

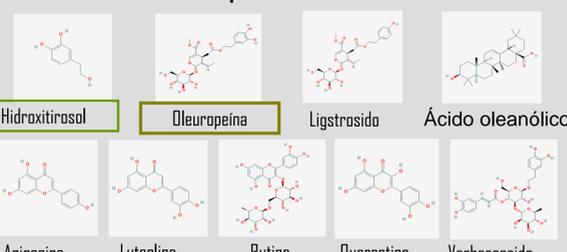
HOJA DE OLIVO: INTERES FARMACOLOGICO Y PATENTES DE SUS PRINCIPIOS ACTIVOS



Trabajo Fin de Grado
Ginka Ilieva Lacheva

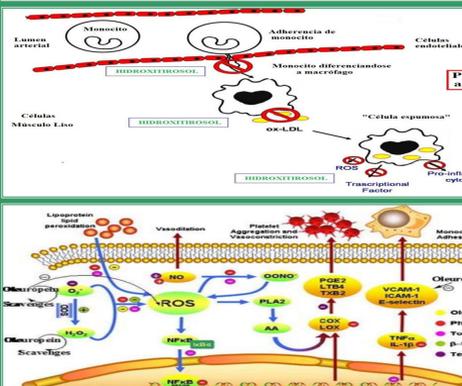
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Introducción y antecedentes

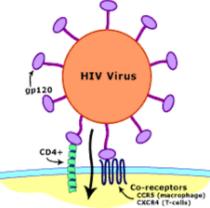
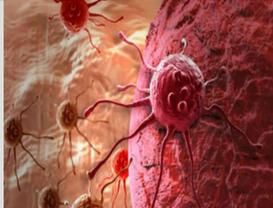
 <p>Olea europaea (Oleaceae)</p>		<p>Antecedentes: Antiguamente se empleaba la hoja de olivo en el tratamiento de heridas, fiebre, diabetes, gota, aterosclerosis e hipertensión.</p>	<p>Toxicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cant. máxima segura 5 mg/día. • No recomendable para niños (menores de 5 años), mujeres gestantes y durante la lactancia. Y en personas con litiasis biliar. <p>Perfil de seguridad aceptable.</p>	<p>Metodología</p> <p>Se revisaron los artículos publicados en los últimos 5 años en Sci-finder, PubMed, Science Direct, PubChem y además EMA y AECOSAN utilizando las palabras claves: hoja de olivo, oleuropein, hydroxytyrosol, <i>Olea europaea</i>, polifenoles. Asimismo, se realizó la búsqueda de las patentes en la base de datos PatentScope como buscador de la OMPI (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual).</p>
<p>Subespecies: <i>O. europaea</i> L.; <i>cerasiformis</i>; <i>cuspidata</i>; <i>guanchica</i>; <i>laperrinei</i>; <i>marrocana</i>.</p>		<p>Composición</p>  <p>Hidroxitirosol Oleuropeína Ligstrósido Ácido oleanólico Apigenina Luteolina Rutina Quercetina Verbascosido</p>	<p>Objetivos</p> <p>Revisión bibliográfica de las propiedades farmacológicas y las patentes existentes de los principios activos de la hoja de olivo.</p>	

Resultados y discusión

Actividades Farmacológicas

<p>Antioxidante</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ROS, RNS y radical peroxilo en eritrocitos humanos. • Paraquat en cerebro de ratas <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frente el daño producido por tetracloruro de carbono en hígado de ratas y cisplatino en testículos de ratas. <p>Ensayo preclínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial protector en osteoporosis. 	<p>Antiinflamatorio</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En células PMN. <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastritis y colitis en ratas. <p>Ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ COX-2 y IL-17 y atenúa daño inflamatorio en colitis ulcerosa. • ↓ Genes en las vías inflamatorias. • Modula IL-6 en artritis reumatoide. 	<p>Neuroprotector</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La oleuropeína previene el crecimiento de los oligómeros Aβ1-42. El hidroxitirosol acelera la formación de fibrillas inofensivas. <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protector frente isquemia cerebral en ratas. • Reducción depósitos de placa amiloide en ratas. • Neuroprotector en ratas con Parkinson. 	<p>Anticancerígeno</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En melanoma BRAF. Potencia los quimioterapéuticos. • Sinérgico con bevacizumab en glioblastoma GSC(+). • Modula la homeostasis de calcio, citotoxicidad, ciclo celular y señalización ROS en hepatoma HepG2. • Antiproliferativa en cáncer pancreático. <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melanoma en ratones.
<p>Cardioprotector</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación (↑NO) <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Colesterol en ratones • Antihipertensivo en ratas • ↓ Índice aterogénico y peroxidación lipídica • ↓ LDLc y triglicéridos en ratas obesas • ↓ Triglicéridos y grasas almacenadas <p>Ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora función vascular 	 <p>Diagram illustrating the anti-atherogenic mechanism of hydroxytyrosol. It shows the inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells, reduction of monocyte differentiation into macrophages, and subsequent plaque formation. Hydroxytyrosol also inhibits ROS production and transcription factors like NF-κB, leading to reduced pro-inflammatory cytokines and plaque development.</p>	<p>Antidiabético</p> <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora los niveles de glucosa, insulina, IRS1 e IRA. • Protege el páncreas de cambios histopatológicos en ratas con diabetes. 	<p>Antimicrobiano</p> <p>In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus agalactiae</i> • Bacterias Gram positivas • <i>Acanthamoeba castellanii</i> Neff • <i>Candida albicans</i> y <i>C. dubliniensis</i> • <i>Campylobacter jejuni</i> <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leishmanicida en ratones infectados con <i>Leishmania donovani</i>. ↓ expresión de enzimas parasitarias productoras de TSH. 
		<p>Osteoprotector</p> <p>In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previene degeneración del cartilago en ratas. • Estimula producción de hialuronato de alto peso molecular en el tejido sinovial. 	

