



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO.**

**TÍTULO: “PROPIEDADES BENEFICIOSAS DEL  
OLEOCANTAL”.**

*Autor:* JAVIER SALCINES GOMEZ-PARDO

*Tutor:* M<sup>a</sup> CRUZ MATA LLANA GONZÁLEZ

*Fecha:* JULIO 2020

# Índice

## Resumen

## Abstract

<b>1. Introducción.....</b>	<b>3-4</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Materiales y métodos.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Resultado y discusión.....</b>	<b>4-14</b>
4.1. Composición nutricional y compuestos bioactivos del AOVE.....	5-7
4.2. Propiedades beneficiosas del OC y su implicación en la salud.....	7-10
4.2.1. Propiedad beneficiosa del OC con actividad antiinflamatoria.....	7-9
4.2.2. Propiedad beneficiosa del OC con actividad antioxidante.....	9-10
4.2.3. Propiedad beneficiosa del OC con actividad antimicrobiana.....	10
4.3. Avances sobre la utilización del OC en la salud.....	10-14
4.3.1. Oleocantal y cáncer.....	11-12
4.3.2. Oleocantal y degeneración articular.....	12-13
4.3.3. Oleocantal y neurodegeneración.....	13- 14
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Bibliografía.....</b>	<b>16- 19</b>

## **Resumen**

La ingesta de aceite de oliva virgen extra, avalado por estudios epidemiológicos, está asociada a un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas de etiología inflamatoria y oxidativa. Las propiedades beneficiosas del AOVE se atribuyen a la presencia de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y a los compuestos fenólicos que, aunque su concentración es minoritaria, poseen múltiples efectos saludables.

El Oleocantal (OC) es un compuesto fenólico que se encuentra en concentraciones variables en el AOVE y ha demostrado tener actividad farmacológica, mejorando ciertos estados patológicos mediante su acción antiinflamatoria y antioxidante.

Parece que según la evidencia científica hay una cierta relación entre los efectos beneficiosos del OC y la prevención en diferentes patologías como el cáncer, degeneración articular y neurodegeneración. Esta relación se ha observado por los diferentes estudios de investigación que se han llevado a cabo tanto in vivo como in vitro que avalan los últimos avances sobre la utilización del OC en la salud.

**Palabras clave:** *AOVE, Polifenoles, Oleocantal, propiedades beneficiosas.*

## **Abstract**

The intake of extra virgin olive oil, supported by epidemiological studies, is associated with a lower risk of chronic diseases of inflammatory and oxidative etiology. The beneficial properties of EVOO are attributed to the presence of monounsaturated fatty acids (MUFA) and phenolic compounds which, although in a minority, have multiple healthy effects.

Oleocanthal (OC) is a phenolic compound found in varying concentrations in EVOO has been shown to be active physiologically, benefiting several diseased states by conferring anti-inflammatory and antioxidant activity.

It seems that according to scientific evidence there is a certain relationship between the beneficial effects of OC and prevention in different pathologies such as cancer, joint degeneration and neurodegeneration. This relationship has been observed by the different research studies that have been carried out both in vivo and in vitro that support the latest advances in the use of OC in health.

**Keywords:** *EVOO, Polyphenols, Oleocanthal, beneficial effects.*

## 1. Introducción

El aceite de oliva queda definido como “*el zumo oleoso obtenido mediante el prensado de la aceituna, fruto del olivo (Olea europaea L)*”. Desde la antigüedad se ha empleado tanto el aceite de oliva como alguno de los subproductos del olivo como remedio tradicional para tratar diversas dolencias debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas <sup>1, 2</sup>.

La dieta mediterránea se caracteriza entre otras cosas, por un elevado consumo de aceite de oliva, siendo uno de los responsables de las propiedades beneficiosas de la misma. Supone una fuente importante de grasa en la dieta, al estar formado mayoritariamente por ácidos grasos, siendo el grupo más representativo los ácidos grasos monoinsaturados (suponen un 55-83% del total), acompañados de los ácidos grasos poliinsaturados (4-20%) y de los ácidos grasos saturados (8-14%). Existe también componentes minoritarios del aceite, que representan entre el 1 y 2% del total, dentro de los cuales se diferencian una primera fracción insaponificable formada por pigmentos (clorofila y carotenos), vitaminas liposolubles, alcoholes alifáticos y terpénicos, fitoesteroles y tocoferoles; y una segunda fracción soluble constituida por polifenoles <sup>3</sup>.

Las propiedades beneficiosas de la ingesta del aceite de oliva se asociaban en un inicio a su alto contenido de ácido oleico (AG monoinsaturado); sin embargo, diferentes aceites de semillas como el de girasol o soja, que tienen una elevada cantidad de AG monoinsaturados, han demostrado ser ineficaces en el control de los factores de riesgo de las enfermedades crónicas <sup>4</sup>. Diversos estudios acerca de la actividad biológica del aceite de oliva como los realizado por Cicerale, S. et al, y Visoli, F. et al, concluyen que estas propiedades beneficiosas se atribuyen a los compuestos fenólicos (polifenoles) que, pese a encontrarse en menor concentración son los responsables del efecto antioxidante y antiinflamatorio del AOVE <sup>5, 6</sup>.

Entre los diferentes tipos de aceites de oliva, en función del tratamiento al que se someta la aceituna tras la cosecha, destacan el Aceite de Oliva Virgen (AOV) y el Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) puesto que son los únicos que tendrán una concentración de polifenoles reseñable por su función terapéutica. Se diferencian en su grado de acidez, ya que en el AOVE es menor al 1% (Ac. Oleico), lo que le confiere propiedades sensoriales de mayor calidad respecto al AOV, además de tener una mayor concentración de polifenoles.

En el año 1992, Montedoro descubre en el AOVE un compuesto fenólico, y un año después el mismo investigador detalla la estructura química de dicho compuesto como una forma dialdehídica(-) diacetoxi-listrosido aglicona. Según la base de datos ChBEI del Instituto Europeo de Bioinformática, el Oleocantal (OC) se define como un éster carboxílico etílico (2-p-hidrofeno) derivado del ácido (3S)-4-formol-3-(2-0xoetil)Hexa-4-enoico <sup>44</sup>. El Oleocantal es en definitiva un éster del tirosol y su estructura química está relacionada con la oleuropeina (que da sabor amargo a ciertas variedades del AOVE)<sup>7, 8</sup>.

En 2005 Beauchamp et al, lograron relacionar este compuesto con la sensación de picor y pungencia y le dieron el nombre de Oleocantal: *Oleo*: por el AO; *can*: sensación de picor y *tal*: por la presencia de los grupos aldehídos en la estructura <sup>9</sup>.

Desde un punto de vista saludable el oleocantal, compuesto del AOVE, presenta diversas propiedades beneficiosas para la salud con actividad antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana, por lo que es importante los diferentes estudios que se están llevando a cabo y los que llevarán en un futuro sobre este compuesto en la utilización de éste en la prevención de ciertas patologías crónicas.

