



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ACEITE DE OLIVA COMO
HIDRATANTE Y PROTECTOR DE LA PIEL. LA
IMPORTANCIA DE LOS POLIFENOLES.

Autor: Virginia Vergara Ortega

Fecha: Julio 2020

Tutor: Juan José Torrado Durán

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 DAÑO PRODUCIDO POR LA RADICACIÓN UV EN LA PIEL.....	3
2.2 DAÑO GENÉTICO INDUCIDO POR LA RADIACIÓN UV	4
3. OBJETIVOS	8
4. METODOLOGÍA	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
5.1 REPARACIÓN NATURAL DE LA PIEL	9
5.2 BENEFICIOS DEL ACEITE SOBRE LA PIEL	11
5.3 COMPOSICIÓN DEL ACEITE	12
5.3 FUNCIONES DE LOS POLIFENOLES	14
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	17

1. RESUMEN

El olivo, cuya denominación científica es *Olea europaea*, es un árbol típico de la cuenca del Mediterráneo y de Asia occidental. Tanto el fruto como el aceite obtenido a partir de métodos físicos y mecánicos, han sido objeto de numerosas aplicaciones desde la antigüedad. Entre ellas se encuentra su uso como laxante, nutritivo, afrodisíaco, sedativo, tónico, antihipertensivo, para combatir la alopecia y el dolor neuropático...

A pesar de las diferencias entre culturas de los distintos países que rodean el Mediterráneo, todos coinciden en que el aceite es el elemento principal de la dieta y por tanto el principal aporte de grasas. El consumo de aceite destaca por sus propiedades beneficiosas para la salud, debido a la influencia que ejerce sobre algunas patologías como el cáncer, enfermedades cardiovasculares y afecciones neurodegenerativas. Pero no solo aporta ventajas al consumirlo vía oral, sino que se ha descubierto que también es de gran utilidad su uso por vía tópica. Hay una gran cantidad de estudios que lo confirman.

En este trabajo se hablará de cómo la radiación ultravioleta afecta a la piel y los mecanismos naturales para combatirlo. El organismo intenta remediar el daño de forma natural mediante diferentes recursos, sin embargo, cuando es excesivo, no es capaz de acabar con él y es necesaria la aplicación tópica de sustancias externas. Por ello, a continuación, se comentará de qué está compuesto el aceite de oliva y se hará hincapié en los polifenoles. Tras una breve descripción de los mismos, se explicará cuál es su acción frente a oxidación cuando se usan por vía tópica.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DAÑO PRODUCIDO POR LA RADICACIÓN UV EN LA PIEL

La radiación ultravioleta es la energía electromagnética proveniente del sol, emitida a menores longitudes de onda que la luz visible. Comprende unas longitudes de onda aproximadamente entre 200 y 400 nm. Atraviesa la atmósfera y llega a la superficie terrestre donde alcanza a los seres vivos. Una exposición normal a esta radiación es beneficiosa para el ser humano, pero cuando la exposición es continuada y excesiva, puede generar diversas alteraciones en la piel a largo plazo. Según su longitud de onda la podemos agrupar en tres:

- UVC: Longitud de onda corta (200–290 nm). La radiación UVC se absorbe en gran medida por la capa de ozono y normalmente no alcanza la superficie de la tierra. Estas longitudes de onda tienen una enorme energía y son de naturaleza mutagénica. La radiación UVC puede penetrar en la piel a una profundidad de aproximadamente 60–80 micrómetros, y puede dañar las moléculas de ADN. ^(28, 42)
- UVB: Longitud de onda media (290–320 nm). La radiación UVB constituye aproximadamente el 5% de la radiación UV total y es principalmente responsable de una gran variedad de enfermedades de la piel, incluido el cáncer. Se conoce como la “radiación de quemaduras”. La radiación UVB puede penetrar a una profundidad de aproximadamente 160-180 micrómetros. Es capaz de atravesar la epidermis y llegar a la dermis. Influye en los efectos biológicos adversos tanto de forma directa como indirecta, entre los que se incluyen la inducción de estrés oxidativo, el daño en el DNA, el envejecimiento prematuro de la piel y múltiples efectos sobre el sistema inmune. ^(28, 42)

- UVA: Longitud de onda larga (320–400 nm). La radiación UVA comprende el mayor espectro de radiación ultravioleta en una proporción del 90-95% de la misma y se considera como el "rayo del envejecimiento". Penetra más profundamente en la epidermis y la dermis hasta alcanzar unos 1000 micrómetros. La exposición a los rayos UVA induce la generación de oxígeno singlete y radicales hidroxilos libres, que pueden causar daño en las macromoléculas celulares, como proteínas, lípidos y DNA. A diferencia de los rayos UVC o UVB, los rayos UVA apenas pueden excitar las moléculas de DNA directamente, de manera que gran parte de la acción mutagénica y cancerígena de los rayos UVA está mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS). Se trata de una fuente importante de estrés oxidativo en la piel, que causa foto-envejecimiento y puede suprimir algunas funciones inmunes. (28, 42)

A pesar de esta clasificación, las radiaciones que realmente afectan al ser humano son la UVA y UVB. Por lo tanto, el trabajo se va a centrar en los efectos que causan estas sobre la piel para poder entender posteriormente cuál es el papel que juegan los polifenoles en la reparación de los daños generados.

De acuerdo con la descripción anterior, se ha demostrado que tanto UVA como UVB son responsables de la pigmentación, foto-inmunosupresión, foto-envejecimiento y foto-carcinogénesis.

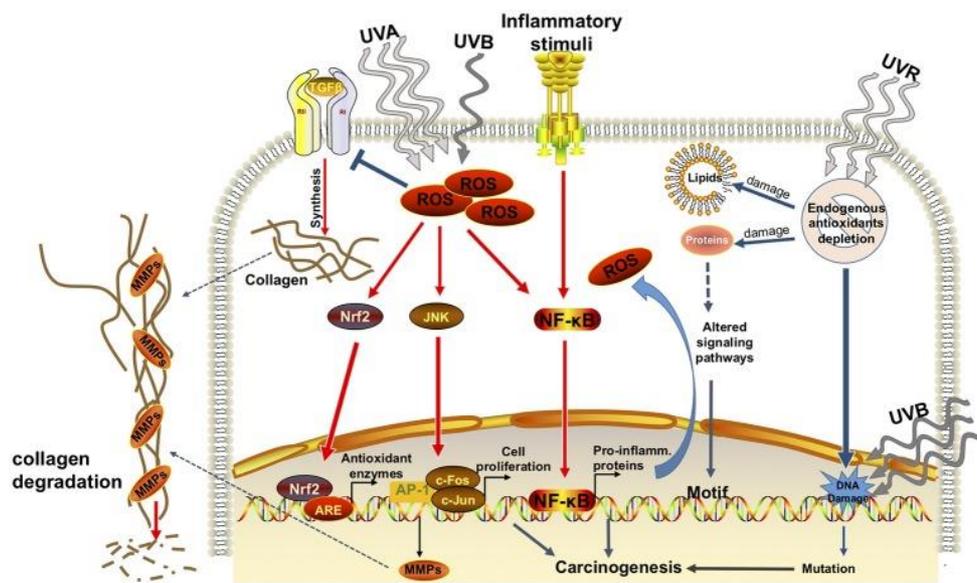


Figura 1. Efectos de la radiación ultravioleta sobre la piel ³

2.2 DAÑO GENÉTICO INDUCIDO POR LA RADIACIÓN UV

Daño indirecto

Al irradiar la superficie de la piel, la energía de la luz UV (principalmente la radiación UVA) es fácilmente absorbida por cromóforos celulares endógenos como NADH₂ / NADPH, triptófano, melanina, porfirina, riboflavina o ácido urocánico, pero no el DNA. Estos fotosensibilizadores absorben fotones/energía provocando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como superóxido (O₂⁻), radical hidroxilo (OH), oxígeno singlete (¹O₂) o peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que a su vez conducen al daño celular. (17,18,26)

Los efectos de ROS

Las especies reactivas de oxígeno son átomos con un electrón desapareado que les confiere gran reactividad e inestabilidad.