Patentes

<p>Enfermedades cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleuropeína en el tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular y las complicaciones de la hipertensión (2121/MUMNP/2013). • Hidroxitirosol en la prevención de enfermedades relacionadas con el estilo de vida (2016/364469). • Oleaceína en tratamiento y/o prevención de la aterosclerosis (WO/2019/074383). 	<p>Enfermedades del sistema nervioso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxitirosol en tratamiento de la neuroinflamación (2897630). • Oleuropeína para el déficit cognitivo y la disminución de riesgo relacionado con la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas en humanos. (WO/2018/146621) • Oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol, ácido oleanólico en la mejora cognitiva, inmune y ayuda digestiva en pacientes con trastorno del espectro autista (WO/2019/046440). 	<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evita entrada/fusión viral del VIH en célula huésped (2014029614). • Hidroxitirosol en la prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS) causadas por hongos, bacterias o virus (600912). • Extracto de <i>O. europaea</i> en tratamiento de síntomas asociados con VHS (virus de Herpes simplex), VPH (virus de papiloma humano) y otras infecciones víricas (2016/21006257). 
<p>Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleuropeína no glicosilada en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y patologías asociadas con fenómenos de agregación de proteínas (2475212). • Oleuropeína, hidroxitirosol y ácido oleanólico para el tratamiento y reducción de síntomas y/o prevención de la diabetes tipo 2 (20150224161). 	<p>Cáncer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxitirosol y oleuropeína en la prevención del estrés oxidativo y de la disfunción inducida por la quimioterapia. Mejora la viabilidad de las células no malignas (20170224633). • Hidroxitirosol en la prevención o tratamiento del cáncer de próstata, de mama o del cuello uterino (WO/2016/046347). 	<p>Trastornos de la piel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleuropeína en cicatrización de heridas y úlceras en ancianos y/o diabéticos (2613950). • Oleuropeína para la reducción de la velocidad de aparición de los signos de envejecimiento de la piel (9925229). • Oleuropeína para la pérdida de pelo y/o rejuvenecimiento de la piel, pelo e uñas y en alopecia multifactorial (WO/2019/028214). 
<p>Obesidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleuropeína, hidroxitirosol y ácido oleanólico modulan la adipogénesis (2014029614). • Oleuropeína y hidroxitirosol impiden la acumulación de grasa en los adipositos (10201801521Q). • Oleuropeína, verbascósido, luteolina, rutina y hidroxitirosol normalizan del metabolismo y el gasto de energía (2018/0042287). 	<p>Enfermedades inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxitirosol se emplean contra la osteoartritis, artritis reumatoide, aterosclerosis, osteoporosis (20140162976). • Hidroxitirosol contra enfermedades inflamatorias o trastornos mediados por ROS (WO/2015/006651). 	<p>Problemas vasculares y circulatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oleuropeína retarda la formación de varices y previene hemorroides (2274721). • Oleuropeína induce de angiogénesis y vasculogénesis (WO/2010/070183). 

Conclusiones

La hoja de olivo y sus principios activos muestran actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena, cardioprotectora, antidiabética, neuroprotectora, antibacteriana, antifúngica, antiparasitaria y condroprotectora lo que permite incluirla en numerosas patentes para tratar y/o prevenir diversas enfermedades.

Bibliografía

1. Mota AH. A Review of Medicinal Plants Used in Therapy of Cardiovascular Diseases. Int J Pharmacognosy and Phytochem Res. 2016; 8(4): 572-591.
2. Paiva-Martins F, Barbosa S, Silva M, Monteiro D, Pinheiro V, Mourão J et al. The effect of olive leaf supplementation on the constituents of blood and oxidative stability of red blood cells. J Funct Foods. 2014;9:271-279.
3. Green P. A Revision of Olea L. (Oleaceae). Kew Bull. 2002;57(1):91.
4. Tsimidou MZ, Papoti VT. Bioactive Ingredients in Olive Leaves. In Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention; Preedy, V. R., Watson, R. R., Eds.; Elsevier: London, 2010; pp 349-355.