## **2. Objetivos**

El objetivo general del presente trabajo es estudiar las propiedades beneficiosas del Oleocantal.

Para llevar a cabo este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Conocer la composición nutricional y los compuestos bioactivos del Aceite de Oliva Virgen Extra.
- Estudiar las propiedades beneficiosas del Oleocantal y su implicación en la salud.
- Evaluar los nuevos avances sobre la utilización del Oleocantal en la salud.

## **3. Materiales y métodos**

Para la realización de este trabajo se han llevado a cabo diversas búsquedas bibliográficas consultando capítulos de libros, páginas webs, artículos científicos, así como distintas bases de datos con el fin de obtener la más amplia información del tema objetivo del estudio.

Las principales bases de datos utilizadas fueron: PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Academia.edu (<https://www.academia.edu>) ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), Google Schollar (<https://scholar.google.es/>), Nutrients ( <https://www.mdpi.com/journal/nutrients> )

Las palabras claves empleadas para facilitar la búsqueda fueron: “Aceite de Oliva Virgen Extra”, “Fenoles Aceite de Oliva”, “Oleocantal”, “Aportaciones Oleocantal”, entre otras.

Tras consultar toda la bibliografía relacionada con el tema, se procedió a su organización en función de su contenido con la finalidad de cubrir los objetivos para su estudio.

## **4. Resultados y Discusión**

Los resultados y discusión del presente Trabajo Fin de Grado se han estructurado en tres apartados para dar cumplimiento a los objetivos propuestos:

- En primer lugar, se lleva a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica para conocer la composición química y los compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen extra.
- En segundo lugar, se estudian las propiedades beneficiosas del Oleocantal y su implicación en la salud.
- Por último, evaluar los últimos avances sobre la utilización del Oleocantal en la salud.

## 4.1. Composición nutricional y compuestos bioactivos del AOVE

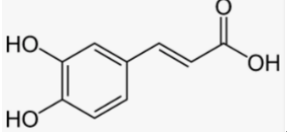
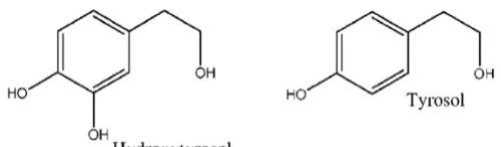
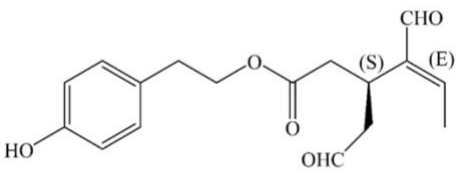
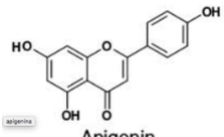
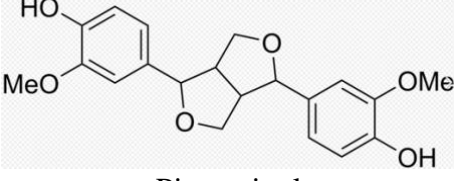
La composición del AO se relaciona con la variedad de la aceituna; factores agronómicos y tecnológicos relacionados estos últimos con la elaboración y el almacenamiento. El AO es rico en ácidos grasos monoinsaturados sobre todo en ácido oleico, y bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados (linoleico y linolénico). Podemos considerar dos fracciones dentro de la composición del aceite de oliva: fracción saponificable, 98 – 99%: triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos y algunos ácidos grasos libres. Y la fracción insaponificable en menor proporción, la cual radica la importancia en la calidad nutricional, culinaria y propiedades saludables, aquí destacamos los compuestos fenólicos, carotenos, tocoferoles, esteroides... (Tabla nº 1 y nº 2).

Dentro de las calidades del AO, las cuales se diferencia en el grado de acidez y contenido en polifenoles, tenemos el AOVE. El Aceite de Oliva Virgen Extra es aquel que se obtiene directamente de las aceitunas únicamente por procesos mecánicos (eliminación de las hojas, lavado, molienda, batido y centrifugación), lo que le confiere una acidez menor al 1% (expresada en porcentaje de ácido oleico) y un mayor contenido de polifenoles respecto del resto de aceites, con importantes propiedades beneficiosas 1, 12.

**Tabla nº 1.** Composición en ácidos grasos en el AO 1, 10, 11.

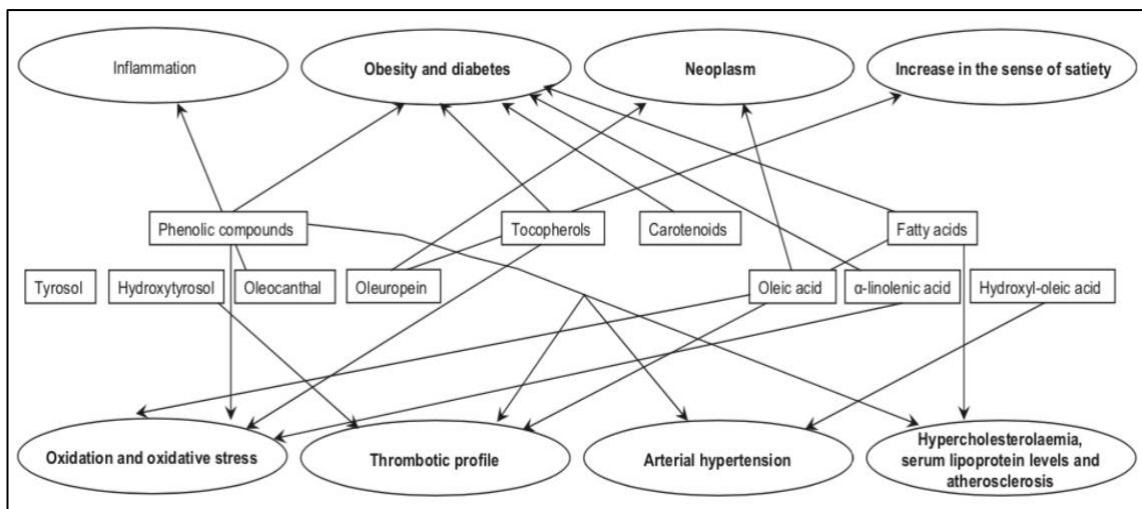
Ácidos grasos	2009	2010	2015
Oleico	55 - 83	55 - 83	61 - 83
Palmítico	7,5 - 20	7,5 - 20	7.5 - 18
Estearico	0,5 - 5	0,5 - 5	0,5 -5
Linoleico	3,5 - 21	3,5 - 21	2 - 18
Linolénico	<1	0,0 – 0,9	Hasta 1,5