Carcinogénesis

Una exposición excesiva a la radiación ultravioleta genera una elevada cantidad de ROS que pueden originar daños genotóxicos como ocurre al inactivar genes supresores de tumores como p53 o alterar oncogenes como N-RAS o BRAF, pero también pueden provocar daños no genotóxicos alterando vías moleculares como MAPK o NF- κ B. Como resultado de todas ellas aparece la carcinogénesis.

El desarrollo cancerígeno comienza a originarse en las células basales que se encuentran entre la epidermis y la dermis. Ocurre principalmente en personas de mediana y avanzada edad y las lesiones aparecen generalmente en áreas expuestas como la cabeza, la cara y el cuello. El desequilibrio de ROS altera la piel. Se genera inflamación, un desarrollo metabólico anormal y disminuye la inmunidad, lo que eventualmente conduce a la mutación celular y la carcinogénesis.

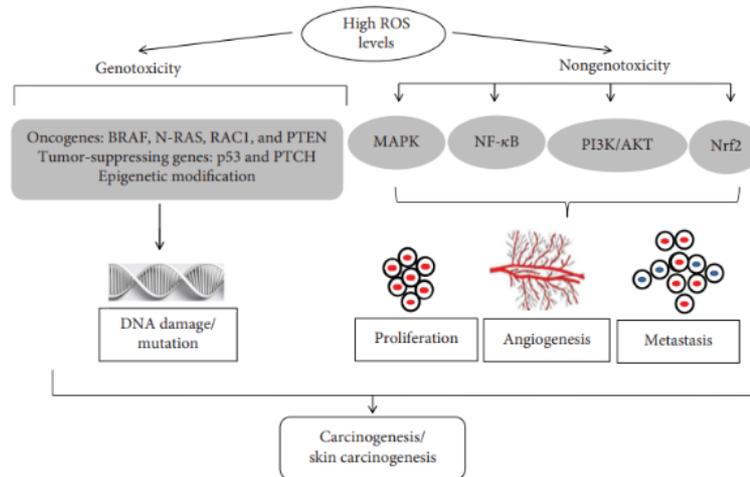


Figura 2. ROS como crucial mediador en la carcinogénesis/ carcinogénesis de la piel ⁵

Daños genotóxicos

Respecto al DNA, es típico que reaccionen con la guanina, generando 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG). Es la principal señal que se detecta cuando ha habido daños en el DNA. Mientras que la guanina normalmente se combina con la citosina, la 8-oxo-dG lo hace con la adenina. Así, la mutación puntual resultante, se traducirá en una proteína mutada. También puede ocurrir que se rompan las hebras de la cadena de DNA. Cuando estos procesos tienen lugar en los genes supresores de tumores, se produce una inactivación de la apoptosis en las células. Como consecuencia, aumenta el riesgo de la proliferación celular sin control, que causa la carcinogénesis. ^(5,18,26)

Los genes supresores de tumores más importantes de nuestro organismo son:

- *PTCH* y *p53*: codifican proteínas que aceleran la replicación y reparación del ADN, evitan el crecimiento deteniendo el ciclo celular e inician la muerte celular programada si el daño del DNA es irreparable. ^(5,17,18)
- *PTEN*: codifica la proteína PTEN que es supresora de la vía PI3K / AKT, cuyo mecanismo está implicado en la supervivencia celular. Cuando el gen sufre alteraciones, esta vía queda desinhibida, lo que provoca un aumento de la proliferación celular. ^(5,17,18)

Cuando un oncogén se activa por mutación, da como resultado unas proteínas cuya actividad es incesante. Los que más implicados parecen estar en el cáncer de piel son los siguientes:

- *Genes RAS y BRAF*: Cuando la mutación ocurre en el codón 12, 13 o 61 de los genes RAS, estos codifican una proteína que permanece en estado activo y transduce continuamente. Lo mismo ocurre con los genes BRAF. En este caso, suele pasar cuando los residuos de valina de la posición 599 se cambian por ácido glutámico. Ambos genes están implicados en diversas rutas metabólicas como la MAPK, de manera que todo esto se traduce en una proliferación descontrolada de las células. ^(5,17,50)
- *Oncogén Met*: ROS provoca la estabilización de la expresión del factor HIF-1 α , que a su vez activa el protooncogén Met, que participa en la proliferación de la matriz extracelular, angiogénesis, y la multiplicación y metástasis del melanoma. ^(5,15,17)
- *Oncogén RAC1*: cuando ocurre una mutación en este gen, en concreto RAC1^{P29S}, se altera la membrana de los melanocitos, promoviendo su proliferación y migración. ^(5,17,50)

Daños no genotóxicos

Estos daños los podemos clasificar según las diferentes vías metabólicas afectadas. Cuanto mayor es la acumulación de ROS, mayor es la actividad de estas.

- *Vía de las MAPK*: son un grupo de serina-treonina quinasas que están formadas por las siguientes familias:
 - ERKs (Extracellular signal-Regulated Kinases)
 - SAPK/JNKs (Stress-Activated Protein Kinases / Jun N-terminus Kinases)
 - p38.

Esta ruta participa en la mitosis, el metabolismo, la proliferación y el crecimiento celular, así como la supresión de la apoptosis. ^(5,17,18)

- *Vía PI3K / AKT / mTOR*: está presente en las células como promotora de la supervivencia celular, la inhibición de la apoptosis y la prevención de la autofagia. Por tanto, cuando está hiperactivada en varios tejidos, facilita la carcinogénesis y la angiogénesis. Además, las especies reactivas de oxígeno al activar esta vía inducen su interacción con la vía MAPK, estimulando por tanto ambas vías. ^(5,17,18)
- *Vía NF- κ B*: se ha observado que se encuentra altamente activada en las células cancerígenas promoviendo la supervivencia celular. Tiene gran importancia en la carcinogénesis. ^(5,17,18)
- *Vía Nrf2*: puede actuar tanto como antitumoral como promotora de la carcinogénesis. En los primeros estadios, actúa como protectora. Aumenta la protección celular, manteniendo la homeostasis y la supresión de la progresión del tumor. Según se van acumulando las especies reactivas de oxígeno, esta vía se activa cada vez más y se invierten los efectos. Se incrementa la supervivencia y proliferación de las células tumorales. ^(5,17,18)

Uno de los productos generados en las vías NF- κ B y MAPK, son las metaloproteinasas (MMP). Están implicadas tanto en procesos de crecimiento tumoral como en el foto-envejecimiento. Respecto al proceso tumoral, MMP-1 y MMP-2 son secretadas por fibroblastos y facilitan el crecimiento celular. MMP-13 es secretada por fibroblastos y células tumorales y promueve la angiogénesis. La MMP-9 es secretada por las células inflamatorias y activa a las células carcinógenas para secretar VEGF, que es un promotor de la angiogénesis. ^(8, 13,19)

