Oleocantal del Aceite de Oliva Virgen Extra y sus efectos en procesos neurodegenerativos

PAULA I. GONZÁLEZ PÉREZ

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

TRABAJO FINAL DE GRADO (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

ENERO 2020

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

Investigación sobre compuestos activos de los alimentos y su efecto en la salud

Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons

ÍNDICE

Resumen 3

Palabras clave 3

Abstract 3

Key Words 3

1. Introducción 4

2. Objetivos 5

3. Materiales y métodos 6

3.1. Integración de las áreas de estudio 6

3.2. Revisión Bibliográfica 6

4. Estado actual de los conocimientos 7

4.1. Dieta Mediterránea 7

4.2. Aceite de Oliva 9

4.2.1. Calidad y tipos de aceite de oliva 9

4.2.2. Aceite de oliva virgen extra 10

4.3. Oleocantal 13

4.3.1. Estructura química y características 13

4.3.2. Biodisponibilidad 15

4.3.3. Actividad biológica 16

4.3.4. Propiedades terapéuticas 18

5. Discusión 20

5.1. Neuro-inflamación y OC 21

5.2. OC en la EA 23

5.2.1. ¿Qué sabemos de la EA? 23

5.2.2. Diferencias entre modelos de investigación en animales y humanos sobre EA 26

5.2.3. Efectos del OC en la EA 27

5.3. La DM como estrategia de prevención neurodegenerativa 30

5.3.1. La importancia del sabor 31

5.3.2. El OC: molécula de interés comercial 32

6. Conclusiones 33

7. Bibliografía 35

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Oleocantal

Aceite de Oliva Virgen Extra

Neuro-Inflamación

Enfermedad de Alzheimer

Dieta Mediterránea

El envejecimiento progresivo de la población mundial se asocia con un aumento en la incidencia de patologías relacionadas con la edad, como procesos inflamatorios y neurodegenerativos, de los cuales la demencia como enfermedad de Alzheimer (EA) tiene mayor prevalencia. El estilo de vida y los hábitos dietéticos se consideran factores de riesgo que condicionan su aparición. Existe evidencias de que la adherencia a la dieta mediterránea (DM) reduciría la incidencia de las patologías cognitivas relacionadas con el envejecimiento. En particular, se ha destacado que la ingesta de aceite de oliva virgen extra (AOVE) y su contenido en polifenoles serían responsables de dichos efectos beneficiosos. De estos compuestos, la investigación actual sugiere que el Oleocantal (OC) sería efectivo frente a la neurodegeneración, y especialmente la EA. Aunque parte de su actividad biológica y de los mecanismos de acción implicados están aún por determinar, se considera que su efecto neuro-protector se debería a su potente capacidad antiinflamatoria. Dentro del marco de DM y el consumo de AOVE, el OC ayudaría a prevenir la neuro-degeneración, mejorar sus síntomas y frenar su progresión. En el presente trabajo de revisión bibliográfica se examina la evidencia científica actualizada que respaldaría dicha hipótesis.

ABSTRACT

KEY WORDS

Oleocanthal

Extra Virgin Olive Oil

Neuro-Inflammation

Alzheimer´s Disease

Mediterranean Diet

The progressive aging of the world population is associated with an increase in the incidence of age-related pathologies, such as inflammatory and neurodegenerative processes, of which dementia as Alzheimer's disease (AD) has a higher prevalence. Lifestyle and dietary habits are considered risk factors that condition their appearance. There is evidence that adherence to the Mediterranean diet (DM) would reduce the incidence of cognitive pathologies related to aging. Specially, it has been noted that the intake of extra virgin olive oil (EVOO) and its content in specific polyphenols, are responsible for such beneficial effects. Of these compounds, current research specifically that Oleocantal (OC) would be effective against neurodegeneration, and especially AD. Although part of its biological activity and the mechanisms of action involved are still to be determined, its neuro-protective effects will be due on its anti-inflammatory power. Within the framework of DM and the consumption of EVOO, OC will help to prevent neurodegeneration, improve its symptoms and slow its progression. In the present work of literature research, the updated scientific evidence that would support this hypothesis will be examined.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente debido al aumento progresivo de la esperanza de vida humana, se plantean nuevos retos sociales, sanitarios y económicos por el envejecimiento de la población (1). En España, el envejecimiento intrínseco de la población y los cambios en el estilo de vida, como el aumento del sedentarismo y el abandono de la dieta mediterránea (DM) hacia una dieta occidental (WD, del inglés *Western-Diet*), favorecen la incidencia de morbilidad y mortalidad de la población. Esto provoca un aumento de patologías crónicas y degenerativas asociadas con la edad, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, diabetes, degeneración articular, obesidad y enfermedades neurodegenerativas (2). Estas enfermedades crónicas tienen en común una etiopatogenia de componente inflamatorio y oxidativo, para las que en varias de ellas únicamente existen tratamientos paliativos de su sintomatología (3).

Dentro de las patologías neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia mundial con un 60-70% de prevalencia. Actualmente, la mayoría de las líneas de investigación continúan enfocándose en la búsqueda de fármacos y compuestos activos que retrasen el inicio y la progresión de la enfermedad una vez se instaura (4). Pero todavía no existe un tratamiento eficaz para luchar contra la EA. Se sabe que factores modulables, como el estilo de vida y especialmente la dieta, condicionan de forma significativa el riesgo de desarrollar demencia y patologías neuro-degenerativas (5). Por tanto, se plantea que la prevención mediante la prescripción de buenos hábitos y dieta saludable, podría ser una buena estrategia dietético-funcional para la prevención de EA en la población.

En este sentido, aunque existen limitaciones al respecto, estudios observacionales de larga duración en humanos como el ensayo PREDIMED (6,7) y varios meta-análisis (8),(9), han determinado que la DM y el consumo de Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) como grasa principal de la dieta, se asocian positivamente con efectos preventivos contra la incidencia de cáncer, degeneración macular, enfermedades metabólicas, patologías cardiovasculares, síndromes de demencia y patologías neuro-degenerativas (*Figura 1*) (3). Según el estudio PREDIMED, la DM con ingesta significativa de AOVE podría disminuir también las concentraciones en plasma de las citoquinas proinflamatorias (10).

Los efectos positivos para la salud del AOVE están asociados a su riqueza en polifenoles, los cuales poseen una actividad biológica singular que no encontramos en otras fuentes vegetales (11). Hasta la fecha diferentes compuestos han sido identificados y estudiados, como los alcoholes fenólicos Tirosol e Hidroxitirosol, metabolitos de la Oleuropeína, de efecto antioxidante (12). Diversos estudios en humanos demuestran su actividad frente al estrés oxidativo y la inflamación (11).

Las últimas investigaciones señalarían al secoiridoide Oleocantal (OC), constituyente mayoritario de la fracción fenólica del AOVE, como principal molécula bioactiva contra enfermedades crónicas degenerativas, debido a su potente actividad antiinflamatoria (3). Respecto a otros polifenoles, el OC destacaría por su actividad neuro-protectora, especialmente en la EA. Se han realizados ensayos con resultados prometedores sobre su actividad biológica y posibles efectos terapéuticos “in vitro” (13), e “in vivo” (14), tanto en cultivos celulares animales (15), como humanos (16). A pesar de la

investigación realizada hasta el momento, todavía faltan por definir mecanismos moleculares y sus efectos fisiológicos, así como evaluar su seguridad y eficacia. Por tanto, y a pesar del interés tanto de la comunidad científica como de la investigación promovida por la industria, todavía no se han podido validar alegaciones de salud sobre el OC, por la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA).

Ante la abrumadora progresión de las enfermedades neurodegenerativas en la población, y a falta de un tratamiento farmacológico terapéutico eficaz (no sólo sintomático), la necesidad de buscar nuevas estrategias y mejorar la prevención para las patologías neurodegenerativas continúa siendo indispensable.

Actualmente la investigación más reciente en AOVE se centra en descubrir nuevas moléculas activas, definir sus procesos biológicos y descubrir dianas de acción molecular, donde estos compuestos bioactivos resultarían beneficiosos para todo tipo de patologías crónicas, incluida la EA (17).

Es posible que, en un futuro no muy lejano, gracias a la investigación científica basada en la evidencia y el desarrollo de ensayos clínicos correctamente diseñados, se pueda desarrollar un abordaje dietético-funcional con DM para estas patologías. Así como se pueda recomendar una ingesta significativa de OC del AOVE, para la prevención e implicación en el tratamiento de la neuro-degeneración y la EA.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica consiste en proporcionar una visión actual que profundice en los efectos del AOVE, y especialmente del OC, en la neurodegeneración. En este marco, cabe señalar como objetivos específicos los siguientes puntos:

- Presentar la evidencia sobre la DM y el consumo de AOVE rico en polifenoles, como una estrategia dietética preventiva y beneficiosa para enfermedades crónicas y neurodegenerativas.