**Tabla n°2.** Compuestos fenólicos del AOVE 3, 12.

POLIFENOLES	COMPUESTOS	ESTRUCTURA
Ácidos Fenólicos	Ácidos: cafeico, siríngico, gálico, vainílico, sináptico, p-hidroxibenzoico, protocateuico.	 <p>Ác. Cafeico</p>
Alcoholes Fenólicos	Hidroxitirosol, tirosol	 <p>Hydroxytyrosol Tyrosol</p>
Secoiridoides	Dimetileuropeína, oleuropeína aglicona, lingstrósidos de aglicona (OLEOCANTAL), nuzenida.	 <p>Figure 1. Chemical structure of natural oleocantal (OC).</p>
Flavonoides	Apigenina, rutina, luteolina, luteolina 7 glucósido, glicósidos de delphinidina	 <p>Apigenin</p>
Lignanos	Hidroxi-pinoresinol, pinoresinol, 1-acetoxipinoresinol.	 <p>Pinoresinol</p>

El AOVE se ha utilizado a lo largo de la historia por sus múltiples efectos beneficiosos para la salud, sobre todo en la prevención y/o reducción de enfermedades como la hipercolesterolemia, hipertensión, cardiovasculares, diabetes tipo2, etc. En la figura n°1 indicamos un resumen de los diferentes compuestos bioactivos del AOVE y su relación con efectos beneficiosos. Por lo tanto, es importante un consumo del AOVE desde la infancia y durante toda la edad adulta para contribuir a ralentizar el envejecimiento 13.

**Figura nº 1:** Resumen de principales efectos beneficiosos de los compuestos bioactivos del AOVE en la salud humana 13.



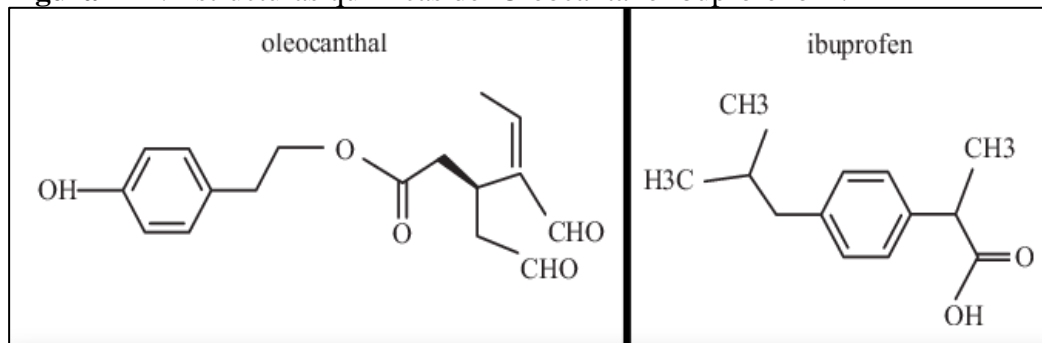
## 4.2.-Propiedades beneficiosas del oleocantal y su implicación en la salud

Como hemos indicado anteriormente, el Oleocantal (OC), compuesto fenólico presente en el AOVE, muy importante dentro de la Dieta Mediterránea, presenta diversas propiedades beneficiosas para la salud con actividad: antiinflamatoria, antioxidante y antimicrobiana; propiedades que habría que considerar, en la prevención de ciertas enfermedades como: cáncer, óseas, neurodegenerativas, etc.

### 4.2.1.- Propiedad beneficiosa del Oleocantal con actividad antiinflamatoria

El OC posee una capacidad antiinflamatoria superior al de otros compuestos fenólicos presentes en el AOVE, se le ha considerado como el antiinflamatorio natural. En numerosos estudios, como luego indicaremos, se ha demostrado que la actividad antiinflamatoria del OC es similar al que presentan los medicamentos AINES (Ibuprofeno), aunque estos compuestos tienen estructuras diferentes (Figura nº2).

**Figura nº 2:** Estructuras químicas del Oleocantal e Ibuprofeno 14.



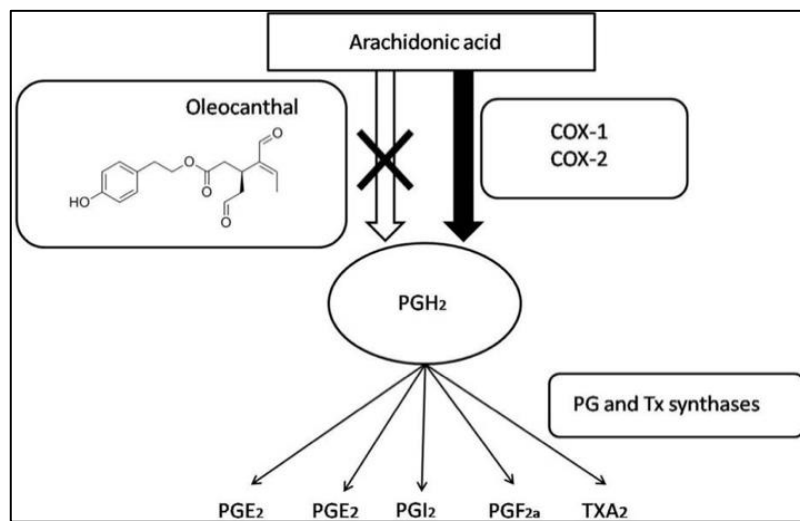


El mecanismo de acción de estos dos compuestos con respecto a su actividad antiinflamatoria es similar ya que ambos inhiben al enzima ciclooxigenasa (COX 1 y COX2), enzimas inflamatorias, en la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez actúan como mediadores proinflamatorios. En la figura nº3, se indica cómo es el efecto inhibitorio dosis- dependiente del OC sobre las enzimas COX-1 y COX-2, impidiendo la síntesis de prostaglandinas (mediadores proinflamatorios). Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias 3.

Una diferencia con el ibuprofeno es que la capacidad inhibitoria es superior en el caso del Oleocantal. Beauchamp et al, demostraron que a concentraciones equimolares (25 micromolar) el OC era capaz de inhibir 41-57% de la actividad enzimática de COX por el 13-18% del Ibuprofeno 4.

A diferencia del ibuprofeno, el OC también actúa como inhibidor de la 5-lipooxigenasa recombinante (5-LOX) en los humanos, enzima responsable de la biosíntesis de leucotrienos proinflamatorios. Esta actividad dual del OC le convierte en una alternativa mejor frente a los AINE como el Ibuprofeno, de los que gran parte de sus efectos nocivos se deben a su falta de poder de inhibición sobre la enzima 5-LOX 9, 12.