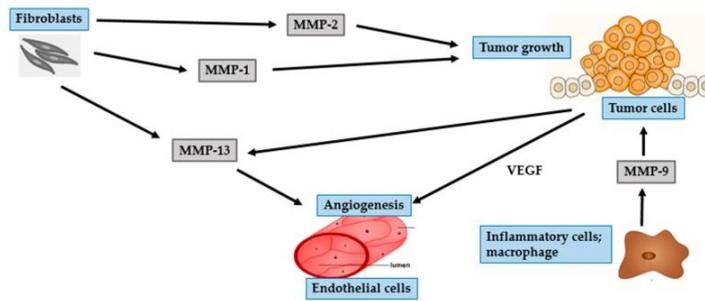


Figura 3. Papel de las metaloproteinasas en el desarrollo del tumor ⁸

Daños en otras biomoléculas

Aunque muchos ROS participan en los mecanismos de señalización celular, la generación de estas especies a niveles altos puede dañar también las biomoléculas que son susceptibles a la oxidación, dando como resultado la alteración de la integridad y la función celular. Por ejemplo, en la peroxidación lipídica, ROS ataca los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados, responsables de la fluidez de la membrana. Esto provoca cambios en su constitución y selectividad, desestabilizando la membrana, de manera que puede ocasionar la muerte celular. Además, al final del proceso de peroxidación se generan productos secundarios mutagénicos, como los aldehídos insaturados, que son agentes alquilantes de bases del DNA. ^(17,18,23,48)

Por otro lado, las proteínas oxidadas pueden perder o ganar funciones dentro de la célula o formar enlaces cruzados con el DNA que bloquean la replicación y transcripción. La oxidación de los residuos aminoacídicos puede desencadenar la fragmentación, agregación o digestión proteolítica. Estos cambios no se pueden reparar, lo que conlleva a la síntesis de nuevas proteínas para reemplazar las dañadas. ^(17,18,23,48)

Envejecimiento de la piel

Es causado por un desequilibrio entre la acumulación y la degradación de los componentes de la matriz extracelular que proporcionan soporte estructural y funcional al tejido de la piel. Una exposición continuada al sol produce una degradación continua de las proteínas de la matriz, como el colágeno y la elastina, y una disminución de la tasa de renovación/síntesis de colágeno. El colágeno es la proteína estructural más abundante de la piel. Aporta resistencia y elasticidad a la misma y su degradación se debe principalmente a las metaloproteinasas. Un aumento en la actividad de las mismas promueve el envejecimiento de la piel. ^(8, 18,19)

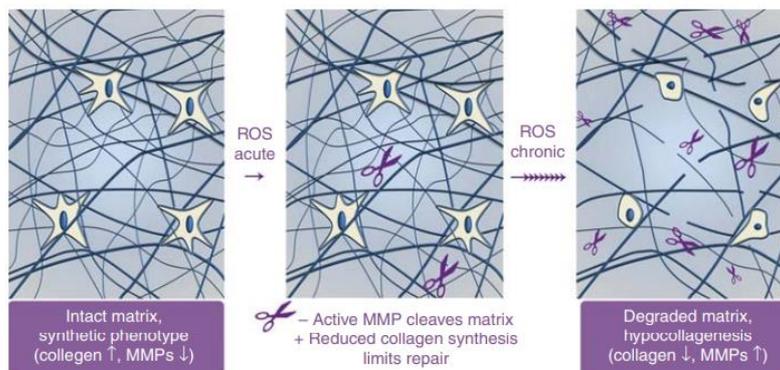


Figura 4. Evolución de los niveles de colágeno en la piel según aumenta ROS ¹⁹

A través de las vías NF- κ B y MAPK, se activa el factor de transcripción AP-1 que aumenta la transcripción genética de las metaloproteinasas como la colagenasa o la elastasa, y como consecuencia, se degrada el colágeno. (8, 13,19)

Daño directo

La principal radiación implicada es la UVB pese a que cada vez más estudios demuestran que la UVA también podría contribuir, aunque en menor medida. Lo hacen a través de la formación de dímeros en pirimidinas adyacentes como el dímero de ciclobutano pirimidina y el fotoproducto pirimidina (6-4) pirimidona. El primero, se forma debido a la ruptura del doble enlace C=C en dos bases sucesivas de pirimidinas, mientras que el 6-4 fotoproducto, se forma por la ruptura de un doble enlace C=C en una pirimidina y un C=O en la posición 4 de otra. Sucesivamente, en ambos casos, tiene lugar un enlace covalente entre las dos bases. Los dímeros de ciclobutano pirimidina son menos abundantes, pero más mutagénicos debido al lento sistema de reparación que tienen. Por el contrario, los fotoproductos provocan una alteración de mayor volumen en la doble hélice del DNA, de manera que son más evidentes para los sistemas de reparación y se restauran con mayor facilidad. Los cambios más comunes son TC \rightarrow TT y CC \rightarrow TT. Si esto ocurre por ejemplo en el gen p53 supresor de tumores, conduce a la incapacitación de las células para inducir apoptosis, por lo que aumenta el riesgo de cáncer. (2,17,17,26,46)

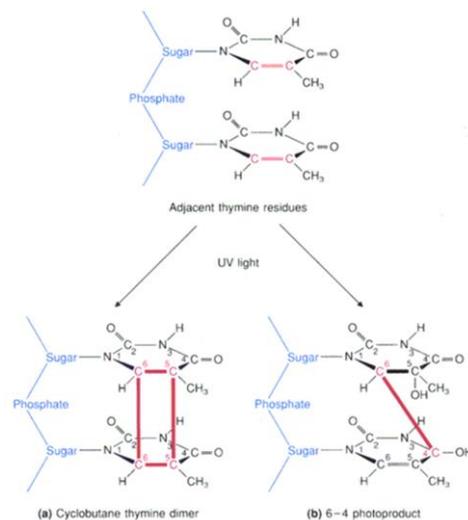


Figura 5. Formación de dímeros de timina inducido por la radiación UV. A: Dímero cis-syn ciclobutano (CPD). B: Fotoproducto pirimidin(6-4) pirimidona (6-4PP) ²⁴

Cuando la piel padece cualquiera de las alteraciones mencionadas anteriormente, debe ser reparada rápidamente para evitar consecuencias mayores. El cuerpo humano tiene su propio sistema de reparación que se menciona a continuación.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es conocer la importancia que tienen los polifenoles cuando se aplican tópicamente para subsanar el daño generado en la piel tras someterse a elevados niveles de radiación ultravioleta.

4. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica de artículos científicos para lo cual se han empleado motores de búsqueda especializados como PubMed, Scielo y Google académico.

Para acotar la búsqueda de información, se emplearon términos tales como “olive oil cosmetic”, “polyphenols antioxidants”, “olive oil polyphenols”, “UV skin damage”, “polyphenols skin”, “natural antioxidants skin”, “polyphenols antiaging”, “olive oil composition”.

Primero se hizo un estudio de cómo se ve afectada la piel tras su exposición a la radiación solar, para después profundizar en los mecanismos de reparación naturales de la piel y, por último, se buscó información detallada acerca de la composición del aceite y las funciones de sus polifenoles.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 REPARACIÓN NATURAL DE LA PIEL

La piel es el órgano más grande, que recubre toda la superficie corporal. Tiene funciones protectoras frente al daño molecular y fisiológico causado por el medio ambiente y con capacidad para someterse a procesos de regeneración para reparar tales daños.

La piel es un órgano estratificado que se compone de dos capas principales: la epidermis y dermis. Están separadas por la membrana basal. La epidermis es la parte más superficial y está constituida por cuatro grupos de células: queratinocitos (80%), melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. A esta capa no llega la sangre y no hay terminaciones nerviosas debido a lo cual, estas células se nutren a partir de la dermis. Los queratinocitos a su vez están estructurados en capas. En orden de la más superficial a la más profunda son las siguientes:

- Estrato córneo
- Estrato lúcido
- Estrato granuloso
- Estrato espinoso
- Estrato basal

Ascienden desde la membrana basal hasta el estrato córneo. A medida que lo hacen, varían su morfología. Su contenido en queratina aumenta, las células están más juntas, se aplanan y además, hay más capas por estratos. En el estrato córneo las células ya están muertas. Esta capa es la principal barrera de la piel y la más difícil de atravesar.