- Describir el OC como molécula activa, su matriz alimentaria, propiedades moleculares y actividad biológica.

- Establecer la relación entre neurodegeneración y los efectos del OC sobre la inflamación aguda y crónica, sobre todo en neuroinflamación, y la patogenia específica de la EA.

- Plantear una posible aproximación dietética con DM y AOVE enriquecido en OC, para la prevención de los procesos neurodegenerativos, sobre todo de la EA.

Finalmente, se establecerán las conclusiones principales a partir de la información bibliográfica revisada.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. INTEGRACIÓN DE LAS ÁREAS DE ESTUDIO

Se han realizado búsquedas sobre diferentes campos de estudio, que forman parte del Grado de Nutrición Humana y Dietética. En primer lugar, se han integrado tanto conceptos de Salud Pública, como de Nutrición y Dietoterapia para revisar la evidencia sobre los efectos beneficiosos de la DM y el AOVE como estrategia de prevención no farmacológica para la población. También incluye aspectos propios de Bromatología y Tecnología de los Alimentos, para contextualizar al OC como compuesto en la matriz alimentaria del AOVE, así como de Química para definir sus características moleculares. Finalmente, pero no menos importante, desde la Fisiología y Bioquímica, para encontrar en la evidencia de los estudios experimentales. Se ha incidido en la relación entre los efectos fisiológicos y fisiopatológicos del OC, con los mecanismos moleculares y procesos metabólicos que tienen lugar en los procesos neurodegenerativos.

En base a dicha información, en este trabajo se discute el conjunto de evidencias disponibles sobre el papel de OC en la prevención de patologías neurodegenerativas mediante una aproximación dietética funcional a través de la DM y el consumo de AOVE rico en polifenoles.

3.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en inglés, en torno a 3 términos clave: “Mediterranean Diet”, “AOVE polyphenols” y “Oleocanthal”, por sí solos o combinados junto a otros términos, como “Alzheimer”, “Neurodegenerative Diseases”, “Prevention”, “Experimental studies”, “Neuroinflammation”, “Human studies”, “Systematic review” y “Meta-analysis”. Se revisaron estos conceptos en el motor de búsqueda académica Google Scholar, en la red científica Researchgate, en el repositorio SciELO y en diferentes bases de datos multidisciplinarias, como PubMed, NCBI y Scopus. También se consultaron en revistas científicas gracias al Cercabib del CRAI Torribera.

Primero, se centró la búsqueda de artículos referentes al OC relacionado con las enfermedades crónicas neurodegenerativas más frecuentes (EA, Parkinson y otras formas de demencia). Según los resultados, hay mayor número de estudios sobre OC y la EA como patología específica que sobre cualquier otra. Del mismo modo, se encontraron numerosas publicaciones sobre el OC y su actividad antiinflamatoria en relación con neurodegeneración y otros procesos crónicos. Por todo ello, el presente trabajo se enfocó en revisar la relación de los efectos del OC en esas dos áreas.

El criterio de inclusión priorizó artículos de revisión y ensayos clínicos relevantes, en materia de DM y AOVE con una antigüedad máxima de 10 años, y en cuanto a estudios sobre OC hasta un máximo de 5 años. A ello hay que sumar libros de texto (18), contenido de webs oficiales de referencia como la EFSA (19) y OMS (20), patentes (21,22) y sumarios de congresos científicos (23), que fueron consultados por la calidad de información que aportarían al trabajo de revisión, independientemente de su fecha

de publicación. En total, para realizar esta labor se han revisado 74 referencias bibliográficas.

4. Estado actual de los conocimientos

4.1. Dieta Mediterránea

El término DM define un patrón dietético caracterizado por una alta ingesta de verduras, cereales integrales, fruta, legumbres, pescados y mariscos, moderada ingesta de lácteos y baja ingesta de carne, junto con el consumo diario de aceite de oliva y eventualmente de alcohol, preferentemente vino tinto (9). Tradicionalmente la DM también incluye técnicas y métodos culinarios característicos (guisos, baja temperatura, sofritos), snacks reducidos y ayuno intermitente (24). Entre otras variables, la DM se define por una alta ingesta de polifenoles (flavonoides, liganos, carotenoides, etc.) del aceite de oliva como grasa monoinsaturada principal, así como de ácidos grasos poliinsaturados del pescado, antioxidantes, vitaminas y minerales de la fruta, vegetales y vino (25).

Los efectos sobre la salud de la DM han sido ampliamente investigados en numerosos estudios, (26) observándose que la adhesión a la DM reduce la incidencia de enfermedades crónicas, degenerativas, neuro-degenerativas e inflamatorias, además de promover una mayor esperanza de vida (23).

Estudios observacionales de larga duración en humanos, como el ensayo controlado multicéntrico y aleatorizado PREDIMED (6,7) junto con otros estudios de meta-análisis (8),(9), sugieren una fuerte relación entre la ingesta de AOVE como principal grasa de la dieta y los efectos beneficiosos observados. Se ha relacionado su efecto sobre múltiples patologías crónicas, el riesgo de incidencia del deterioro y disfunción cognitiva, y la progresión hacia demencia y EA (27). La evidencia acumulada demuestra la existencia de relación causal entre los efectos beneficiosos del conjunto de polifenoles del AOVE y de la DM frente a patologías cardiovasculares y plasmáticas, cáncer, inflamación, neurodegeneración, desórdenes metabólicos y estrés oxidativo (*figura1.*) (28), (25).

En la investigación sobre la influencia de la dieta del individuo y el riesgo de aparición de la EA, se han revisado diversos tipos de patrones dietéticos. Incluyendo la dieta DASH, dieta occidental *"Western diet"* (WD), dieta japonesa y DM (29), así como posibles combinaciones tipo dieta MIND (híbrido de la dieta DASH y DM) (30). De estos estudios se habría identificado únicamente a la WD como patrón no recomendable, en tanto que resultarían beneficiosos todos los demás en determinados aspectos y relativo grado de evidencia (29).

Los posibles mecanismos por los que la DM previene el riesgo de demencia y EA, al igual que otras patologías crónicas, serían debidos principalmente al efecto antiinflamatorio, antioxidante y los efectos en el microbioma. Dichos efectos ayudarían a regular otros elementos que influyen en el riesgo de la EA, como son la disminución de riesgo vascular, la reducción del índice glucémico, y la ingesta significativa de fibra

dietética, omega-3, polifenoles, y determinados aminoácidos, entre otros componentes (24).

Dada la dificultad para determinar relaciones causa-efecto de la ingesta de determinados nutrientes y su impacto en la salud, la mayoría de los estudios se han centrado en relacionar los efectos sinérgicos entre los componentes nutricionales de un patrón dietético generalizado (27). Por tanto, el único alimento que se ha establecido como marcador constante de la DM ha sido el aceite de oliva.

Las propiedades protectoras de la DM serían causadas principalmente por la combinación de la ingesta de grasas monoinsaturadas y los polifenoles del aceite de oliva, complementado con el efecto de los demás componentes de la dieta, como los ácidos poliinsaturados del pescado, los antioxidantes de las frutas, vegetales, micronutrientes, etc., que contribuyen a la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, siendo factores clave en el desarrollo de la pérdida cognitiva con la edad, su progresión hasta la demencia y EA (27).

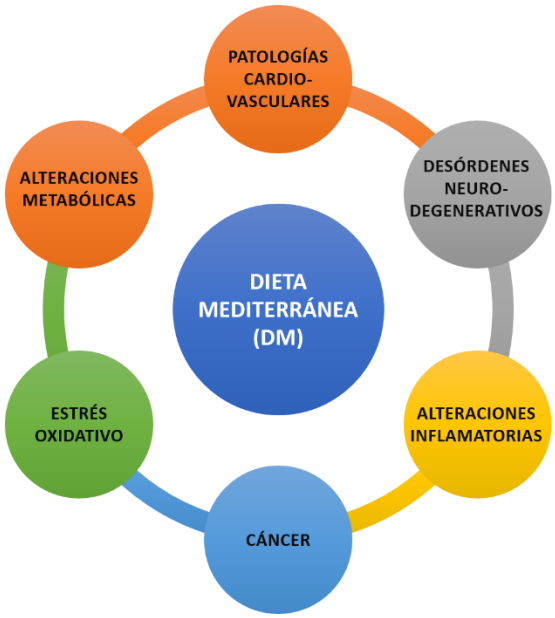


Figura 1. Beneficios de la DM sobre patologías crónicas y degenerativas. Adaptado de (25)

La evidencia basada en estudios observacionales y meta-análisis sugieren que la DM favorece un menor deterioro cognitivo, reduciría el riesgo de demencia (sobre todo en la EA) y disminuiría la posibilidad de desarrollar una moderada discapacidad cognitiva en el futuro (27),(26).