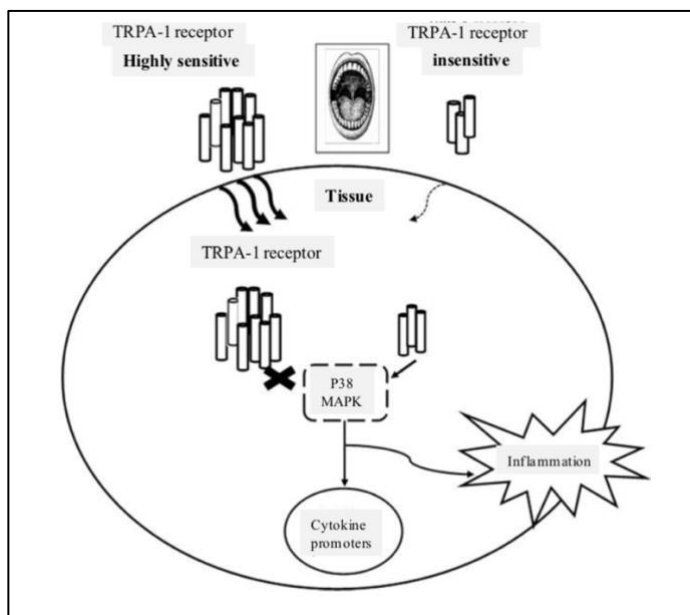
**Figura nº 3:** Síntesis de prostaglandinas y tromboxano por la vía del ácido araquidónico.



Otra de las características que presenta el OC y que está relacionado con su actividad antiinflamatoria es la sensación de picor y purgencia en la garganta y en la cavidad orofaríngea que se presenta al tomar AOVE del que el OC es su principal responsable. Parece ser que esta sensación está mediada por la activación de un receptor específico transitorio del canal catiónico subtipo 1 (TRPA1) y del receptor específico transitorio V1 (TRPV1). Suponiendo que los receptores TRPA1 están distribuidos por el cuerpo de manera homogénea, cuantos más receptores haya en la boca, mayor va a ser la sensación de picor por el OC, por lo que cuanto más pique el aceite va a indicar que habrá más receptores en los tejidos. Por lo tanto niveles altos o bajos de TRPA-1 en la región orofaríngea pueden reflejar la respuesta inflamatoria en el músculo a través de la activación de p38 MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno p38). Según los estudios llevados a cabo por Peyrot de Gachons et al, en el 2011 15 y Parkinson et al, en el 2018 14, llegaron a la conclusión que estos receptores están implicados en procesos de

inflamación crónica y neurogénica, lo cual explica la relación entre el OC y su capacidad antiinflamatoria en las patologías donde la inflamación crónica esté presente. Como vemos en la figura 4, el OC activa los receptores TRPA-1 provocando esa sensación de picor, y que estos receptores están implicados en la inflamación mediada por las quinasas p38 MAPK. Cuanto más activen estos receptores, estos inhiben la inflamación por esa vía de las quinasas.

**Figura nº4.** Papel de los receptores TRPA-1 en la respuesta inflamatoria por la activación de P38 MAPK <sup>14</sup>.



#### 4.2.2.- Propiedad beneficiosa del Oleocantal con actividad antioxidante

La dieta mediterránea tiene un importante papel en el mantenimiento de la salud e incremento de la longevidad, tal y como declaró la UNESCO en el año 2010 <sup>16</sup>. Se caracteriza por un consumo equilibrado de frutas, legumbres, verduras y cereales, acompañado de pescado azul y aceite de oliva virgen extra (fuente principal de grasa) y bajo consumo tanto de carne roja como de alcohol, siendo el principal el vino tinto. Los efectos cardioprotectores de la DM se asocian principalmente al consumo de AOVE.

El estudio PREDIMED investigó el efecto cardioprotector de la DM suplementada con AOVE o nueces en pacientes con riesgo cardiovascular, demostrando una menor incidencia de problemas cardiovasculares importantes (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte) frente a las dietas basadas en un bajo consumo de grasa, reflejando así el efecto de la DM en la prevención primaria cardiovascular <sup>17</sup>.

Tradicionalmente, se atribuían al alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados las propiedades beneficiosas del AO; no obstante, tras el estudio europeo multicéntrico EUROLIVE (The Effect of Olive Oil Consumption on Oxidative Damage in European Populations)<sup>18</sup> en el cual los voluntarios fueron suplementados con AO con una composición similar en AGMI, pero en cantidades diferentes de polifenoles, demostró que eran los componentes minoritarios de éste los responsables de su actividad funcional.

Los fenoles hidrofílicos, entre los que se encuentra el Oleocantal, son los principales responsables de las propiedades antioxidantes del AOVE <sup>19</sup>. Estos compuestos reducen tanto la expresión de LDL oxidados como la adhesión de moléculas al endotelio vascular <sup>20</sup>. El nivel de LDL oxidados es responsable de daño oxidativo y aterosclerosis subclínica, sirviendo como indicador de graves enfermedades cardiovasculares. Esto se debe a la unión de LDL oxidados al receptor LOX 1, que estimula tanto la síntesis como la expresión endotelial de enzimas proaterogénicas. Esta unión provoca la producción de superóxido y reducción de niveles de óxido nítrico. El receptor LOX 1 (receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas) provoca un incremento en las especies reactivas de oxígeno a través de la enzima NADPH oxidasa (NOX), siendo así un receptor implicado en el inicio de la formación de la placa aterosclerótica <sup>21</sup>.

Parece ser que el Oleocantal tiene cierto poder de inhibición sobre la enzima NOX, provocando así un descenso en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS). No obstante, los estudios sobre la capacidad antioxidante del Oleocantal son limitados, por lo que se requieren estudios posteriores para confirmar dicha actividad.

#### **4.2.3.- Propiedad beneficiosa del Oleocantal con actividad antimicrobiana**

Tanto los extractos de las hojas del olivo como el aceite de oliva se han utilizado desde la antigüedad como remedio frente a patologías asociadas a microorganismos. Resultados *in vitro* han demostrado el gran poder bacteriostático de la fracción fenólica del Aceite de oliva frente a un amplio espectro de microorganismos, siendo por lo general mayor frente a bacterias Gram-positivo que a las Gram-negativo.

Según Medina et al, en 2006 dicen, que existe cierta relación entre los niveles de Oleocantal y el poder antimicrobiano del AOVE, tanto frente a microorganismos propios de la flora intestinal (*Escherichia coli*) como patógenos transmitidos por los alimentos como son *Salmonella entérica* y *Listeria monocytogenes*, los cuales no sobreviven más de 1 hora en contacto con aceite de oliva <sup>22</sup>.

En un estudio posterior, realizado por Romero et al, en el 2007 <sup>23</sup> reportaron que OC a una concentración tan baja como 26 microM podía erradicar por completo un cultivo de *Helicobacter pylori* cepa LMG 19449 tras 60 minutos de contacto, a diferencia de otros compuestos fenólicos del aceite como el tirosol, hidroxitirosol o la oleuropeina, que no eran efectivos con *Helicobacter pylori*. Además, existen evidencias acerca del poder bacteriostático que ejerce el Oleocantal sobre otros patógenos como *Staphylococcus aureus* (cepas CECT 239) y *Enterococcus fecalis* (cepas CECT 481) (Gram-positivo); además de *Pseudomonas fluorencens* (cepas CECT 378) (Gram-negativo), teniendo un mayor efecto sobre los primeros al ser Gram-positivo <sup>24</sup>.