En la membrana basal se encuentran los melanocitos cuya función es la de absorber la radiación ultravioleta.

La dermis está constituida por tejido conectivo principalmente (fibras colágenas, elásticas y reticulares), pero también por la sustancia fundamental y células de defensa (histiocitos, mastocitos y células de Langerhans). Llegan los vasos sanguíneos, tiene terminaciones nerviosas, receptores para la temperatura y el dolor y órganos anejos. Se divide en dos capas:

- Capa papilar: está en contacto con las papilas (última fila de células de la epidermis). Tiene pocas y delgadas fibras.
- Capa reticular: es la más profunda y gruesa. Es pobre en células, pero tiene muchas fibras, que en este caso son más gruesas. Al tener estas fibras confiere a la piel resistencia y elasticidad.

La sustancia fundamental constituye la matriz extracelular. Contiene glucosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitinsulfato y dermatansulfato. Rellena los espacios entre las células y las fibras, y su función principal es la de embeber agua para mantener hidratada la piel. (18,48,49)

Principales mecanismos de reparación de ADN

Los dos mecanismos principales de reparación de ADN son la reparación por escisión de bases (BER) y la reparación por escisión de nucleótidos (NER).

- BER:** es un sistema que elimina bases oxidadas como ocurre, por ejemplo, en 8-oxoG. Esto tiene lugar en diferentes pasos. Primero, las DNA glicosidasas reconocen la lesión e hidrolizan la unión entre la base y el azúcar, originando un sitio AP. A continuación, una endonucleasa reconoce el sitio AP realizando un corte para que posteriormente una exonucleasa elimine la zona marcada dejándola libre para que una DNA polimerasa lo repare y finalmente una ligasa lo una bien al resto de la cadena. (4,32)

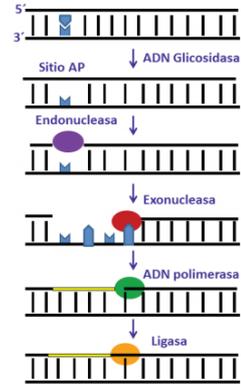


Figura 6. Reparación por escisión de bases - BER ³²

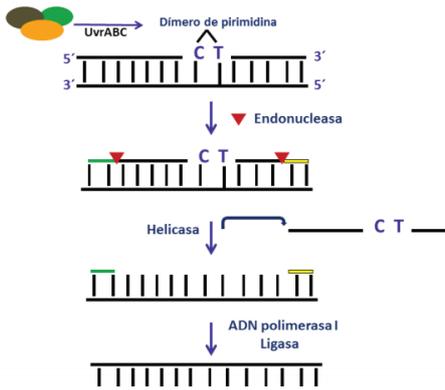


Figura 7. Reparación por escisión de nucleótidos - NER ³²

- NER:** es particularmente importante para reparar los dímeros de pirimidina. Su acción se puede resumir en los siguientes pasos. Primero, un complejo proteínico reconoce la lesión y repara el dímero formado. A continuación, una endonucleasa hace una incisión a cada lado de la lesión generando un fragmento de 24 a 32 nucleótidos. Después ese fragmento es retirado de la cadena por una helicasa y es reemplazado por acción de una polimerasa y una ligasa. (4,32)

Principales mecanismos antioxidantes

Los antioxidantes son sustancias que se combinan con las especies reactivas de oxígeno para neutralizarlas, de manera que previenen el daño oxidativo de las células y tejidos. El sistema antioxidante cutáneo consiste en enzimas y sustancias no enzimáticas.

A pesar de encontrarlos tanto en la dermis como en la epidermis, se ha comprobado que se concentran mayoritariamente en la epidermis.

Sistemas enzimáticos

La epidermis contiene un amplio rango de enzimas antioxidantes presentes principalmente en el estrato granuloso, brindando protección contra el estrés oxidativo en los queratinocitos. Las más importantes son:

- **Superóxido dismutasa:** convierte el radical superóxido en oxígeno y peróxido. Este último no puede quedarse así, por su poder oxidante, y sufre otro proceso de reducción a través de catalasas o peroxidasas.^(18,49)

$$O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$
- **Catalasa:** elimina el peróxido de hidrógeno al ceder electrones a la molécula.^(18,49)

$$2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$$
- **Glutation peroxidasa:** cataliza la reducción del peróxido para convertirlo en agua, para lo cual necesita el glutatión reducido (GSH) que actúa como agente reductor al ceder electrones.^(18,49)

$$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2 H_2O$$

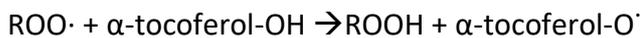
Sistemas no enzimáticos

La piel se caracteriza por tener moléculas antioxidantes de bajo peso molecular. Dentro de la epidermis, son mayoritarios en el estrato córneo. El ácido ascórbico (vitamina C) y el alfa-tocoferol (vitamina E) son los más abundantes, pero también están presentes otros como glutatión (GSH), carotenoides, albúmina y ubiquinona.

- **Glutation:** reacciona directamente con ROS, cediendo equivalentes de reducción ($H^+ + e^-$) a partir del grupo SH, convirtiéndose él mismo en una especie reactiva que se une rápidamente a otra igual, generando GSSG. La presencia de una mayor proporción de GSSG que de GSH es una señal de que hay daño oxidativo.^(27,34)
- **Vitamina E:** tiene un papel importante en la protección de la peroxidación lipídica al captar los radicales libres de membrana, rompiendo así la reacción en cadena. Tiene un grupo fenólico capaz de ceder el protón al peróxido. Al ocurrir esto, se forma el radical α -tocoferol-O \cdot , que es neutralizado principalmente por la vitamina C, aunque otras moléculas como el GSH también pueden hacerlo.^(27,49)



Figura 8. Esquema del funcionamiento GST-GSH para eliminar compuestos tóxicos (oxidados)³⁴



- **Vitamina C:** al igual que las anteriores, actúa neutralizando radicales al ceder equivalentes de reducción del grupo fenólico y contribuye a la regeneración de la vitamina E. Si esta faltara, la vitamina E se convertiría en una molécula oxidante y dañina para el organismo porque no tendría ningún mecanismo para neutralizar el radical resultante de su acción.^(27,49)

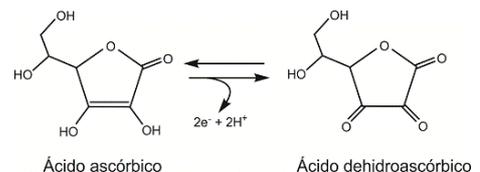


Figura 9. Paso del ácido ascórbico al ácido dehidroascórbico³⁵

5.2 BENEFICIOS DEL ACEITE SOBRE LA PIEL

El aceite de oliva ha sido empleado tópicamente desde la antigüedad por su elevado número de beneficios sobre la piel. Se ha incluido en diferentes formulaciones como cremas, lociones o leches hidratantes e incluso se ha llegado a aplicar directamente. Entre las propiedades más destacadas se encuentran las siguientes^(14, 44):

- Es un protector de factores ambientales externos.
- Es un potente hidratante al actuar como agente oclusivo. Ejerce un efecto de barrera impidiendo la evaporación del agua.
- Es un regenerante epidérmico y mantiene firme e íntegra la piel.