4.2. ACEITE DE OLIVA

La composición del AO incluye mayoritariamente ácidos grasos, cuyo porcentaje más representativo lo ocupan los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) entre un 55%-83%, seguido de los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) con un 4%-20% y finalmente por ácidos grasos saturados (AGS) de un 8%-14%. (12)

Anteriormente se creía que las propiedades saludables del AO eran sólo atribuibles a su alto contenido ácidos grasos monoinsaturados, pero se ha comprobado que esto no es así. Se ha constatado que las cualidades del AO como alimento saludable están directamente relacionadas con su riqueza en polifenoles (12). Estos estudios encontraron que es posible que existan unos factores dietéticos más relevantes que otros, en cuanto a la modificación del riesgo (27), como en el PREDIMED-NAVARRA (7) que relacionó un fuerte efecto positivo entre asociación de DM+AOVE frente a DM+Nueces.

El contenido de polifenoles totales (PFT), y por tanto de OC, en el AO, viene condicionado por varios factores según el tratamiento y características de la matriz alimentaria: área de la zona geográfica de procedencia del olivar, la variedad de oliva, métodos de cultivo, maduración y cosecha de las olivas, proceso tecnológico para la obtención del aceite, y finalmente, condiciones de almacenamiento y conservación (31),(18).

4.2.1. CALIDAD Y TIPOS DE ACEITE DE OLIVA

La calidad del aceite de oliva depende tanto del grado de acidez (proveniente de la desnaturalización de los ácidos grasos libres del triacilglicerol) como del contenido de polifenoles. Los AOV y AOVE se producen por primera (AOVE) o segunda (AOV) presión y centrifugación de los frutos, y son los que tiene un contenido en PFT significativo. El AOVE es el de más calidad y riqueza en polifenoles con diferencia, al obtenerse por presión en frío por primera vez y sólo mediante procesos mecánicos: lavado, decantado, centrifugado y filtrado (sin disolventes orgánicos) (32).

En la *Figura 2* se muestra un esquema del procesado tecnológico al que se somete la oliva tras la cosecha, para la obtención de los distintos tipos de aceite aptos para consumo, y su relación con la riqueza en compuesto fenólicos. Sólo los AOVE (150-400mg/kg de PFT) serán puros y de obtención exclusiva mecánica, mientras que los AO comunes (10-100mg/kg de PFT) serán resultado de mezclas de AOVE con AO refinado (no apto para el consumo, 0-5mg/kg de PFT). La pasta de orujo sobrante de todo el proceso dará el aceite de orujo, el de menor calidad en contenido de PFT (<10-30mg/kg). En concreto, se ha relacionado una menor incidencia en el deterioro cognitivo y neuronal con la ingesta de AOV y AOVE ricos en PFT (33),(34).

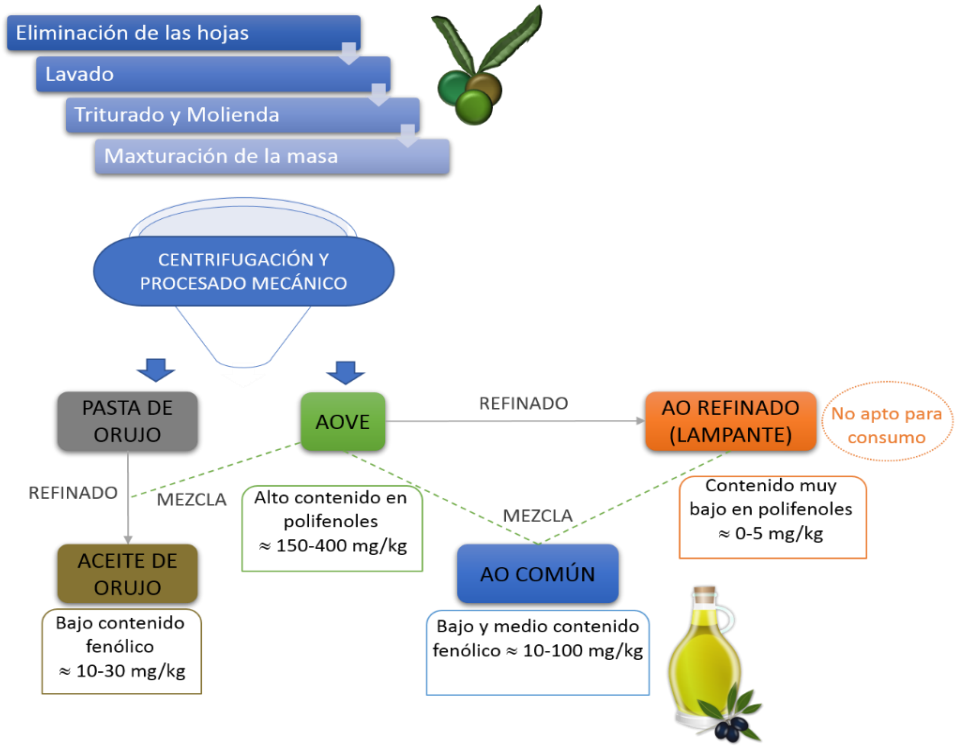


Figura 2. Obtención tecnológica del AO y su contenido estimado de PFT en los distintos tipos de aceite de oliva. Adaptado de (32)

Tal como se detalla en la *figura 2*, el mayor contenido de polifenoles se encuentra en el AOVE, y por ello la mayoría de estudios sobre los compuestos fenólicos se basan en muestras de AOVE (35).

4.2.2. ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA

El efecto neuro-protector de los polifenoles del AOVE se produce por su variedad de efectos biológicos, incluyendo actividad antiinflamatoria, antioxidante y quimioterapéutica entre otros (36). Estos PFT representan normalmente del 1% al 2% del total del peso del aceite, y son los compuestos que otorgan las características organolépticas de picor, pungencia, astringencia y amargor (12). Entre ellos, encontramos una fracción insaponificables (tocoferol, esteroles, pigmentos y triterpenos) y una fracción soluble (compuestos fenólicos).

El AOVE presenta una gran resistencia a la oxidación, dada su composición de AG mono y polinsaturados, y a su fracción minoritaria (tocoferoles, polifenoles y clorofilas, etc.), donde el grupo de los polifenoles tendrían el protagonismo por capacidad antioxidante (17). En el AOVE se ha encontrado una relación directa entre el contenido de polifenoles y la estabilidad oxidativa del aceite. A nivel tecnológico, estos compuestos fenólicos resultan vitales para proteger el aceite de oliva de la oxidación producida durante su almacenamiento y evitan el enranciamiento del aceite (37).

Los compuestos fenólicos se diferencian básicamente por el número de anillos y aromaticidad, así como por los diferente radicales. Todos se caracterizan por tener un anillo aromático, con uno o más grupos hidroxilo (-OH) unidos. Estructuralmente,

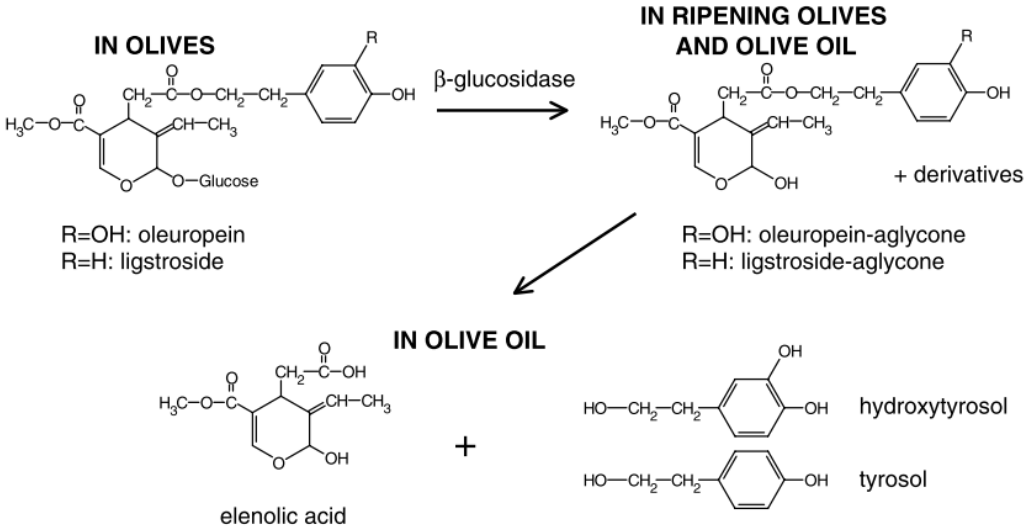
pueden variar desde simples compuestos y ácidos fenólicos hasta moléculas de alto peso molecular y complejidad (17). Forman una mezcla heterogénea de compuestos, que se pueden clasificar según: ácidos fenólicos, alcoholes fenólicos, secoiridoides, flavonoides y lignanos, tal y como se refleja en la *Tabla 1.*

Tabla 1. Clasificación de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen extra (AOVE). Adaptación de (12)

Polifenoles	Características	Compuestos fenólicos
Ácidos fenólicos	Estructura C6-C1 en ácidos benzoicos, y C6-C3 por derivados ácidos cinámicos.	Ácido cafeico, ácido siríngico, ácido gálico, vainíllico, ácido sinápico ácido p-hidroxibenzoico, ácido protocateuico.
Alcoholes fenólicos	Presenta grupo Hidroxilo unido a grupo de carbono aromático.	Hidroxitirosol y tirosol.
Secoiridoides	Formado por ácido elenólico y derivados.	Dimetiloleuropeina, oleouropein aglicona, ligstrosidos de aglicona (oleocantal y otros), nuzenida.
Flavonoides	Se distinguen los flavanoles y flavonas. Presencia de 2 anillos bencenos unidos por cadena lineal de 3 carbonos, pueden ser glicosilados.	(+)-taxifolina, rutina, apeigenina, luteolina, luteolin-7-glucósido, glicósidos de delfinina.
Lignanos	Basada en condensación aromática de aldehídos.	Hidroxipinoresinol, pirosenol (P), 1-acetoxipinoresinol.