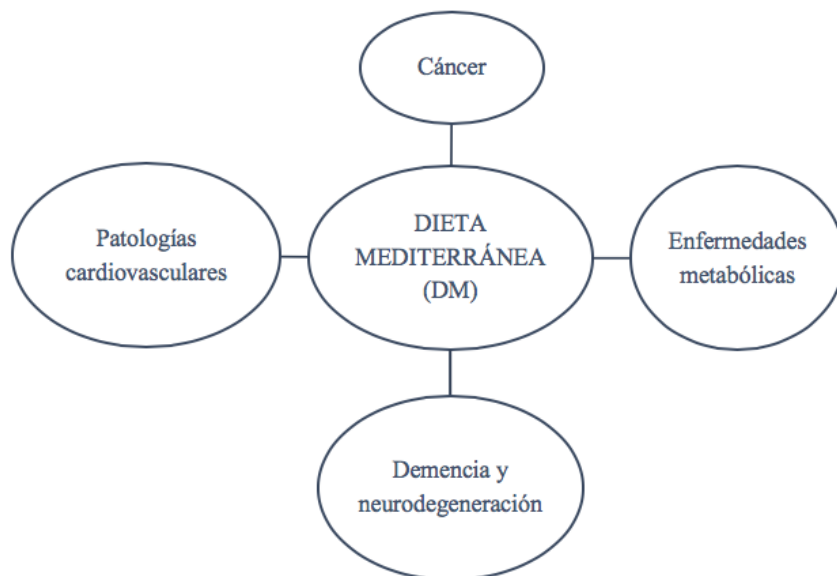
#### **4.3.- Avances sobre la utilización del oleocantal en la salud**

En la sociedad actual debido al envejecimiento intrínseco de la población (aumento de la esperanza de vida) y al cambio en el estilo de vida (mucho más sedentaria y alejada cada vez más de la dieta mediterránea), se favorece el desarrollo de las patologías crónicas y degenerativas como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, desórdenes neurodegenerativos o la degeneración articular <sup>25, 26</sup>.

Tal y como se ha mencionado con anterioridad en este trabajo (estudio PREDIMED<sup>17</sup>) la dieta mediterránea y el consumo de aceite de oliva virgen extra se relacionan de una

manera positiva con la prevención contra el cáncer, enfermedades metabólicas, patologías cardiovasculares, demencia y patologías neurodegenerativas (Figura nº5). Las propiedades protectoras de la DM se deben a la ingesta de grasas monoinsaturadas y polifenoles (AOVE) en combinación con los ácidos poliinsaturados (pescado), antioxidantes (frutas, vegetales) y más micronutrientes que conducen a una disminución del estrés oxidativo e inflamación.

**Figura nº5.** Beneficios de la DM sobre patologías crónicas y degenerativas 12, 27.



Existen dos tipos de inflamación: una aguda o de alta intensidad: tiene un efecto protector ya que se trata de una respuesta adaptativa frente a una agresión contra la homeostasis, que se consigue estabilizar tras la intervención de diferentes mediadores inflamatorios; y otra crónica o de baja intensidad: cuando persiste en el tiempo el desequilibrio hemostático debido a un mal funcionamiento de los procesos moleculares, generándose así una cascada enzimática inflamatoria constante y la acumulación de macrófagos en los tejidos afectados, provocando efectos dañinos 12.

La inflamación de baja intensidad aumenta el riesgo de patologías cardiovasculares, alteraciones metabólicas, osteoporosis y procesos neurodegenerativos 26.

Es por ello por lo que es muy interesante estudiar como diferentes investigadores están utilizando el OC en la prevención de ciertas patologías dada su capacidad antiinflamatoria y numerosos estudios de investigación avalan su relación con el cáncer, la degeneración articular y neuronal 28.

#### 4.3.1.- OC y cáncer

Los compuestos fenólicos (hidroxitirosol, oleuropeina y oleocantal principalmente) además de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria han demostrado ser capaces de inhibir la proliferación, inducir la apoptosis y diferenciación, disminuir la angiogénesis y detener el ciclo celular de las células tumorales. La evidencia refleja que en la población

que sigue una DM existe una menor prevalencia de cáncer (mama, próstata, pulmón, gastrointestinal) en comparación con la población occidental <sup>14, 29</sup>.

La enzima COX-2 está implicada en la patogénesis de diferentes cánceres, por lo que el OC constituye una interesante línea de estudio como posible tratamiento anticancerígeno debido a su capacidad para inhibir esta enzima, esto parece ser que es debido a la actividad del OC como AINE natural. El oleocantal ha confirmado tener actividad anticancerígena frente a melanoma, cáncer de mama, de próstata, de colon, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, fibroblastos de pulmón y leucemia. Según los grupos de investigación que están trabajando en esta línea los mecanismos de acción son distintos <sup>29</sup>.

Uno de los mecanismos de acción propuesto es el descrito por L. Goren et al, <sup>29</sup> en el que estudiaron el efecto del OC y AOVE ricos en OC sobre la permeabilidad de la membrana lisosomal (LMP) en células cancerosas. Demostraron que es capaz de incrementar la LPM lo que provoca la liberación de las enzimas del interior del lisosoma al citoplasma de las células cancerosas, desencadenando una rápida muerte celular, tanto *in vitro* como *in vivo* en modelo de ratón para el tumor neuroendocrino pancreático. Los resultados son especialmente esperanzadores puesto que las células tumorales suelen tener una mayor concentración de lisosomas lo que les hace especialmente vulnerables a los agentes lisosomotrópicos como el OC.

El Sayed et al, <sup>30</sup> publicaron diferentes estudios reflejando el efecto inhibitorio del OC sobre c-Met, un receptor de la proteína tirosina quinasa activado por el factor de crecimiento de hepatocitos. Como consecuencia se produce la muerte celular por apoptosis por activación de la caspasa 3 y PARP. Este mecanismo del OC lo convierte en una alternativa terapéutica contra el cáncer de mama positivo para HER-2 (Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2) que favorece el crecimiento de células cancerosas. Abu Bakar Siddique et al, <sup>31</sup> estudiaron tanto *in vitro* como *in vivo* la eficacia del tratamiento combinado del OC + Lapatinib (LP, medicamento antineoplásico que inhibe la Tirosina quinasa <sup>32</sup>) para reducir la sobreexpresión del receptor HER-2 en el cáncer de mama, en comparación con la monoterapia. El tratamiento combinado de 10 mg/kg de OC con 12,5 mg/kg de LP suprimió el crecimiento de más del 90% de células tumorales BT-475 en ratones, en comparación con la administración individual de ambos. Este estudio refleja el futuro potencial del OC como tratamiento para reducir la sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama y poder así reducir las dosis de fármacos anti-HER 2 como el Lapatinib.