- El ácido oleico, el componente mayoritario del aceite, forma parte de las membranas celulares.
- Es un emoliente y tónico cutáneo.
- Es un relajante muscular.
- Fortalece las uñas y el cabello.
- Actúa como calmante en lesiones dérmicas que generan sensación de escozor.
- Es buen cicatrizante.
- Es antioxidante.

5.3 COMPOSICIÓN DEL ACEITE

Hay diferentes tipos de aceite de oliva que se diferencian por su grado de acidez, sus características fisicoquímicas y su método de obtención. La acidez hace referencia a la cantidad de ácidos grasos libres y se expresa en porcentaje de ácido oleico (%). Según el Reglamento (CE) N.º 1513/2001 ⁽⁴⁶⁾, el aceite de oliva sigue la siguiente clasificación:

- a) **“Aceite de oliva virgen.** Aceites obtenidos a partir del fruto del olivo únicamente por procedimientos mecánicos u otros procedimientos físicos, en condiciones que no ocasionen la alteración del aceite, y que no hayan sufrido tratamiento alguno distinto del lavado, la decantación, el centrifugado y la filtración. Estos aceites serán objeto de la clasificación exhaustiva y de las denominaciones siguientes:
 - Aceite de oliva virgen extra: acidez libre de máximo 0,8 g por 100 g.
 - Aceite de oliva virgen: acidez libre de máximo 2 g por 100 g.
 - Aceite de oliva lampante: acidez libre superior a 2 g por 100 g.
- b) **Aceite de oliva refinado:** acidez libre superior a 0,3 g por 100 g
- c) **Aceite de oliva:** constituido por una mezcla de aceite de oliva refinado y de aceites de oliva vírgenes distintos del aceite lampante, cuya acidez libre no podrá ser superior a 1 g por 100 g.
- d) **Aceite de orujo de oliva crudo:** obtenido a partir del orujo de oliva mediante tratamiento con disolvente o por medios físicos.
- e) **Aceite de orujo de oliva refinado:** acidez libre no superior a 0,3 g por 100 g.
- f) **Aceite de orujo de oliva:** mezcla de aceite de orujo de oliva refinado y de aceites de oliva vírgenes distintos del lampante, cuya acidez libre no podrá ser superior a 1 g por 100 g.”

La composición específica se define a continuación. Se pueden observar dos partes diferenciadas:

Fracción saponificable

Esta fracción es la mayoritaria. Se compone principalmente de triglicéridos y ácidos grasos. Supone el 98 -99% del aceite. Los triglicéridos son los componentes que están en mayor proporción. Entre los ácidos grasos mayoritarios encontramos el ácido palmítico (C16:0), palmitoleico (C16:1), esteárico (C18:0), oleico (C18:1), linoleico (C18:2), y linolénico (C18:3) ⁽³⁷⁾. El ácido oleico es el más abundante alcanzando proporciones del 55-83%.

Fracción insaponificable

Esta fracción representa entre el 1 y 2% del aceite. En ella encontramos compuestos de distinta naturaleza como son los hidrocarburos, pigmentos (carotenos y clorofilas), esteroides, alcoholes triterpénicos, compuestos fenólicos... ⁽³⁷⁾

Los efectos beneficiosos sobre la salud se deben fundamentalmente a la presencia de ácidos grasos insaturados y los compuestos antioxidantes como la vitamina E, carotenoides o polifenoles.

Este trabajo se centra en los polifenoles y sus propiedades antioxidantes sobre la piel. Una elevada cantidad de polifenoles en el aceite contribuye a una buena estabilidad del mismo y por tanto una mejor calidad. Cuando se trata de aceite virgen extra, el contenido en polifenoles es mayor.

Hay muchos factores que influyen en la cantidad de polifenoles presentes en el aceite. Factores externos que lo condicionan son el clima y la tierra del cultivo. Cuando hay elevadas precipitaciones o sistemas de riego, el agua diluye los componentes ácidos del fruto entre los que se encuentran los polifenoles, perdiéndose parte de ellos. Por eso, los climas más favorables son los templados/cálidos, con veranos cálidos y secos e inviernos suaves y poco húmedos. Los suelos donde mejor crecen son los arenosos, profundos y con buen sistema de drenaje puesto que, al ser más porosos, hay menor riesgo de acumulación de agua. Si se produjeran encharcamientos sería contraproducente. Otros factores determinantes son el proceso de recogida, envasado y almacenamiento, principalmente porque los polifenoles son sensibles a las altas temperaturas. Hay que tener un control cauteloso para evitar elevaciones de la temperatura durante todas las etapas. También influye el tipo de oliva y el grado de maduración. Conforme madura el fruto, va disminuyendo la cantidad de polifenoles, por eso hay que recolectarlo antes de que se empiecen a perder los componentes.

Polifenoles

Los polifenoles son metabolitos secundarios de la planta producidos en pequeñas cantidades con el propósito de protegerse a sí misma o para promover su crecimiento bajo condiciones desfavorables. El ser humano se ha aprovechado de estas funciones para utilizarlo en su propio beneficio. Los compuestos fenólicos tienen en común una estructura benzoica unida a un grupo hidroxilo. Según los radicales unidos a esta estructura y la cantidad de anillos que la componen se pueden clasificar en:

- Ácidos fenólicos y sus derivados: son los primeros que se identificaron. Según su molécula de origen son:
 - Derivados del ácido benzoico (C₁-C₆): ácido benzoico, p-hidroxibenzoico, vainílico, protocatéquico, siríngico y gálico. ⁽³⁷⁾
 - Derivados del ácido cinámico (C₁-C₃): ácido cinámico, sinápico, p-cumárico, o-cumárico, cafeico y ferúlico. ⁽³⁷⁾
- Secoiridoides: son monoterpenos que tienen en común la estructura de iridano. Estos pueden encontrarse de forma libre o glicosilada. Su contenido varía según la madurez del fruto. Los primeros meses contiene mayor cantidad de secoiridoides glicosilados, entre los que destacan la oleuropeína, el oleocantal y el ligtrósido. Sin embargo, con el paso del tiempo aumenta el contenido en secoiridoides libres. ^(9,12,20,37)
- Alcoholes fenólicos: los más importantes son el tirosol y el hidroxitirosol. El tirosol procede de la hidrólisis de la oleuropeína y el hidroxitirosol de la del ligtrósido. ^(9,12,20,37)

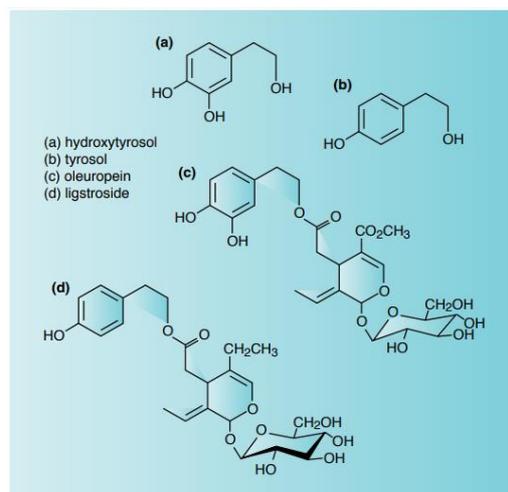


Figura 10. Polifenoles del aceite. Hidroxitirosol (a); Tirosol (b); Oleuropeína (c); Ligtrósido (d) ³⁶