En este trabajo de revisión sólo se evaluará en profundidad el OC, que junto a la oleuropeína (OLE) pertenece al grupo de los secoiridoides, aunque también se relacionará en algunos aspectos con el grupo de los alcoholes fenólicos (tyrosol e hidroxitirosol).

En el fruto de la oliva está presente la oleuropeína y el ligstrosido (*Esquema 1*). Luego, por efecto de la maduración y acción de las beta-glucosidasas, se producen las agliconas de secoiridoides. Los secoiridoides se forman por la union de ácido elenólico con hidroxitirosol (HT) y tirosol (Tyr); donde la unión de ácido elenólico-glucosa, con HT forma oleuropeina aglicona, y la unión con Tyr forma el ligstrosido aglicona. Pueden ser hidrolizados nuevamente, en el proceso de obtención del aceite de oliva y en la digestión, dando de nuevo ácido elenólico y los compuestos en forma libre de HT y Tyr. Finalmente, se unen el deacetoxiácido elenólico con HT y Tyr, donde pueden formar ésteres que formen oleocantal (del Tyr) y oleacina (del HT) (16).



Esquema 1. Estructura de los principales compuestos fenólicos del aceite de oliva, y la conversión en agliconas durante la maduración y la hidrólisis de agliconas a tirosol e hidroxitirosol. Extraído de (38)

Todos estos compuestos (OLE, OC, Tyr y HT) constituyen el 90% de los PFT del AOVE (16), tal como se observa en la *Figura 3*, que proporciona una estimación de dicha composición.

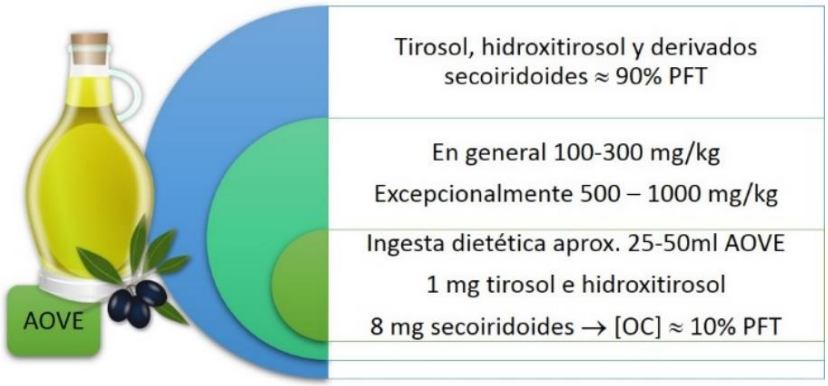


Figura 3. Aproximación del contenido de PFT y OC del AOVE (11), (3)

Los alcoholes fenólicos inicialmente se encuentran en concentraciones bajas, pero su contenido aumenta durante el almacenamiento del AO (39), debido a la hidrólisis de productos como oleuropeina y oleocantal, que son relativamente abundantes en el aceite (17). Las concentraciones de secoiridoides y lignanos son sensiblemente variables según los métodos de cultivo, variedad de oliva y origen geográfico de los olivos (18).

4.3. OLEOCANTAL

Descubierto por casualidad en 1992 (40), su estructura química fue descrita por Montedoro *et al*. en 1993, como una forma dialdehídica (-) deacetoxi-listrósido aglicona (3). A nivel botánico el OC es un fitoquímico de tipo secoiridoide, producto del metabolito secundario del olivo (*Olea europaea L.*), que actua como molécula protectora y funcional para hacer frente a situaciones estresante de la planta, como son sequías, parásitos, infecciones, etc. Posteriormente se logró relacionar con la sensación de pungencia y picor de algunos AOVE en la cavidad posterior orofaríngea 2003 (41). Sin embargo, no fue hasta 2005 que Beaucheamp *et al*. le dieron el nombre de "*oleocanthal*" (*Oleo-* por el aceite de oliva, *-can-*por la sensación de picor y *-thal* por contener grupos aldehído) (11). Además, propusieron que los componentes amargos del AOVE como el OC podrían tener una actividad farmacológica similar a la de ciertos AINES como el ibuprofeno, al relacionar la sensación pungente con esta capacidad antiinflamatoria.

Fue entonces cuando se descubrió la actividad biológica del OC como anti-COX (42), y también en ese mismo año Smith y Beaucheamp *et al*. desarrollaron su síntesis en laboratorio en 2005 (43), aunque todavía resulta más rentable la extracción y purificación del AOVE para obtenerlo. Sin embargo, a la vista de los resultados de las investigaciones y su posible uso como compuesto bioactivo (44), en 2006 se patentó la técnica de purificación del enantiómero (-)-OC (CA2607977) (3). Posteriormente, se han registrado y ampliando nuevas patentes, como la de uso y aplicación del OC como compuesto irritativo aislado para futuras aplicaciones estructurales y funcionales en diversos ámbitos (como nutracéutico, aditivo, alimento y cosmético) (45).

La concentración de OC en el AOVE puede presentar grandes variaciones, oscilando desde 0,2 mg/kg hasta 498 mg/kg (3). Se han reportado una disminución en la concentración de OC (15-37%) en el AOVE a medida que pasa el tiempo de almacenamiento y según las condiciones del ambiente (46).

4.3.1. ESTRUCTURA QUÍMICA Y CARACTERÍSTICAS

Según la base de datos ChEBI, del Instituro Europeo de BioInformática, el OC se define como un éster carboxílico etílico (2-p-hidroxifenil), derivado del ácido (3S)-4-formil-3-(2-oxoetil)hexa-4-enoico (47). De forma más simplificada, se podría denominar como un ester derivado del ácido elenoico y el Tyr, en su forma dialdehídica como Descarboximetil ligustrosido aglicona (p-HPAE-EDA).

En la *Figura 4* se visualiza una representació de su estructura química en 2D y 3D.

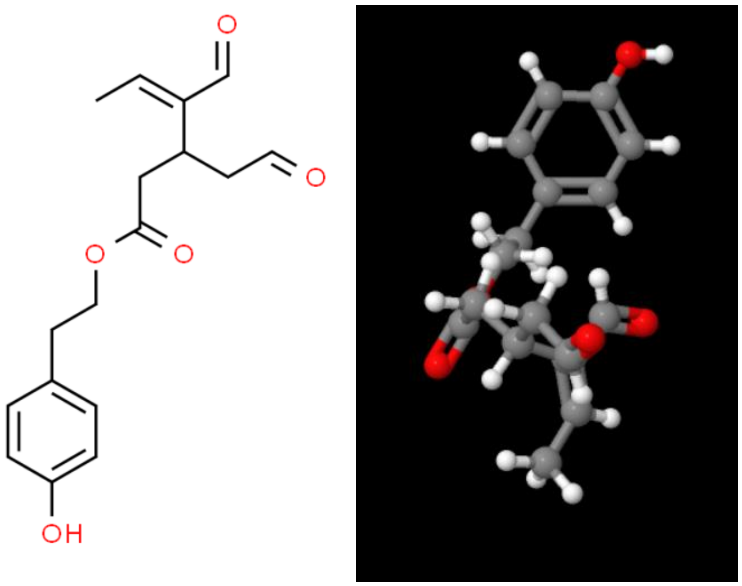


Figura 4. Estructura química del OC. En rojo se señalan los grupos reactivos con presencia de oxígeno. Extraído de (48)

El OC tiene múltiples sinónimos, si bien las referencias más comunes en revisiones sistemáticas suelen referirse a la denominación como "Oleocantal" (*Oleocanthal,* en inglés), o como *deacetoxy-oleuropein aglycone*. Con ello, se puede hacer una búsqueda en diversas bases de datos en inglés, como el PubCHem (49). Es un compuesto de carga formal neutra, y estructuralmente consta de un único enlace covalente con 10 enlaces rotativos. Se representa con la fórmula molecular C17H20O5, tiene un peso molecular 304,34g/mol, y se caracteriza por la existencia en su molécula de 1 donador y 5 aceptores de enlace de hidrógeno (47).

