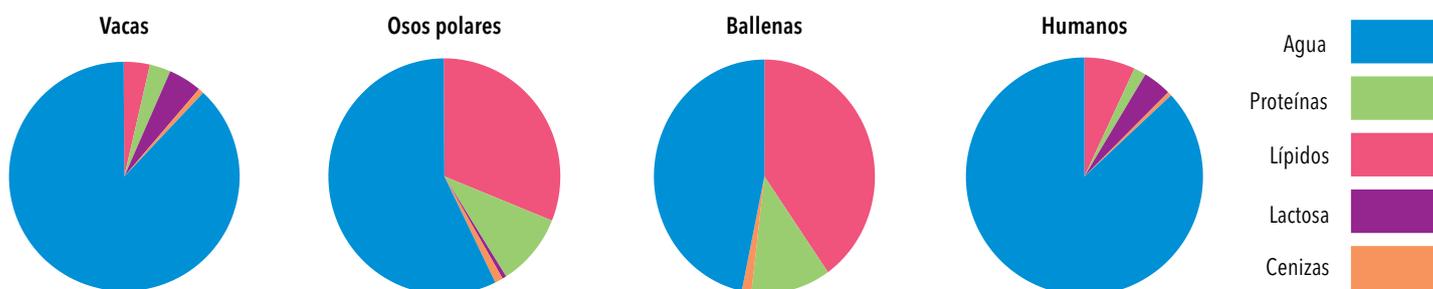


Figura 3. Composición relativa de la leche de vacas, osos polares, ballenas y humanos

Ejemplos de péptidos bioactivos y su función fisiológica

Proteínas que aportan péptidos bioactivos	Función
lactoferrinas	antibacteriana
kappa caseínas	
beta caseínas	
beta caseínas	antihipertensiva
kappa caseínas	
lactoglobulinas	
kappa caseínas	antitrombótica
alfa S1 caseínas	protección del esmalte dentario
alfa S2 caseínas	
beta caseínas	
alfa S1 caseínas	actividad opioide
beta caseínas	
lactoalbúminas	
lactoglobulinas	
lactoalbúminas unidas a ácido oleico	antitumoral

segunda idea sostiene que una interacción electrostática entre las cargas negativas de las membranas bacterianas y las cargas positivas de las defensas determinaría la muerte bacteriana. Más allá del modo de acción, la leche aporta defensas modulando el crecimiento de la flora normal del tracto intestinal.

Dentro de la estructura química de beta caseínas, kappa caseínas y lactoglobulinas se han identificado péptidos que reducen indirectamente la presión arterial. Su modo de acción inhibe la síntesis de un potente vasoconstrictor (que por ende eleva la presión arterial) denominado angiotensina II.

La leche también posee una función antitrombótica debido a la similitud de la cascada química de la sangre y de la leche para la formación del coágulo. Los coágulos sanguíneos se producen por una reacción en cascada donde distintas enzimas se activan en forma coordinada hasta que finalmente se produce la activación del fibrinógeno en fibrina. Esta última proteína cambia su estado soluble a insoluble y forma una red tridimensional al unirse o entrelazarse con otras moléculas: el coágulo sanguíneo. Como las kappa caseínas tienen una estructura similar al fibrinógeno, inhiben la unión del fibrinógeno a las plaquetas y por consiguiente inhiben la agregación plaquetaria reduciendo la formación de trombos sanguíneos.

Algunas caseínas contribuyen a la síntesis de esmalte dentario, previniendo la formación de caries. Algunos péptidos de las caseínas alfa S1, alfa S2 y beta, que re-

ciben el nombre de caseinofosfopéptidos, se unen a los minerales en la superficie dentaria formando reservorios de iones de calcio y fosfato. Por otro lado, péptidos derivados de la alfa S1 y beta caseínas, lactoalbúminas y lactoglobulinas estimulan receptores opioides en el sistema digestivo y en el sistema nervioso central. Así, modulan el tránsito intestinal a la vez que brindan una sensación de adormecimiento y analgesia.

En 1995 investigadores suizos que estudiaban el efecto antibacteriano de la leche materna descubrieron una función antitumoral de las lactoalbúminas. Estas proteínas, plegadas en su forma natural como se encuentran en el alveolo mamario, no tienen ninguna función. Pero cuando se desdoblán y se combinan con ácido oleico, tal como ocurre en el estómago de los lactantes, adquieren una función antitumoral.

La posibilidad de plegar estas proteínas experimentalmente permitió observar que adquirirían la propiedad de inducir la muerte celular (apoptosis) en tumores. Los científicos llamaron a este complejo HAMLET (por su acrónimo en inglés: Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor cells), y concluyeron que la leche, mediante este complejo proteico, protegería la mucosa del tracto digestivo de los recién nacidos.

El papel benéfico sobre la salud de algunos alimentos, más allá de su aporte nutricional, no es un concepto nuevo. Aun cuando algunas de las funciones de los péptidos descritas en condiciones experimentales no operen en las concentraciones de ingesta normal de leche, sí podrían ser utilizados para suplementar subproductos lácteos y promover la salud como nutracéuticos (alimentos, o partes de ellos, que aportan un beneficio específico a la salud).