- Lignanos: su estructura se relaciona con la lignina y en algunos casos, esta forma parte del compuesto. Destacan (+)-1-pinoresinol, (+)-1-acetoxipinoresinol y recientemente se ha descubierto el (+)1-hidroxipinoresinol. ^(9,12,20,37)
- Flavonoides: destacan las flavonas, y dentro de ellas la apigenina y luteolina. Mientras que en el fruto son mayoritarias las formas glicosiladas, como la quercetina, en el aceite lo son las libres. En los últimos años se ha revelado la presencia de un flavonol conocido como (+)-taxifolin. ^(9,12,20,37)
- Hidroxiisocromos: son una nueva clase de fenoles descubierta. Los más importantes son 1-(3-metoxil-4-hidroxi)fenil-6,7-dihidroxiisocromo y 1-fenil-6,7-dihidroxiisocromo. ^(9,12,20,37)

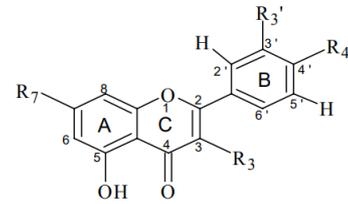


Figura 11. Estructura de los flavonoides ³⁷

5.4 FUNCIONES DE LOS POLIFENOLES

Cuando la cantidad de ROS producida sobrepasa las cantidades que el organismo puede soportar, el sistema antioxidante natural de la piel no es capaz de remediarlo y se genera el estrés oxidativo. Se entiende como estrés oxidativo la perturbación de la homeostasis entre los agentes reactivos y el sistema antioxidante del cuerpo. Como consecuencia, será necesaria la aplicación tópica de sustancias externas para neutralizarlos. Unas de las más empleadas son los polifenoles.

La estructura química de los compuestos fenólicos es la causante de sus propiedades reductoras que les permiten actuar como antioxidantes. El impedimento estérico es determinante en su actividad. Los que tienen mayor impedimento, como la oleuropeína, el hidroxitirosol y el ácido cafeico tienen mayor capacidad antioxidante. Se debe a la presencia del grupo catecólico que consiste en dos grupos hidroxilo en posición orto. Sin embargo, moléculas como el tirosol que tienen menor impedimento, tienen menor actividad. También se ha visto que las moléculas glicosiladas son más activas. ^(1,31,39)

Hay numerosos mecanismos mediante los cuales los polifenoles tienen actividad antioxidante.

De forma general, se pueden resumir en los siguientes ⁽³⁷⁾:

- Son secuestradores de radicales libres. Es decir, cada fenol tiene la capacidad de ceder un hidrógeno a un radical distinto para neutralizarlo.
- Como consecuencia de lo anterior, son capaces de impedir el desarrollo de las cadenas oxidativas al desactivar las especies reactivas en sus etapas iniciales, evitando así que la oxidación continúe. Un ejemplo es el secuestro de radicales libres originados en la peroxidación lipídica. Cuando se genera un radical peroxi, el fenol cede un hidrógeno para neutralizarlo.
- Pueden descomponer radicales como el peróxido y convertirlos en especies más sencillas y no radicalarias.
- Tienen la capacidad de inducir o inhibir enzimas antioxidantes del organismo.
- Son capaces de inhibir la formación de ROS.
- Actúan como agentes quelantes de iones metálicos, impidiendo que estos generen más radicales libres.

Generalmente el radical que les aporta esta actividad es el grupo hidroxilo.

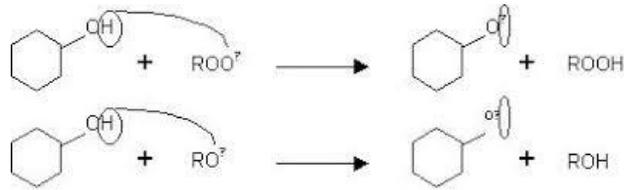


Figura 12. Actividad antioxidante de los polifenoles ⁴⁰

A pesar de estas funciones a nivel general, cada molécula posee unas características concretas que le aportan unas propiedades para actuar frente al daño oxidativo. A continuación, se mencionan los polifenoles con mayor actividad junto a los mecanismos de acción que más les caracterizan.

Flavonoides

Están formados por 3 anillos. Su actividad está condicionada por los anillos B y C. Cuando en el anillo B solo hay un grupo hidroxilo en la posición 4', tiene menor actividad que si hay grupos hidroxilo adicionales en las posiciones 3' o 5'. Por ejemplo, la apigenina (4,5-dihidroxi) tiene mayor actividad que la luteína (4-hidroxi). Respecto al anillo C, tendrán más actividad aquellas moléculas con dobles enlaces en las posiciones 2 y 3. Esta actividad se verá potenciada si además el radical de la posición 3 es un hidroxilo, como en el caso de la quercetina. ⁽³¹⁾

Quercetina: además de ser un potente antioxidante y quelante de iones, se ha observado que protege las enzimas antioxidantes de la piel como glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa. También es capaz de inhibir la vía PI3-K, disminuyendo la carcinogénesis. Otra función estudiada es la de su capacidad de mejorar la relación GSH/GSSG y la de potenciar la actividad de la catalasa en células del melanoma. ^(13,29,42,51)

Apigenina: reduce la incidencia y supervivencia de células tumorales. Numerosos estudios aseguran que se debe a la inhibición del ciclo celular y a la interferencia en las vías NF-κB y MAPK. También impulsa la acumulación de la proteína p53 supresora de tumores. ^(42,51)

Luteolina: protege fundamentalmente frente a H₂O₂. Tiene una potente acción quelante debido a la presencia conjunta de un grupo catecol en el anillo B, el grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo hidroxilo en la posición 5. ^(41,51)

Tanto la apigenina como luteolina inhiben la expresión de MMP-2, implicada en el crecimiento tumoral.

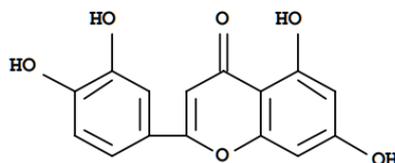


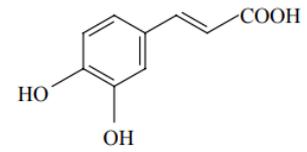
Figura 13. Estructura de la luteolina ⁴¹

Ácidos fenólicos

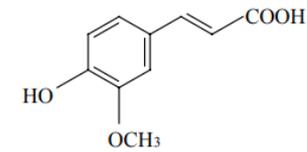
Los derivados del ácido cinámico se caracterizan por tener grupos carbonilo que no están unidos directamente al benceno, esta diferencia hace que su actividad antioxidante sea mayor que los derivados del ácido benzoico cuyo grupo carbonilo está unido directamente.

Ácido cafeico y ferúlico: Se ha demostrado que protegen las membranas lipídicas de la peroxidación inducida por UV inhibiendo la propagación de la reacción en cadena. El ácido ferúlico tiene la capacidad de absorber la radiación UV actuando como protector solar y el ácido cafeico inhibe la MMP1 implicada en la degradación del colágeno y la carcinogénesis.

Respecto a la carcinogénesis, son capaces de activar la proteína p53, previenen la formación de dímeros de pirimidina, impiden la activación de factores de transcripción NF-κB y con ello, la activación de la proteína AP-1. También reducen las funciones de la vía Nrf2. ^(13,42)



Caffeic acid



Ferulic acid

Figura 14. Estructura del ácido cafeico (1) y del ácido ferúlico (2) ⁴²

Alcoholes fenólicos

Hidroxitirosol: es un potente secuestrador de radicales libres y un quelante metálico. Su alta eficiencia se le atribuye a la presencia del resto o-dihidroxifenilo. Actúa principalmente como interruptor de la cadena oxidativa donando un átomo de hidrógeno a los radicales peroxilo (ROO^{*}). De esta manera, el radical peroxilo se neutraliza y el radical que se genera en la molécula de hidroxitirosol no es tan reactivo, debido a formación de enlaces de hidrógeno en el radical fenoxi, que lo estabilizan. ^(6,9,36,45,51)

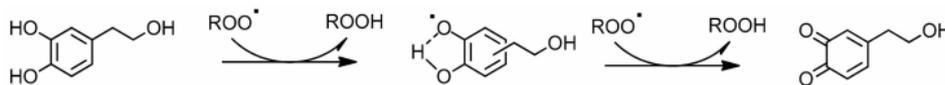


Figura 15. Mecanismo de secuestro de radicales libre del Hidroxitirosol ⁴⁵

También se sabe que interviene en las vías Nrf2, MAPK y PI3K / AKT e induce la acción de la enzima superóxido dismutasa.