En cuanto la estructura química del OC, se ha planteado la relación entre sus efectos fisiológicos según su conformación y estructura molecular (50) mediante estudios de relación estructura-actividad (SAR, por sus siglas en inglés, *"structure-activity-relationship"*), que relacionan la estructura química con la actividad, y permiten explorar modificaciones en la estructura original y evaluar el impacto de dichos cambios sobre la actividad biológica (17).

Se necesitarían más estudios SAR sobre el OC, ya que no todavía no está del todo definida la relación entre su actividad biológica y estructura molecular. Así, es difícil establecer con exactitud la relación causal entre las diferentes partes estructurales de un compuesto con su actividad biológica y los efectos sobre la salud. Sin embargo, para la actividad antioxidante, el mayor potencial lo tendrán estructuras con un grupo *o*-difenólico, mayor grado de hidroxilación y capacidad de donante de hidrógeno. Asimismo, la función anti-radicalaria variará según dónde se sitúe en la molécula el grupo hidroxilo. (17). En este aspecto, la capacidad antioxidante del OC sería algo menor en comparación con la del Tyr y el HT(17).

4.3.2. BIODISPONIBILIDAD

Tanto en ensayos con animales como en humanos, los polifenoles del AOVE parecen tener buena biodisponibilidad (*Figura 5*) (31). Tras la ingesta oral, parte de las agliconas de secoriridoides pueden hidrolizarse por acción del ácido estomacal, liberando alcoholes fenólicos. Un estudio *in vivo* reflejó un porcentaje molar de absorción superior a la mitad de la ingesta de PFT del AOVE en humanos (36). En general, los polifenoles del AOVE son absorbidos en el intestino delgado a través de la barrera epitelial, después pasan al hígado donde suceden diversas reacciones de conjugación, para finalmente llegar al plasma sistémico en su forma conjugada y entrar en los tejidos (3). Los polifenoles o metabolitos que alcanzan el intestino grueso son rápidamente degradados por la microbiota colónica, que participaría también en la transformación de estas moléculas (3). Todavía falta información acerca de las concentraciones en plasma que pueden alcanzar los polifenoles del AOVE, y la mayoría de los estudios sobre biodisponibilidad se centran en investigar su excreción por la orina (3).

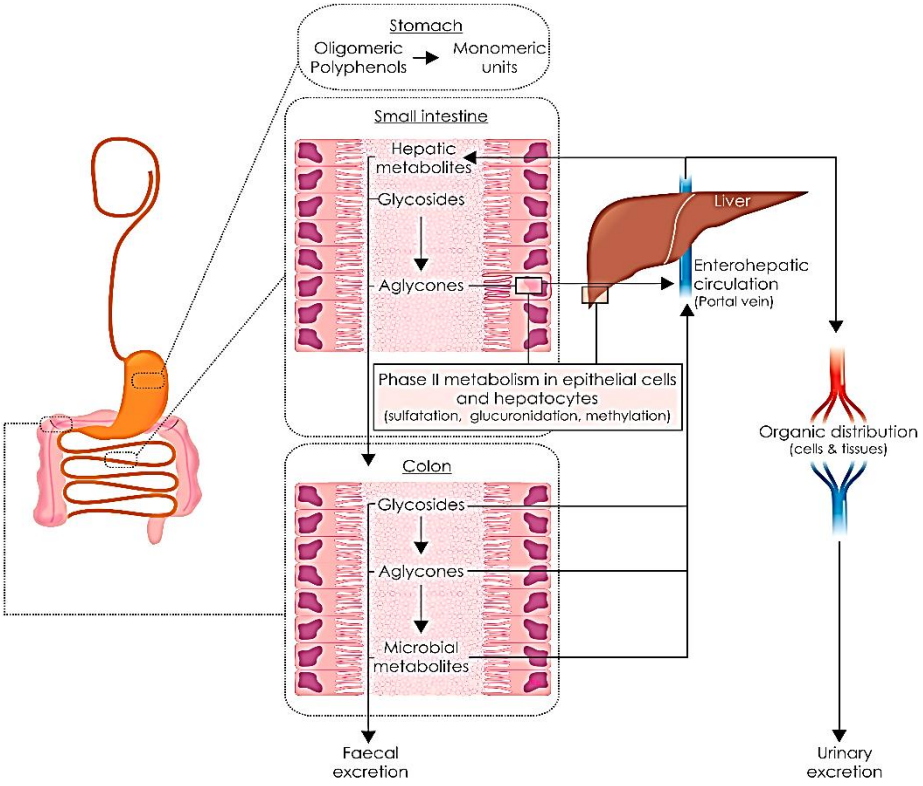


Figura 5. Biodisponibilidad de los polifenoles en el organismo humano. Extraído de (16)

Referente al OC, sólo existe un único estudio, por *García-Villalba et al*. (2010), centrado en su biodisponibilidad en humanos (18), por lo que la información sigue siendo limitada. Se han encontrado metabolitos de secoridoides tanto en plasma como en orina (3). A través de simulaciones experimentales del entorno gástrico, se ha constatado que sería estable a 37˚C durante 4h, y que hasta la mitad del OC contenido en el AOVE difundiría a la fase acuosa desde la fase lipídica (11).

A través del metabolismo vía fase I se metaboliza la mayoría del OC por medio de reacciones de hidratación, hidrogenación e hidroxilación. Una fracción de los metabolitos hidrogenados del OC pasarían a la fase II del metabolismo por medio de reacciones de glucuronización. Se excretaría por orina pasadas entre 2 y 6 horas después de la ingesta de AOVE (11).

En cuanto a su posible toxicidad, estudios preliminares *in vivo* e *in vitro* no sugieren una cantidad nociva del OC proveniente de la dieta (AOVE); faltaría estudiar su seguridad como compuesto aislado en humanos. Por el momento, sólo se puede aproximar por lo que ya se conoce acerca de otros polifenoles, pero es necesaria más investigación sobre el tema (16).

Actualmente no se ha podido esclarecer el mecanismo exacto, pero existe evidencia de que los polifenoles del AOVE pueden llegar a los tejidos por el flujo sanguíneo, concretamente aquellos donde son metabolizados, y que también podrían penetrar la barrera hemato-encefálica (BBB, del inglés, *Blood-Brain-Barrier*), aunque en menor cantidad que otros órganos (3). Todavía no existen estudios que hayan demostrado (*in vivo*, en humanos) el mecanismo exacto por el cual el OC atravesaría la BBB (28). En este contexto, sin embargo, hay evidencia de que el OC sería capaz de penetrar la BBB y mediar en el proceso de aclaramiento del agregado amiloide Aβ en las neuronas a través de la vía soluble del eflujo Aβ, gracias a su naturaleza lipofílica (51).

Actualmente, se están desarrollando diferentes estrategias de encapsulación (ciclo y maltodextrinas, nanopartículas de albúmina humana, liposomas y goma arábica, etc.) para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos y prevenir su oxidación hasta llegar a cruzar la BBB, así como medir los resultados del eflujo soluble Aβ a través del tiempo en modelos animales (ratones) (51).

4.3.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Antiinflamatorio

La similitud de las cualidades organolépticas del OC (picor orofaríngeo) con las del fármaco ibuprofeno hicieron pensar a los investigadores que podría asemejarse en su actividad biológica. Esta asociación, en principio intuitiva, fue constatada como cierta tras los estudios *in vitro* realizados por Beuchamp *et al*. en 2005, que reportaron su comportamiento como antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (3). Múltiples estudios han constatado el comportamiento antiinflamatorio del OC, que actúa como un AINE natural, de efecto anti-ciclooxigenasa 1 (COX1) y 2 (COX2), (11). Las ciclooxigenasas son enzimas para la síntesis de las prostaglandinas, y actúan como mediadores proinflamatorios (3). También se ha establecido una conexión entre el uso crónico de AINEs y la disminución de la agregación plaquetaria, reducción de agregación del péptido beta amiloide en la EA y el desarrollo de algunos cánceres (3),(52).

La capacidad antiinflamatoria del OC es muy superior a los demás compuestos fenólicos del AOVE (11). Diversos estudios han demostrado que el OC imita el mecanismo de acción del ibuprofeno, actuando como un inhibidor dosis dependiente de la COX1 y COX2, y superando sus efectos a concentraciones equimolares (18). Además, al contrario que el ibuprofeno, el OC sería efectivo en la inhibición de la lipoxigenasa-5-recombinante en humanos (5-LOX), enzima responsable de la formación

de los leukotrienos proinflamatorios (11). La mayoría de efectos adversos de los AINEs se relacionan con la incapacidad para inhibir 5-LOX, por tanto el OC podría ser mejor candidato a AINE ya que presenta actividad inhibitoria tanto de 5-LOX como de COX1 y COX2 (11). Por otro lado, al igual que el ibuprofeno, el OC transmite una sensación irritante y pungente en la garganta y cavidad orofaríngea. Esta sensación está mediada por la activación del receptor específico transitorio del canal de potencial catiónico subtipo 1 (TRPA1) y del receptor específico transitorio V1 (TRPV1) (11). Su implicación en procesos de inflamación crónica y neurogénica se relacionaría con el efecto antiinflamatorio de acción del OC, en las patologías donde la inflamación crónica esté presente (11).