La acción del OC ha demostrado ser selectiva contra células cancerígenas teniendo baja o nula acción citotóxica en las células no cancerosas, aunque el mecanismo que conduce a la muerte de las células cancerosas todavía se discute. En función del tipo de cáncer podría actuar como citostático en lugar de como citotóxico, como refleja un estudio realizado por LeGendre en 2014 en el que el OC inhibe la fosforilación de las proteínas de la retinoblastoma hasta 72 horas desde su administración <sup>33</sup>.

#### **4.3.2.- OC y degeneración articular.**

En las enfermedades degenerativas articulares como la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR) la inflamación juega un importante papel en su patogénesis, por lo que el oleocantal representa una posible línea de tratamiento dada su actividad como antiinflamatorio no esteroideo (AINE), los cuales han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la degeneración articular.

La OA es el trastorno articular más común que se debe al envejecimiento y desgaste del cartílago de las articulaciones, provocando que los huesos se rocen lo que genera dolor, hinchazón y rigidez <sup>34</sup>. La AR es un desorden autoinmune que provoca la liberación de sustancias químicas proinflamatorias que a su vez inducen la destrucción progresiva de los tejidos que forman las articulaciones, afectando a un 1% de la población mundial <sup>35</sup>.

El oleocantal es capaz de reducir la inflamación en el cartílago y líquido sinovial mediante la inhibición de la síntesis de NO, que provoca la degradación del cartílago. En ambas patologías se produce una síntesis espontánea de óxido nítrico en los condrocitos (células del tejido cartilaginoso) dañados. El oleocantal disminuye la expresión de distintos mediadores proinflamatorios como las citoquinas proinflamatorias que estimulan tanto la síntesis de NO como de PGE<sub>2</sub>, puesto que son inhibidores de las enzimas COX <sup>21</sup>.

Iacono et al, <sup>36</sup> estudiaron el efecto del OC y sus derivados sintéticos en la respuesta inflamatoria inducida por liposacáridos (LPS) en los condrocitos cultivados ATDC-5, a los que sometieron a distintas dosis del producto, evaluando la viabilidad celular mediante ensayo MTT (ensayo colorimétrico para determinar la actividad metabólica celular), la acumulación de nitrato empleando la reacción de Griess y la expresión de la enzima NO sintasa inducible (iNOS) mediante el análisis Western blot (electroforesis). Concluyeron que el OC y sus derivados (el 231 fue el más importante) disminuyen la expresión de iNOS estimulada por LPS sin afectar de una manera relevante a la viabilidad celular, por lo que estas clases de moléculas constituyen una estrategia terapéutica para el tratamiento antiinflamatorio en las enfermedades articulares degenerativas.

#### 4.3.3.- OC y neurodegeneración.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es dentro de las patologías neurodegenerativas la de mayor prevalencia mundial (más de 5 millones), representando el 60-70% de los casos de demencia. Es una patología multifactorial compleja en la que influyen tanto factores modificables (dieta, ejercicio...) como no modificables (genética y envejecimiento). No existe aún un tratamiento eficaz para luchar contra la EA, basándose la terapia actual en fármacos que retrasan su inicio y progresión (tratamiento sintomático) <sup>37</sup>.

Debido al efecto beneficioso ejercido por el ibuprofeno sobre los marcadores de las enfermedades neurodegenerativas <sup>38</sup>, era lógico investigar la posible relación entre el Oleocantal y estas patologías dado su mismo efecto antiinflamatorio y propiedades perceptivas. Existen hipótesis sobre un posible efecto sinérgico positivo entre el AOVE y AINEs en la prevención de la EA <sup>2</sup>.

El poder protector del OC frente a la EA se ha relacionado a su capacidad para inhibir la formación de placas beta-amiloides (extracelulares) y de proteínas tau (intracelulares) tanto *in vitro* como *in vivo*. Li, Wenkai et al, <sup>39</sup> en un ensayo *in vitro* llevado a cabo en los residuos de aminoácidos VQIVYK, un hexapéptido dentro de la tercera repetición de tau que es esencial para la fibrilación, demostraron que el OC se unía de forma covalente a los residuos de lisina del grupo amino de la proteína tau K18 y, tras la reacción del OC con la proteína tau, ésta presentaría baja capacidad para reaccionar con aminoácidos nucleófilos como la arginina o lisina, inhibiendo así la fibrilación tau NFT. En ratones transgénicos tipo salvaje-tau <sup>441</sup> se puso de manifiesto la capacidad inhibitoria del OC sobre la fibrilación de proteínas tau, variando según la dosis del mismo (50% a 2.9 microgramos y del 70% a 10 microgramos). No solo sirve para prevenir la agregación de

proteínas tau, sino que sería capaz también de revertirla puesto que es capaz de recuperar la estructura de los restos alfa helicoidales. Respecto a las placas beta-amiloides, modelos *in vitro* demuestran que es capaz de fomentar la degradación de estas placas neuronales puesto que aumenta la expresión del receptor relativo de proteína 1 de baja densidad de lipoproteína (LRP-1) y del transportador de proteínas P-glicoproteína, ambos disminuidos normalmente en pacientes con EA. Ensayos *in vivo* llevados a cabo por Dinda, B et al, <sup>40</sup> contrastaron este efecto de disgregación de las placas, observándose una disminución de las mismas tras la segunda semana de una dosis diaria de OC de 10 mg/kg. La conclusión es que, el OC tiene la capacidad para prevenir la agregación de las proteínas tau al evitar que reaccione con los aminoácidos nucleófilos; sin embargo, respecto a las placas beta amiloide sólo puede fomentar su degradación una vez ya se han formado puesto que no es capaz de evitar su proceso de formación <sup>41</sup>.

Además, el Oleocantal es capaz de mejorar la función sináptica ya que rectificaba los cambios patológicos producidos por los oligómeros beta-amiloides. Ensayos *in vitro* de líneas de cultivos celulares humanos para astrocitomas y neuroblastomas realizado por Batersh et al, <sup>42</sup> revelaron que el OC provocaría un aumento de las proteínas sinápticas SNAP-25 y PSD-95, proteínas fundamentales para mantener la función sináptica; y de los transportadores de glucosa GLUT-1 y de glutamina GLT-1 que provocan una mayor limpieza de glutamato y una mayor captación de glucosa permitiendo así un mejor funcionamiento del metabolismo celular y por consiguiente una mejoría en la función sináptica. Un estudio *in vivo* en ratas modificadas para aumentar sus niveles de ABO puso de manifiesto que el OC incrementaba la expresión de transportadores GLUT-1 y GLT-1, al ser tratadas con una concentración 5 microM de OC durante 7 días <sup>40</sup>.

La neuroinflamación y el estrés oxidativo son otros de los aspectos clave en la enfermedad de Alzheimer y, aunque son propios del proceso natural de envejecimiento, su modulación podría resultar trascendental para reducir la incidencia de la enfermedad. Por la presencia de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de nitrógeno (NO) se provoca un daño cerebral que provoca una activación de la respuesta antiinflamatoria a través de los mediadores de inflamación que desencadenan un fallo mitocondrial al producir un desequilibrio en la concentración de calcio intracelular. El OC es capaz de disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias IL-1BETA, IL-6, TNF alfa y de la proteína acídica glial (GFAP) en tejido cerebral de ratones; también potencia la expresión de receptores activados por proliferadores perixomales PPAR, que disminuyen la inflamación provocada por macrófagos <sup>42, 21</sup>.