Tirosol: a pesar de su débil poder antioxidante, resulta ser efectivo cuando hay una acumulación celular del mismo, contribuyendo a la disminución de ROS. También disminuye el desarrollo de la vía MAPK (afecta a las tres familias: ERK, p38 y JNK). ^(6,9,36,45,51)

Secoiridoides

Oleuropeína: la presencia del grupo catecol le provee una alta acción antioxidante, disminuyendo notablemente los niveles de ROS. Es capaz de reducir la producción de 8-OHdG. Además, es un potente secuestrador del superóxido (O₂⁻). También reduce la actividad de las

vías MAPK, PI3K / AKT y NF- κ B. Respecto a las enzimas, promueve la actuación de la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. ^(6,9,36,45,53)

Oleocantal: inactiva la vía AMPK al inhibir la quinasa ERK. También inhibe la vía PI3K /AKT y reduce la actividad de la proteína Bcl-2. Esta proteína inhibe la apoptosis, con lo cual, si se reduce su actividad, aumenta la muerte de las células cancerígenas. También disminuye la acción de la metaloproteínasa MMP-13. Otra función que se ha observado es la inactivación del oncogén c-met. ^(9,45,52,53)

6. CONCLUSIONES

Con la reducción de la capa de ozono, cada vez son más las radiaciones que llegan a la superficie terrestre y como consecuencia estamos más expuestos a ellas. El órgano más susceptible de sufrir el daño es la piel debido a que es la primera parte del cuerpo con la que se encuentra la radiación.

El cuerpo humano cuenta con numerosos sistemas para reparar el daño generado, tanto enzimáticos como no enzimáticos. A pesar de ello, cuando la exposición es demasiado prolongada en el tiempo y no se ha tenido ninguna precaución para reducirla, como es evitar las horas con más incidencia de luz solar o la aplicación de cremas protectoras, el organismo es incapaz de restaurarlo por sí solo. Si no se toman medidas a tiempo, se acumulan elevadas cantidades de especies reactivas y pueden aparecer problemas mayores en el futuro, como el desarrollo de tumores o el envejecimiento prematuro.

Tras años de estudio, se ha comprobado que el aceite de oliva tiene en su composición sustancias antioxidantes que contribuyen a la mejora del estado de la piel. Se trata de los polifenoles. Todos ellos coinciden en la presencia como mínimo de un grupo hidroxilo en su estructura. Este es el radical que les proporciona el buen poder antioxidante. Es capaz de ceder su hidrógeno a la especie reactiva, neutralizándola. El propio fenol al perder el protón logra convertirse en una especie intermedia menos reactiva que la que acaba de neutralizar, debido a que el radical formado en su estructura, rápidamente se reorganiza por la formación de enlaces de hidrógeno. Además, cada sustancia tiene propiedades específicas que le permiten actuar sobre diferentes vías y moléculas implicadas en los procesos de carcinogénesis y envejecimiento, solventando más aún los daños.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Anna Ratz-Łyko, Jacek Arct, Sławomir Majewski and Katarzyna Pytkowska. Influence of Polyphenols on the Physiological Processes in the Skin. *Phytother Res.* 2015 Apr;29(4):509-17.
- 2- Arief Budiyanto, Nazim U.Ahmed, An Wu, Toshinori Bito, Osamu Nikaido¹, Toshihiko Osawa, Masato Ueda and Masamitsu Ichihashi. Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis.* 2000; vol.21 no.11 pp.2085–2090.
- 3- Spencer Dunaway, Rachel Odin, Linli Zhou, Liyuan Ji, Yuhang Zhang and Ana L. Kadekaro. Natural Antioxidants: Multiple Mechanisms to Protect Skin From Solar Radiation. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:392.

- 4- Ricardo Bosch, Neena Philips, Jorge A. Suárez-Pérez, Angeles Juarranz, Avani Devmurari, Jovinna Chalensouk-Khaosaat and Salvador González. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. Antioxidants. 2015; 4, 248-268.
- 5- Dehai Xian, Rui Lai, Jing Song , Xia Xiong and Jianqiao Zhong. Emerging Perspective: Role of Increased ROS and Redox Imbalance in Skin Carcinogenesis. Volume 2019, Article ID 8127362, 11 pages.
- 6- Anna Boss, Karen S. Bishop , Gareth Marlow , Matthew P. G. Barnett and Lynnette R. Ferguson. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. Nutrients. 2016; 8, 513.
- 7- Ricardo Bosch, Neena Philips, Jorge A. Suárez-Pérez, Angeles Juarranz, Avani Devmurari, Jovinna Chalensouk-Khaosaat and Salvador González. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. Antioxidants. 2015 Jun; 4(2): 248–268.
- 8- Pavidá Pittayapruek, Jitlada Meephansan, Ornicha Prapapan, Mayumi Komine and Mamitaro Ohtsuki. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2016 Jun; 17(6): 868.
- 9- Patricia Reboredo-Rodríguez, Alfonso Varela-López, Tamara Y. Forbes-Hernández ID, Massimiliano Gasparrini, Sadia Afrin, Danila Cianciosi, Jiaojiao Zhang , Piera Pia Manna, Stefano Bompadre, José L. Quiles, Maurizio Battino, and Francesca Giampieri. Phenolic Compounds Isolated from Olive Oil as Nutraceutical Tools for the Prevention and Management of Cancer and Cardiovascular Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19, 2305.
- 10- Monika Gorzynik-Debicka, Paulina Przychodzen, Francesco Cappello, Alicja Kuban-Jankowska, Antonella Marino Gammazza, Narcyz Knap, Michal Wozniak and Magdalena Gorska-Ponikowska. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 547.
- 11- Oroma Nwanodi. Skin Protective Nutraceuticals: The Current Evidence in Brief. Healthcare. 2018 May 4; 6(2).
- 12- Lisa Parkinson and Sara Cicerale. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. Molecules. 2016 Dec 16;21(12)
- 13- Magdalena Działo, Justyna Mierziak, Urszula Korzun, Marta Preisner , Jan Szopa , and Anna Kulma. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. Int J Mol Sci. 2016 Feb; 17(2): 160
- 14- Ilaria Gorini, Silvia Iorio, Rosagemma Ciliberti, Marta Licata, Giuseppe Armocida. Olive oil in pharmacological and cosmetic traditions. J Cosmet Dermatol. 2019; 18:1575–1579.
- 15- Giuseppina Comito, Maura Calvani, Elisa Giannoni, Francesca Bianchini, Lido Calorini, Eugenio Torre, Cristina Migliore, Silvia Giordano, Paola Chiarugi. HIF-1 α stabilization by mitochondrial ROS promotes Met-dependent invasive growth and vasculogenic mimicry in melanoma cells. G. Free Radical Biology & Medicine. 2011; 51(4):893–904.
- 16- Carlo M. Croce, M.D. Oncogenes and Cancer. N Engl J Med 2008; 358:502-511.
- 17- M. Ichihashi, M. Ueda, A. Budiyanto, T. Bito, M. Oka, M. Fukunaga, K. Tsuru, T. Horikawa. UV-induced skin damage. Toxicology. 2003; 189(1-2): 21- 39.
- 18- Mark Rinnerthaler , Johannes Bischof, Maria Karolin Streubel, Andrea Trost and Klaus Richter. Oxidative Stress in Aging Human Skin. Biomolecules. 2015 Apr 21;5(2):545-89.
- 19- Laure Rittie´ and Gary J. Fisher. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5(1): a015370.