El uso tópico de aceite enriquecido en OC también ha demostrado tener efecto antiinflamatorio, con la reducción de la inflamación cutánea en el post-tratamiento y recuperación de terapia con láser, así como de la agregación plaquetaria en el proceso cicatricial (28).

A pesar de que todavía faltan estudios que validen de forma general su uso terapéutico como antiinflamatorio en humanos, ya existen productos comerciales y patentes (53), (21) , de productos alimenticios y cosméticos a base de fórmulas enriquecidas en OC (54), a las que se le atribuyen propiedades antiinflamatorias.

Antioxidante y Antimicrobiano

El OC también presentaría actividad antioxidante. Estudios *in vitro* en monocitos humanos demostraron cierta inhibición de la adenina-dinucleótida fostato oxidasa (NOX), y de la reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (11). Otro estudio *in vitro* en células similares a neuronas SH-SY5Y con inducción de estrés oxidativo mediante peróxido de hidrógeno mostró que el OC actúa sobre las proteínas relacionas con el proteasoma, incrementando la expresión de la enzima glucolítica piruvirato kinasa y de la enzima antioxidante peroxidina-1 (28).

Asimismo, se ha reportado una notable actividad antimicrobiana del OC, particularmente sobre *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis, Salmonella enterica*, *Helicobacter pylori, Staphylococcus aureus,* y *Listeria monocytogenes* (28). Diferentes estudios con varias cepas de bacterias infecciosas, han demostrado una mayor eficacia contra bacterias tipo Gram (+) que Gran (-) (11).

4.3.4. PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

Cáncer

A través de la evidencia acumulada, ya se ha constatado que el consumo de AOVE reduce el riesgo de diferentes cánceres (3). Se sabe que la inflamación crónica (sobre todo la activación de COX-2, tanto en animales como en humanos) es un factor que promueve directamente la aparición de líneas celulares cancerosas (ej. en el carcinoma de colon). Dado el potente efecto antiinflamatorio del OC sobre las ciclo-oxigenasas, existen un gran número de estudios sobre diferentes tipos de cánceres y los posibles efectos del OC (3) ,(11).

Recientemente, se han relacionado diferentes dianas moleculares con la acción del OC en células cancerosas de varios tipos (humanos y animales), inhibiendo la migración, invasión y proliferación celular patológica. Estos efectos, han sido identificados (*in vitro*, sobre células humanas), en el carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, varias líneas celulares de melanoma, fibroblastos de pulmón, así como en leucemia, cáncer de pecho, colon y próstata. (3),(11)

Es importante resaltar que el OC ha demostrado ser una molécula bioactiva selectiva en cuanto a citotoxicidad, ya que presenta reducida o nula acción citotóxica en las líneas celulares primarias o no cancerosas (3). Dependiendo del tipo de cáncer, el OC podría no ser citotóxico sino cito-estático. Un estudio sobre las células BJ del retino-blastoma observó hasta 72h de inactivación desde la administración de OC. (11)

Diferentes estudios han mostrado que no son necesarias grandes cantidades de OC para que se presenten efectos terapéuticos. En un estudio sobre leucemia de célula Hl-60, con tan sólo 7.5 µM el OC indujo apoptosis y citotoxicidad, y en altas dosis de 120 µM provocaba directamente la necrosis de las células cancerosas Hl-60. Para su posible futura aplicación en el tratamiento terapéutico del cáncer en humanos, hay que tener en cuenta que la administración de OC podría llevar a conducir resistencia a los fármacos de la quimioterapia. (11) Todavía son necesarios más estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, y sobre todo ensayos clínicos con humanos, para comprobar su seguridad y eficacia como posible quimioterapéutico.

Degeneración articular

En la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR), patologías musculoesqueléticas degenerativas, el OC reduce la expresión de diferentes mediadores proinflamatorios (citoquinas, adipoquinas, quimioquinas y óxido nítrico, NO). El OC disminuiría la inflamación local del cartílago y del tejido sinovial mediante la inhibición de la producción de NO en ambos entornos, y por la disminución de otros elementos mediadores de la cascada inflamatoria (TNF-alfa por LPS, IL-6, IL-8, NOS2, COX-2 LCN2, CCL3)(3). El OC también podría prevenir la progresión de inflamación y degradación del cartílago, por su efecto inhibidor del LPS como mediador inflamatorio, y de las enzimas implicadas en la agregación de los condrocitos primarios humanos (MMP-13 y ADAMTS-5) (28).

Toda esta evidencia, presentaría al OC como un buen candidato para el tratamiento y prevención de la OA y AR. No obstante, se requiere más investigación al respecto para poder diseñar un tratamiento aplicado en humanos.

Neurodegeneración

Los síndromes neurodegenerativos forman un grupo de síndromes cognitivos causados por patologías neurodegenerativas, como la EA, Parkingson, Hungtinton, etc. Estos síndromes los podemos clasificar como deterioro cognitivo leve (MCI, del inglés *Mild Cognitive Impariment*), deterioro cognitivo relacionado con la edad y demencia (23). De este último la EA es la máxima responsable de su incidencia a nivel global con más de 5 millones de personas afectadas (55).

En cuanto a neurodegeneración crónica, las investigaciones sobre neurodegeneración y OC se han enfocado principalmente hacia la EA, debido a los resultados favorables sobre los marcadores de inflamación específica de esta patología (28), obtenidos tanto *in vitro* como *in vivo* (11), la inhibición de la agregación de proteínas amiloides Aβ, neurotoxicidad y la mejora de la función sináptica (51).

Por otro lado, también hay evidencia de que el OC podría ser efectivo contra procesos de trauma cerebral (tanto agudo como crónico). El daño cerebral traumático (TBI, del inglés, "traumatic brain injury") es de las primeras causas de muerte y desarrollo de dependencias a lo largo del mundo. Se caracteriza por dos fases: la primera inmediata y aguda cuando se produce el daño en los tejidos por la contusión, y la segunda la que se desarrolla tras el evento traumático inicial. Esta segunda fase, que incluye diferentes procesos patológicos (activación de células inmunes nerviosas, filtración de células inmunes periféricas, promoción de ROS, citoquinas y quimioquinas), desemboca en la pérdida celular y un estado de inflamación cerebral multifactorial (56). Estudios *in vivo* con ratas sugieren que el OC tendría también efectos neuro-protectores en casos de TBI, pero se requiere llevar a cabo más investigación que utilice modelos histio-patológicos con marcadores biomoleculares para confirmar esta hipótesis y su posibles efectos para casos clínicos en humanos (56).

Tampoco se descartaría que el OC pudiera ejercer un efecto positivo sobre la prevención de otras enfermedades neurodegenerativas, si bien necesitan más al respecto (51).

Estudios observacionales muestran que una mayor adherencia a la DM "tradicional", se asociaría con una reducción del riesgo de deterioro cognitivo leve y demenci. Es importante señalar la necesidad de la calidad del patrón alimentario, que tendrá que ser caracterizado por un ser rico y variado en ingesta de polifenoles, además de presentar un alto consumo de AOVE, frutas, verduras, granos integrales, pescado, con moderado consumo de lácteos reducidos en grasa, y con un bajo consumo de alimentos de origen animal (24).

5. DISCUSIÓN

¿Es necesaria la inflamación?

La inflamación está presente en multitud de procesos, tanto fisiológicos como patológicos, donde intervienen principalmente el sistema nervioso, sistema inmune y sistema endocrino. Existen dos tipos principales: la inflamación aguda o de alta intensidad (*high grade inflammation*, en inglés) y la inflamación crónica o de baja intensidad (*low grade inflammation,* en inglés). La inflamación aguda o innata es una respuesta adaptativa frente a una agresión contra la homeostasis. Se inicia por inductores, como procesos infecciosos (ej. estados gripales) o de daño tisular (ej. luxación de tobillo), y se promueve el reclutamiento de leucocitos (respuesta inmune) y/o proteínas plasmáticas (no inmune). A través de la modulación de diversos mediadores inflamatorios, que acuden a órganos diana reguladores, se recuperaría la homeostasis (estado no patológico basal), (*Figura 6*) (57). Sin esta respuesta inflamatoria, el organismo no podría reaccionar para regenerarse de lesiones ni detectar agentes agresores.