Un estudio en células neuronales SH-SY5Y realizado por L. Gustini et al, ha caracterizado el poder del OC para neutralizar el estrés oxidativo, reduciendo las ERO e incrementando los niveles de glutatión reducido (GSH) que es un mecanismo de defensa del organismo para disminuir las concentraciones de la ERO. El estudio proteómico reveló que el OC modula hasta 19 proteínas en presencia de ERO (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) relacionadas con el proteosoma, la chaperona de shock térmico 90 (Hsp90), la enzima glucolítica piruvato kinasa y la enzima antioxidante peroxiredoxin 1 (PRDX 1) aportando así nuevos conocimientos al mecanismo antioxidante del OC <sup>43</sup>.

Cabe destacar que el OC tiene además un afecto antiinflamatorio sistémico al modular COX1, COX2, 5LOX, TRPA1 y TRPV1.

Los resultados obtenidos hasta la fecha, aunque limitados, son muy esperanzadores y ponen de manifiesto el efecto beneficioso del OC sobre la EA, confirmando la hipótesis de que el consumo de AOVE está muy relacionado con un efecto positivo.

## **5.- Conclusiones**

Como resultado a este trabajo y para dar cumplimiento a los objetivos propuestos hemos llegado a las siguientes conclusiones.

### **Composición nutricional y compuestos bioactivos del AOVE**

1.- El Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) se ha utilizado a lo largo de la historia por sus múltiples efectos beneficiosos para la salud, sobre todo en la prevención y/o reducción de enfermedades como la hipercolesterolemia, hipertensión, cardiovasculares, diabetes tipo2.

2.- En la composición del AOVE, contiene como fracción minoritaria, los polifenoles (entre los que se encuentra el oleocantal) y junto con los AGMI son los principales responsables de las propiedades saludables del aceite.

### **Propiedades beneficiosas del Oleocantal y su implicación en la salud**

3.- El Oleocantal (OC) presenta diversas propiedades beneficiosas para la salud con actividad antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana.

4.- Con respecto a la actividad antiinflamatoria, el OC posee una capacidad antiinflamatoria superior al de otros compuestos fenólicos presentes en el AOVE, actuando como un AINE natural. El mecanismo de acción de estos dos compuestos con respecto a su actividad antiinflamatoria es similar ya que ambos inhiben al enzima ciclooxigenasa (COX 1 y COX2), enzimas inflamatorias, en la síntesis de prostaglandinas.

5.- Los fenoles hidrofílicos, entre los que se encuentra el Oleocantal, son los principales responsables de las propiedades antioxidantes del AOVE, actúa reduciendo el estrés oxidativo celular.

6.- El OC presenta actividad antimicrobiana frente a numerosos patógenos. Esta actividad es mayor frente a bacterias Gram-positivo que a las Gram-negativo.

### **Avances sobre la utilización del Oleocantal en la salud**

7.- Atendiendo a los nuevos avances sobre la utilización del OC en la salud, en los últimos años ha sido objeto de numerosas investigaciones dadas sus propiedades farmacológicas.

8.- Por último, indicar que sería una opción de futuro en el tratamiento de patologías hoy en día tan presentes como el cáncer o la degeneración articular; aunque es en los procesos neurodegenerativos donde se han observado los resultados más prometedores tanto *in vitro* como *in vivo*.



## 6.- Bibliografía

1. Amelia M<sup>a</sup> de la Torre Robles. Aceite de Oliva Virgen. Calidad Nutricional Propiedades Saludables. 2015. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
2. Sánchez Rodríguez, E. y Mesa, M. Compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen. Artículo de revisión. Nutrición química en medicina. Vol. XII – Número 2 - 2018. 80-94. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5064.pdf>
3. Segura-Carretero, A. and Curiel, J.A. Current Disease- Targets for Oleocanthal as Promising Natural Therapeutic Agent. International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19(10): 2899. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213726/>
4. Aguilera, C.M. Mesa, M.D. Ramírez-Tortosa, M.C. Nestares, M.T. Ros, E. Gil, A. Sunflower Oil Does Not Protect Against LDL Oxidation as Virgin Olive Oil Does in Patients With Peripheral Vascular Disease. Clinical Nutrition. 2004; 23(4): 673-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297105/>
5. Cicerale, S. Lucas, L. Keast, R. Biological Activities of Phenolic Compounds Present in Virgin Olive Oil. International Journal of Molecular Sciences. 2010; 11(2): 458-479. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852848/>
6. Visoli, F. and Bernardini, E. Extra Virgin Olive Oil's Polyphenols: Biological Activities. Current Pharmaceutical Design. 2011; 17(8): 786-804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21443485/>
7. Montedoro, G. Servilli, M. Baldioli, M. Miniati, R. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. 1. Their extraction, separation, and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1992, 40, 9, 1571-1576. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00021a019>
8. Montedoro, G. Servilli, M. Baldioli, M. Miniati, R. Selvaggini, R. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. 3. Spectroscopic characterizations of the sercoridoid derivates. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1993, 41, 11, 2228-2234. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00035a076>
9. Beauchamp, G.K. Keast, R. Morel, D. Lin, J. Pika, J. Han, Q. et al. Phytochemistry: Ibuprofen-Like Activity in Extra-Virgin Olive Oil. Nature. 2005; 437(7055): 45-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16136122/>
10. Dr. Jesús de la Osada. Aceite de Oliva Virgen Extra y prevención de la arterioesclerosis. 2010. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia del “Reino de Aragón”. Zaragoza.
11. Guillén, N. Acín, S. Navarro, M. Surra, J.C. Arnal, C. Muniesa, P. et al. Conocimiento de la acción biológica del aceite de oliva virgen extra mediante el uso del ratón carente de la apolipoproteína E. Artículo de Revisión. Revista Española de Cardiología. 2009. 62 (3). 294 – 304.
12. González Pérez, Paula. Oleocantal del Aceite de Oliva Virgen Extra y sus efectos en procesos neurodegenerativos. 2020. Trabajo final de grado. Universitat de Barcelona.
13. Caramia, G. Gori, A. Valli, A. y Cerretani, L. Virgin olive oil in preventive medicine: From legend to epigenetics. Review Article. European Journal of Lipid Science and Technology. 2012; 114, 375-388. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejlt.201100164>
14. Parkinson, L. and Keast, R. Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. International Journal of