- 20- Jelena torić, Ana karković marković, Cvijeta jakobušić brala, Monika barbarić. Anticancer effects of olive oil polyphenols and their combinations with anticancer drugs. *Acta Pharm.* 2019 Dec 1;69(4):461-482.
- 21- Gi-eun Rhie, Mi Hee Shin, Jin Young Seo, Won Woo Choi, Kwang Hyun Cho, Kyu Han Kim, Kyung Chan Park, Hee Chul Eun, and Jin Ho Chung. Aging- and Photoaging-Dependent Changes of Enzymic and Nonenzymic Antioxidants in the Epidermis and Dermis of Human Skin In Vivo. *J Invest Dermatol.* 2001 Nov;117(5):1212-7.
- 22- M. Ichihashi *, M. Ueda, A. Budiyanto, T. Bito, M. Oka, M. Fukunaga, K. Tsuru, T. Horikawa. UV-induced skin damage. *Toxicology.* 2003 Jul 15;189(1-2):21-39.
- 23- Silas Arandas Monteiro, Silva1 Bozena Michniak-Kohn, Gislaine Ricci Leonardi. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):367-74.
- 24- Federico, María Belén. Relevancia de la vía Falconi en el copiado de ADN dañado por la luz UV. [Tesis doctoral]. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2016. 102p.
- 25- Chiara Focaccetti, Valerio Izzi, Monica Benvenuto, Sara Fazi, Sara Ciuffa, Maria Gabriella Giganti, Vito Potenza, Vittorio Manzari, Andrea Modesti and Roberto Bei. Polyphenols as Immunomodulatory Compounds in the Tumor Microenvironment: Friends or Foes?. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 6;20(7): 1714.
- 26- André Passaglia Schucha, Natália Cestari Morenob, Natielen Jacques Schuchc, Carlos Frederico Martins Menckb, Camila Carrião Machado Garciad. Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radic Biol Med.* 2017 Jun;107:110-124.
- 27- Daniel Eugenio Benítez Zequeira. Vitaminas y oxidorreductas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2006;25(2).
- 28- Joi A. Nichols1 and Santosh K. Katiyar. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010 March; 302(2): 71.
- 29- Maria Luigia Carbone, Daniela Lulli, Francesca Passarelli and Saveria Pastore. Topical Plant Polyphenols Prevent Type I Interferon Signaling in the Skin and Suppress Contact Hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 6;19(9): 2652.
- 30- Nicholas V. Perricone. Treatment of skin damage using olive oil polyphenols. US 6,437,004 B1.
- 31- O. V. Zillich, U. Schweiggert-Weisz, P. Eisner and M. Kerscher. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science.* 2015; 37: 455–464.
- 32- Yaliana Tafurt Cardona, Maria Aparecida Marin Morales. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud.* 2014; 13(2): 95-110.
- 33- Anna Boss, Karen S. Bishop, Gareth Marlow, Matthew P. G. Barnett and Lynnette R. Ferguson. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients.* 2016 Aug; 8(8): 513.
- 34- I. F. Bonola Gallardo, M. E. Irigoyen Camachob, L. I. Vera Roblesc, A. Campero Celisd, A. Hamdan Partidab. Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. *Ciencias Clínicas.* 2014;15(1):2-8.
- 35- Instituto del metabolismo celular. [Internet] [Consultado 10 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.metabolismo.biz/web/vitamina-c/>
- 36- Emily Waterman, MPharm, and Brian Lockwood, BPharm, PhD, MRPharmS. Active Components and Clinical Applications of Olive Oil. *Altern Med Rev* 2007;12(4):331-342.

- 37- Soler Cantero, Arantza. Estudio de la capacidad antioxidante y la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos del aceite de oliva. Primeras etapas en el desarrollo de un aceite de oliva funcional. [Tesis doctoral]. Universidad de Lleida. Escuela técnica superior de ingeniería agraria; 2009. 262p.
- 38- Nour Yahfoufi, Nawal Alsadi, Majed Jambi and Chantal Matar. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11): 1618.
- 39- Débora Jackeline de Lima Cherubim, Cleide Viviane Buzanello Martins, Luciana Oliveira Fariña, Rosemeire Aparecida da Silva de Lucca. Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:33–37.
- 40- Fernández-Pachón, M^a Soledad; Villano, Débora; Troncoso, Ana M^a y Garcia-Parrilla, M^a Carmen. Revisión de los métodos de evaluación de la actividad antioxidante in vitro del vino y valoración de sus efectos in vivo. *Alan*. 2006; 56(2): 110-122.
- 41- Oliveras López, María Jesús. Calidad Del Aceite De Oliva Virgen Extra. Antioxidantes y Función Biológica. [Tesis doctoral]. Universidad de Granada, Facultad de Farmacia; ,2005. 300p.
- 42- Alena Svobodová*, Jitka Psotová, Daniela Walterová. Natural phenolics in the prevention of uv-induced skin damage. *Biomed. Papers*. 2003 Dec;147(2):137-45.
- 43- Vladimir Kostyuk, Alla Potapovich, Ahmed R. Albuhaydar, Wolfgang Mayer, Chiara De Luca, and Liudmila Korkina. Natural Substances for Prevention of Skin Photoaging: Screening Systems in the Development of Sunscreen and Rejuvenation Cosmetics. *Rejuvenation Res*. 2018 Apr 1; 21(2): 91–101.
- 44- Pedro Carrillo. Propiedades del aceite de oliva en el mantenimiento de la integridad cutánea. *Seminario Médico*. 2009; 61 (2): 61 – 89.
- 45- Ana Karkovic, Markovic, Jelena Toric, Monika Barbaric and Cvijeta Jakobuši Brala. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019 May; 24(10): 2001.
- 46- Maribel González-Púmariega, Marioly Vernhes Tamayo, Ángel Sánchez-Lamar. La radiación ultravioleta. Su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Theoria*. 2009; Vol. 18 (2): 69-80.
- 47- Reglamento (CE) N^o 1513/2001 del Consejo de 23 de julio de 2001: Boe.es. 2020. [Internet]. [Consultado 15 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2001/201/L00004-00007.pdf>
- 48- Mark Rinnerthaler, Johannes Bischof, Maria Karolin Streubel, Andrea Trost and Klaus Richter. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*. 2015 Jun; 5(2): 545–589.
- 49- Gianina Liliana Giurfa Tutaya, Jean Pierre Oblitas Barboza. Polifenoles, actividades antioxidante, antielastasa, anticlagenasa, efecto fotoprotector de *Lessonia nigrescens* Bory y desarrollo de una forma dermocosmética. [Tesis doctoral]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica.
- 50- Ruth Halaban. RAC1 and Melanoma. *Clin Ther*. 2015 March 1; 37(3): 682–685.
- 51- Gabriele Serreli and Monica Deiana. Biological Relevance of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols Metabolites. *Antioxidants* 2018, 7, 170.
- 52- Antonia Kotsiou and Christine Tesseromatis. Oleocanthal an extra-virgin olive oil bioactive component. *Journal of Medicinal Plants Studies* 2017; 5(3): 95-100.
- 53- Christos Papanikolaou, Eleni Melliou and Prokopios Magiatis. Olive Oil Phenols. En: Vasiliki Lagouri. *Functional Foods*. April 3rd 2019.