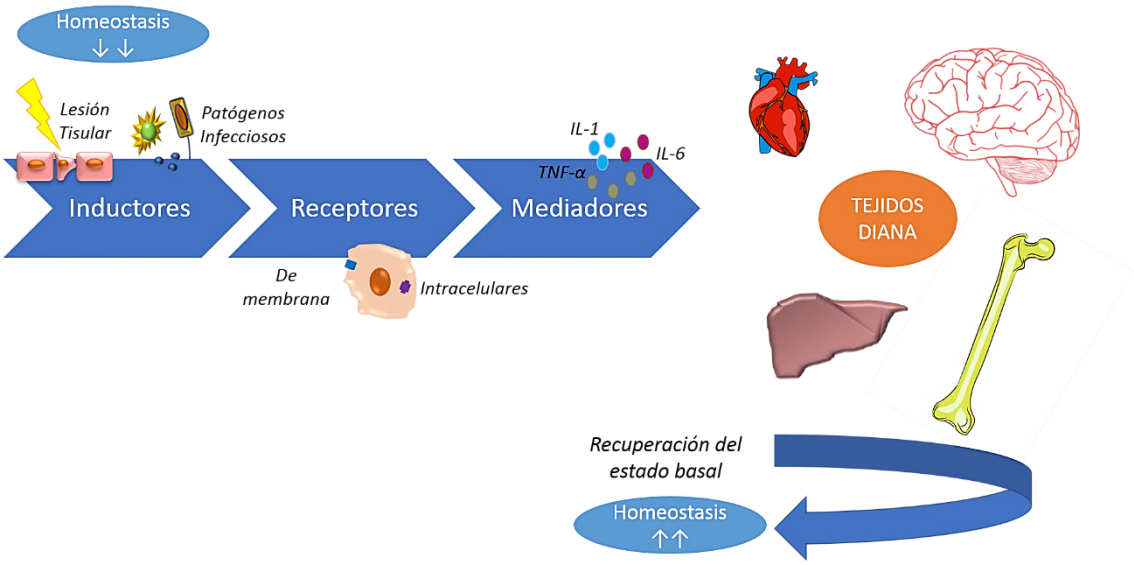


Figura 6. Representación simplificada del proceso inflamatorio agudo o innato. Adaptado de (57)

Aunque la respuesta inflamatoria sea necesaria para la vida, si existe un mal funcionamiento de los procesos moleculares y se mantiene en el tiempo el desbalance homeostático, este proceso adaptativo degeneraría y se convertiría en inflamación crónica (estado pro patológico). Esta inflamación se caracteriza por la presencia de macrófagos en los tejidos afectados y la activación de las reacciones inflamatorias de cascada enzimática, de forma constante y a baja intensidad. Ello constituye un ambiente molecular y fisiológico que favorecer el desarrollo de procesos patológicos (58).

La evidencia científica ha demostrado que la inflamación de baja intensidad está presente y favorece el desarrollo de procesos patológicos crónicos en los tejidos diana que participan en el proceso inflamatorio (58). Esto incrementa el riesgo de patologías

cardiovasculares (corazón), síndromes metabólicos (páncreas/hígado), osteoporosis (huesos/médula) y degenerativos, incluyendo la neurodegeneración y la EA (cerebro) (3) ,(57). Por ello, prevenir y detener el desarrollo de la inflamación crónica, podría repercutir en efectos beneficiosos para el tratamiento y prevención de dichas patologías (58).

Es importante señalar que los procesos inflamatorios, aparte de ser parte de una respuesta adaptativa, también participan en el proceso natural de envejecimiento. Actualmente a nivel global, hay un aumento de la incidencia de las enfermedades relacionadas con la edad (cáncer, diabetes, hipertensión, arterioescleroris, etc.), donde la presencia de inflamación crónica incrementa la morbilidad y mortalidad. Múltiples factores, además del propio envejecimiento, pueden condicionar y mantener la inflamación de bajo grado (dieta, hábitos, metabolismo, etc.). Sin embargo, es posible envejecer "de forma sana" (no patológica), y que exista cierta inflamación relacionada con el envejecimiento, sin que su desarrollo acabe siendo patológico. (58)

El OC podría tener un papel clave influyendo en diferentes estados de inflamación, y patologías como cáncer, degeneración articular y neuronal (59). Los posibles efectos terapéuticos del OC se deberían principalmente a su acción antiinflamatoria al ser capaz de inhibir diferentes receptores celulares y reducir la expresión de mediadores en procesos inflamatorios, tal y como ya se ha visto en otros antiinflamatorios, como el Ibuprofeno (60). La evidencia acumulada apuntaría a que el OC sería capaz de reaccionar molecularmente con las dianas específicas de diferentes patologías, ejerciendo un efecto preventivo y protector por su actividad antiinflamatoria (3).

5.1. NEURO-INFLAMACIÓN Y OC

En el sistema nervioso central (SNC) la neuro-inflamación, del mismo modo que puede ser protectora (procesos agudos), puede ser dañina (procesos crónicos). El establecimiento de la neuro-inflamación crónica es fundamental para la progresión de la patogenia de los diferentes procesos neurodegenerativos. Las principales patologías relacionadas con la neuro-inflamación son la EA, enfermedad de Parkinson, Hungtinton, esclerosis amiotrófica lateral y esclerosis múltiple. (52) Participan en el proceso de la neuro-inflamación las neuronas, astrocitos y células de la microglía, junto con los receptores, los mediadores y las células inmunes periféricas, a través de las vías de señalización molecular. (52)

En un cerebro sano, debido al propio ciclo celular y el proceso de envejecimiento, se produce una acumulación de proteínas amiloides y desechos celulares que precisan ser depurados para evitar el desbalance homeostático. La neuro-inflamación controlada activa las células cerebrales inmunes (microglía), que degradan la acumulación proteica amiloide teniendo un efecto neuro-protector. Pero cuando existe inflamación crónica y este proceso está desregulado, se producirá la acumulación excesiva de proteínas dañinas, que con el tiempo puede originar la EA (61), (52).

Diversos factores pueden favorecer el mantenimiento del proceso inflamatorio agudo, y su posterior paso a crónico. Entre ellos, se encuentran la pérdida del equilibrio homeostático y la activación de cascadas inflamatorias, junto con el estrés oxidativo

(EO), acumulación de desechos celulares, la agregación anormal de proteínas y el fallo o daño neuronal molecular (25).

En el tejido nervioso, las citoquinas pro-inflamatorias actúan reduciendo las monoaminas, promoviendo la excito-toxicidad (con el aumento de glutamato), activando vías neuroendocrinas y modificando la plasticidad cerebral (57). Los mediadores pro-inflamatorios (quimioquinas, IL-1β, IL-6, IL-12**,** INF-γ, TNF-α, NO, especies reactivas de oxígeno ROS y radicales de oxígeno O2-), pueden generar disfunción, apoptosis y necrosis neuronal, de la microglía y los astrocitos (25). En este aspecto, se ha observado que el OC reduce la expresión de las citoquinas (TNF-alfa, IL-1beta, etc.), inhibe la expresión de la sintasa inducible de óxido nítico (iNOS) y disminuye la generación de NO (25).

Se ha encontrado en estudios con animales y daño en la espina dorsal, una reducción en el edema, estrés oxidativo y aumento en la tasa de recuperación de los tejidos dañados, tras la intervención con polifenoles del AOVE (36). La suministración intraperitoneal de OC del rango de 10-30mg/kg, dos veces al día, tuvo efectos protectores en ratas con lesión por trauma del cortex cerebral (TBI, del inglés, *Traumatic Brain Injury*); y también con efectos beneficiosos frente a la neurodegeneración y muerte neuronal (11). El OC también reduciría los procesos de inflamación crónica que se originan en ratas con TBI, días después del trauma agudo. Gracias a la inhibición parcial de la expresión de las enzimas nítrico óxido sintasa endotelial (eNOS) (11).

También disminuyeron los marcadores de inflamación y neurodegeneración en un estudio de ratas con TBI, tras suministrar OC de forma inyectable (56). A pesar de que se necesitarían más estudios al respecto, tal es el interés que arroja esta molécula por su potencial antiinflamatorio, que incluso ya existen patentes sobre el uso del OC en humanos como antiinflamatorio inyectable transdérmico (62).

Por tanto, el efecto antiinflamatorio del OC, se presentaría tanto para casos de inflamación aguda como crónica, así como en las lesiones por trauma nervioso y neuronal, y en los procesos neuro-degenerativos como EA. Hay que destacar que los individuos con neuro-inflamación patológica, suelen presentar también al mismo tiempo, otros marcadores de inflamación crónica en varios tejidos diana, por lo que es habitual que coexista con otras patologías crónicas (diabetes, obesidad, artrosis, etc.) (57).

5.2. OC EN LA EA

5.2.1. ¿QUÉ SABEMOS DE LA EA?

La EA conlleva el deterioro progresivo de la memoria, disfunción cerebral y disminución de las capacidades cognitivas, que con el tiempo incapacitará al individuo para el desempeño de las actividades diarias normales y sus funciones corporales (63). La esperanza de vida media puede ser muy variable, dependiendo de las condiciones propias de salud y edad del individuo (8-20 años después de su diagnóstico).