- Molecular Sciences. 2014; 15(7): 12323-12334. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139846/>
15. Peyrot des Gachons C, Uchida K, Bryant B, Shima A, Sperry J, Tominaga M et al. Unusual pungency from extra-virgin olive oil is attributable to restricted spatial expression of the receptor of oleocanthal. *Journal of Neuroscience* 2011;31(3):999-1009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248124/>
  16. Di Daniele, N. Noce, A. Vidiri M, Moriconi E, Marrone G, Tesauro M et al. Impact of Mediterranean Diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017; 8(5): 8947-8979. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352455/>
  17. Ramón Estruch, M.D., Emilio Ros, M.D., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Corella, D., Arós, D. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. PREDIMED Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 378: e34. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800389>
  18. Proyecto EUROLIVE. The effect of olive oil consumption on oxidative damage in European populations. Enero 2002-diciembre 2004. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/QLK1-CT-2001-00287>
  19. Mesa, M.D., Aguilera, C.M., Ramírez-Tortosa, C.L., Gil, A., Ramírez-Tortosa, M.C. 2006. Effect of Olive oil on cardiovascular risk factor, LDL oxidation and atherosclerosis development, EN: *Olive Oil and Health*. 194-222. CABI Publishing Group International. Reino Unido.
  20. Cicerale, S., Conlan ,X.A., Sinclair, A., and Keast, R. Chemistry and Health of Olive Oil Phenolics. 2009. *Critical reviews in food science and nutrition* 49(3): 218-36. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/23674268\\_Chemistry\\_and\\_Health\\_of\\_Olive\\_Oil\\_Phenolics](https://www.researchgate.net/publication/23674268_Chemistry_and_Health_of_Olive_Oil_Phenolics)
  21. Pang K-L, Chin K-Y. The Biological Activities of Oleocanthal from a Molecular Perspective. *Nutrients* (internet). 2018. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/570>
  22. Medina E, de Castro A, Romero C, Brenes M. Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006;54(14):4954-4961. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819902/>
  23. Romero C, Medina E, Vargas J, Brenes M, De Castro A. In vitro activity of olive oil polyphenols against *Helicobacter pylori*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(3):680-686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17263460/>
  24. Medina E, Brenes M, García A, Romero C, de Castro A. Bactericidal activity of glutaraldehyde-like compounds from olive products. *Journal of Food Protection*. 2009;72(12):2611-2614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003748/>
  25. National Institute of Aging, National Institutes of Health USD of H and HS. Global Health and Aging (Internet). *Global Health and Aging*. NIH Publication no. 111-7737. Disponible en: [https://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf](https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf)
  26. Francisco, V., Ruiz-Fernández, A., Lahera, V., Lago, F., Pino, J., Gómez, R. et al. Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019. 67(14): 3845-53. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.8b06723>
  27. Malik, J. and Choudhary S. The Molecular Basis for Protective Effect of Mediterranean Diet in Neurodegenerative Disorders. In: *Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases* (internet). Elsevier; 2018.

- Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/324935377\\_The\\_Molecular\\_Basis\\_for\\_Protective\\_Effect\\_of\\_Mediterranean\\_Diet\\_in\\_Neurodegenerative\\_Disorders](https://www.researchgate.net/publication/324935377_The_Molecular_Basis_for_Protective_Effect_of_Mediterranean_Diet_in_Neurodegenerative_Disorders)
28. Tripoli, E., Giammanco, M., Tabacchi, G., Di Majo, D., Giammanco, S., and Laguardia, M. The Phenolic Compounds of Olive Oil: Structure, Biological Activity and Beneficial Effects on Human Health. *Nutrition Reserch Reviews*.2005. 18(1): 98-112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19079898/>
  29. Goren, L., Zhang, G., Kaushik, Z., Breslin, P., Nancy Du, Y-C. and Foster, D.A. Oleocanthal and oleocanthal rich olive oils induce lysosomal membrane permeabilization in cancer cells. *PLOS ONE*. 2019. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216024>
  30. El Sayed KA., Sylvester, P., Elnagar, A.Y. Oleocanthal as c-met inhibitor for the control of metastatic breast and prostate cancers. *Planta Médica*. 2011; 77(10): 1013-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328179/>
  31. Abu Bakar Siddique, Ebrahim, H., Aki, M., Ayoub, N., Goda, A., Meyer, S.A. et al. Oleocanthal Combined with Lapatinib Treatment Synergized against HER-2 Positive Breast Cancer In Vitro and In Vivo. *Nutrients*. 2019. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/412>
  32. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (internet). Ficha técnica de TYVERB. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07440005/FT\\_07440005.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07440005/FT_07440005.html#5-propiedades-farmacol-gicas)
  33. LeGendre O, Breslin PA, Foster DA. (-)-Oleocanthal rapidly and selectively induces cancer cell death via lysosomal membrane permeabilization. *Molecular and Cellular Oncology*. 2015;2(4):e1006077. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380379/>
  34. Osteoarthritis. MedlinePlus (internet). Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000423.htm>
  35. Carrero C., Oróstegui M. y Ruiz Escorcía L. Papel de las grasas esenciales en los procesos inflamatorios asociados a la artritis reumatoide. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2018. Vol 37 (3). 306-313. Disponible en: <http://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/2319>
  36. Iacono A., Gómez R., Sperry J., Conde J., Bianco G., Meli R. et al. Effect of Oleocanthal and Its Derivatives on Inflammatory Response Induced by Lipopolysaccharide in a Murine Chondrocyte Cell Line. *Arthritis and Rheumatology*. 2010. 62(6):1685-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201078/>
  37. Serrano-Pozo, A. and Growdon, JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019. 67(3): 795-819. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776012/>
  38. Van Dam D., Coen K. and De Deyn P.P. Ibuprofen Modifies Cognitive Disease Progression in an Alzheimer's Mouse Model. *Journal of Physopharmacology*. 2010. 24(3):383-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957478/>
  39. Li W, Sperry JB, Crowe A, Trojanowski JQ, Smith AB 3rd, Lee VM. Inhibition of tau fibrillization by oleocanthal via reaction with the amino groups of tau. *Journal of Neurochemistry*. 2009;110(4):1339-1351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549281/>
  40. Dinda B., Dinda M., Kuls G., Chakraborty A. and Dinda S. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review (internet). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. 169:185-199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877973/>

41. Farr S.A., Price T.O., Dominguez L.J., Motisi A., Saiano F., Niehoff M.L. et al. Extra virgin olive oil improves learning and memory in SAMP8 mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012. 28:81-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955812/>
42. Batarseh Y.S., Mohamed L., Al Rihani S.B., Mousa Y.M., Siddique A.B., El Sayed K.A. et al. Oleocanthal ameliorates amyloid beta oligomers' toxicity on astrocytes and neuronal cells: In vitro studies. *Neuroscience*. 2017. 352: 204-215. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392295/>
43. Giustini L., Angeloni C., Barbalace M.A., Lacarenza S., Ciregia F., Ronci M. et al. A Proteomic Approach to Uncover Neuroprotective Mechanisms of Oleocanthal Against Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(8): 2329. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096819/>
44. European Bioinformatics Institute [GB]. oleocanthal (CHEBI:85673) [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/chebiOntology.do?chebiId=CHEBI:85673>