Grasas con acción específica en la salud

Las grasas de la leche han sido desvalorizadas en términos nutritivos por asociarlas al aumento del colesterol y problemas cardíacos. Sin embargo, los ácidos grasos de la leche se metabolizan fácilmente y no son considerados contraproducentes para la salud.

La leche de rumiantes (vacas, ovejas, cabras) contiene un tipo particular de ácidos grasos cuya concentración depende de la dieta que reciban. Este grupo de ácidos grasos se denomina *ácidos linoleicos conjugados* (CLA) y se forman por la acción bacteriana que ocurre en el rumen de estos animales. Algunos de ellos comparten una conformación química particular (doble ligadura en posición trans) y han sido asociados con efectos anticancerígenos y antidiabéticos, con la mayor concentración de minerales en los huesos y con la modulación de respuestas inmunitarias. La grasa butirosa debería ser evaluada

en función de los efectos metabólicos de sus diferentes ácidos grasos y, eventualmente, revalorizada como beneficiosa para la salud.

Unas moléculas muy pequeñas

Los microRNA son cadenas cortas de nucleótidos con capacidad de modular la expresión de otros genes. Esta modulación puede inhibir la expresión de proteínas específicas o, por el contrario, aumentar la de otras que estaban siendo controladas por factores represores. En los últimos años se han identificado centenares de microRNA en distintos órganos. En la glándula mamaria se los ha descrito regulando la fisiología de la lactancia y en patologías como el cáncer y la mastitis (inflamación de la glándula mamaria).

Los primeros microRNA identificados mostraron tener funciones relacionadas especialmente con el desarrollo embrionario. Sin embargo, se descubrió que también cumplen una gran variedad de roles regulando la expresión génica. Los microRNA producidos en la glándula mamaria se encuentran dentro de vesículas que les otorgan una gran estabilidad frente a cambios de temperatura o acidez en el medio. Esto les permite ser secretados con la leche, resistir la acidez del estómago y ser absorbidos por las células epiteliales del intestino. La estabilidad de los microRNA es tan importante que incluso se los ha aislado de leche procesada industrialmente.

Aún no se ha estudiado el efecto de los microRNA de leche de vaca en humanos, aunque debido a su resistencia en el medio externo es posible que cumplan una

función biológica. Un trabajo reciente de investigadores chinos mostró la presencia de un microRNA de arroz en el hígado de ratones que recibían este cereal en su dieta. La función biológica de este microRNA es inhibir la enzima que sintetiza el colesterol. Así, los ratones que comieron grandes cantidades de arroz presentaron una baja concentración de colesterol en sangre, posiblemente debido a la acción del microRNA del arroz sobre la expresión de la enzima que sintetiza el colesterol en los ratones. La evidencia de que moléculas ingeridas con la dieta pueden incorporarse al organismo y regular su expresión génica abre nuevos horizontes acerca de los beneficios que la leche tiene en los consumidores. Nunca tan cierta la frase de Hipócrates. 



Isabel Gigli

Doctora en área de Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA.

Profesora adjunta, cátedra de Producción e Industria Lechera, Facultad de Agronomía, Universidad Nacional de La Pampa.

igigli@agro.unlpam.edu.ar

LECTURAS SUGERIDAS

GAGLIOSTRO GA, 2004, 'Control nutricional del contenido de ácido linoleico conjugado (CLA) en leche y su presencia en alimentos naturales funcionales. 1. Efectos sobre la salud humana', *Revista Argentina de Producción Animal*, 24: 113-136.

HÅKANSSON A, ZHIVOTOVSKY B, ORRENIUS S, SABHARWAL H, SVANBORG C, 1995, 'Apoptosis induced by a human milk protein', *Proceedings of the National Academy of Science*, 92: 8064-8068.

JØHNKE M & PETERSEN TE, 2012, 'The alpha-lactalbumin/oleic acid complex and its cytotoxic activity', en WL Hurley (ed.), *Milk Protein*, Intech, <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38827.pdf>

NICHOLAS KR, 1988, 'Asynchronous dual lactation in a marsupial, the tammar wallaby (*Macropus eugenii*)', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 154: 529-536.

OFTEDAL OT, 1993, 'The adaptation of milk secretion to the constraints

of fasting in bears, seals, and baleen whales', *Journal of Dairy Science*, 6: 3234-3246.

-, 2000, 'Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals', *Proceedings of the Nutrition Society*, 59: 99-106.

OLIVA Y y VEGA S, 2004, 'Péptidos bioactivos derivados de las proteínas lácteas: propiedades y aplicaciones principales', *Revista de Salud Animal*, 26: 151-162.

QIAN ZY, JOLLÈS P, MIGLIORE-SAMOUR D, SCHOENTGEN F y FIATAM, 1995, 'Sheep kappa-casein peptides inhibit platelet aggregation', *Biochimica et Biophysica Acta*, 1244: 411-417.

ZHANG L, HOU D y CHEN X, 2011, 'Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA', *Cell Research*, 22: 107-126.