El inicio de la patogenia progresa lentamente en el individuo, pudiéndose remontar a 20 años antes de la manifestación insidiosa de los síntomas de la enfermedad (64). En el desarrollo de la EA influyen tanto factores modificables (dieta, el ejercicio físico, coexistencia de otras patologías, etc.) como no modificables (envejecimiento y genética) (55). También se ha relacionado una menor incidencia de EA en personas con mayor nivel educativo y que se desarrollan tanto a nivel social como intelectual (55). Por ello, se la puede considerar como una patología multifactorial compleja, consecuencia del cúmulo de toda una vida del impacto de los factores de riesgo modificables y no modificables para cada individuo (4).

La mayor dificultad en el abordaje de la EA radicaría en dos puntos principales. En primer lugar, identificar correctamente los síntomas y realizar un diagnóstico precoz de la patología; en segundo lugar, aplicar las medidas preventivas y tratamientos paliativos para ralentizar la progresión de la enfermedad. Actualmente no existe cura, el abordaje terapéutico consiste en alargar en el tiempo la mejor calidad de vida posible, para el individuo afectado (64).

La prevención temprana mediante dieta y hábitos de vida sería la base fundamental para establecer una estrategia eficaz de prevención. En el proceso natural de envejecimiento son determinantes el nivel de estrés oxidativo y la inflamación, al igual que pasa con la EA. La modulación de estos determinantes podría ayudar a recudir la incidencia de la EA, a pesar de que el envejecimiento no se puede detener en sí mismo (65), (55). Otra hipótesis sugiere que la terapia combinada de AOVE y AINEs de síntesis podría tener un efecto sinérgico positivo para la prevención de la EA (10).

Es importante señalar que la aparición de la EA no es una consecuencia directa e inevitable del proceso de envejecimiento (63) y aunque todavía no se conozca del todo la etiopatogénesis de la misma, diversos factores externos, y sobre todo la dieta, parecen tener una importante influencia del riesgo de incidencia de la enfermedad (55).

A diferencia de otras patologías neurodegenerativas, la EA se caracteriza por la presencia de agregados proteicos extracelulares (placas beta amiloides) e intracelulares (proteínas tau y derivados). Aunque se conocen algunos de los mecanismos patológicos en Alzheimer, todavía no se ha podido encontrar un factor diana que sea detonante causal exclusivo para el desarrollo de la enfermedad. Por lo que los biomarcadores utilizados para realizar un diagnóstico eficaz todavía son limitados, casi exclusivamente a la observación de agregados proteicos, pero generalmente cuando se detectan ya se encuentra la EA en estado avanzado. Por ello, tampoco existe un tratamiento farmacológico eficaz, ya que en multitud de ensayos clínicos se ha fallado en la búsqueda de un único abordaje que sea capaz de frenar su desarrollo con éxito para todos los casos clínicos. (4)

A nivel fisiopatológico, se pueden proponer cinco procesos clave en la EA: la neuro-inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la pérdida de función sináptica y la acumulación anormal de proteínas; que llevarán progresivamente a la muerte celular y la disminución de la masa cerebral característica de la EA en su etapa terminal (52). Hay que remarcar que todos estos procesos se retroalimentan y relacionan entre sí, formando parte del cuadro fisiopatológico de la EA, donde la inflamación crónica está siempre presente. por ello, OC podría ser una molécula terapéutica frente a la neurodegeneración, dada su potente capacidad antiinflamatoria (11).

Dada la complejidad de las posibles hipótesis sobre su etiología, en el presente trabajo se ha centrado la revisión sólo en los factores fisiopatológicos que se consideran más característicos de la EA y donde hay evidencia de los efectos del OC, haciendo especial énfasis en la presencia de la inflamación crónica y sus mediadores.

Neuro-Inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

En la EA la neuro-inflamación tiene un papel muy importante, ya que ciertas citoquinas son fundamentales para la activación directa de la cascada celular que produce neurodegeneración y el desarrollo de la enfermedad. Cuando se presenta la EA, existe una alta expresión de los mediadores proinflamatorios relacionados con los ovillos neurofibrilares asociados a proteínas tau y los depósitos beta amiloides, en aquellas zonas del cerebro que tiene mayor degeneración (hipocampo y amígdala). (52)

Por la presencia de estrés oxidativo, mediante especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NO), se causa daño tisular cerebral, que origina la respuesta inflamatoria en el tejido, a través de la activación de las células de la glía (astrocitos) y de la microglía. Estas células generarán mediadores de inflamación (quimioquinas, ROS y citoquinas), que producirán un desbalance del ión calcio intracelular (Ca2+), con la consecuente disfunción mitocondrial. Factores moleculares como el exceso de Ca2+ y la activación de la enzima caspasa-3 incrementarán el desbalance celular y la presencia de genes proinflamatorios. A causa de todo lo anterior, se produce la sobreexpresión de algunos genes, causando la acumulación de los depósitos genéticos o proteicos (placas beta amiloides y proteínas tau). (51)

El estado crónico de neuro-inflamación promueve la respuesta inmune sostenida mediante la activación de las células de la microglía, que a su vez incrementa los efectos proinflamatorios y causando neurotoxicidad, retroalimentando este circuito. El cambio basal de los astrocitos hacia un estado reactivo por estos efectos proinflamatorios promueve también la expresión de las citoquinas proinflamatorias, incrementando el estrés oxidativo existente. Esto provoca la pérdida de funcionalidad entre las neuronas de alrededor y estos astrocitos, interrumpiendo la sinapsis y originando la cascada de daño neuronal. La evidencia actual sugiere que la neuro-inflamación junto con la desregulación inmunológica podría ser determinante en el circuito fisio-patalógico en la EA. Ya existen antecedentes de que el empleo crónico de AINEs podría ayudar a disminuir la incidencia y progresión de la EA. Aunque todavía se necesitan más estudios al respecto, parece que si se modulara la inflamación crónica se podría mejorar en el tratamiento y prevención de esta enfermedad. (66)

Acumulación anormal de proteínas y pérdida en la función sináptica

De tipo extracelular encontramos las placas beta-amiloide (Aβ), formadas por proteínas de 40 (Aβ40) a 42 (Aβ42) aminoácidos. Se generan a partir de la escisión proteolítica de la proteína transmembrana precursora amiloide (APP, de función neuro-protectora en estado basal) por acción de las α-, β- y γ-secretasas. Estas enzimas proteolíticas son producidas por la activación de las células gliales cuando hay estrés oxidativo y neuro-inflamación (51). La placa Aβ se acumula alrededor de las neuronas, formando fibrillas y oligómeros solubles que son tóxicos para las células, causando anomalías sinápticas, disrupción de mitocondrias y reducción de neurotransmisores que desencadenarán la muerte celular (*Figura 7*) (61), (66). Solo en menos del 0,5% de los casos, la EA es causada por una mutación genética (Alzheimer familiar), para los genes de APP, prenesilina 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2) (65).

En el cerebro hay mecanismos neuro-protectores y enzimas que pueden desagregar la Aβ, como la enzima degradadora de insulina (IDE), convertidora de endotelina (ECE) y la neprisilina (NEP), al igual que existen enzimas que pueden excretarla, como la apolipoproteína E (ApoE) y la proteína de transporte transtiretina (TTR). La concentración de todas estas enzimas se ve disminuida por estados patológicos, el envejecimiento y en condiciones de hipoxia. Esta acumulación de Aβ resulta patógena cuando se sobrepasa las capacidades de eliminación del organismo y está instaurada la neuro-inflamación crónica. (61) La carga genética del individuo puede ser protectora (APOEϵ2) o de riesgo como la trisomía 21, APOEϵ3 (riesgo intermedio) y APOEϵ4 (alto riesgo), para desarrollar la agregación de placa Aβ propia de la EA (65), (55).

La isoforma Aβ42 resulta más tóxica que la Aβ40 (11). En el cerebro con Alzheimer, la agregación del monómero Aβ42 produce altos niveles de oligómeros Aβ (AβO), que promueven la expresión de citoquinas inflamatorias (Il-6) con daño para las células gliales (astrocitos). Esto también provoca que la proteína GFAP disminuya la expresión del transportador de glutamina 1 (GLT-1) y de glucosa (GLUT-1), provocando la acumulación de glutamato como residuo y la disminución de la glucosa necesaria como energía para el metabolismo celular, ocasionando neurotoxicidad y disfunción sináptica. Además, la toxicidad de los AβO en las células neuronales desencadenará una disminución en los niveles de neuro-transmisores sinápticos (ejm. acetilcolina) que liberan proteínas (PSD-95 y SNAP-25), reduciendo a su vez también la función sináptica. (51)

De forma intracelular, se hallan los depósitos neurofibrilares (NFT), originados por la acumulación de filamentos helicoidales emparejados (PHF), generados por la proteínas tau fosforiladas (51). La deposición de estos “nudos” de NFT en las neuronas del hipocampo y córtex cerebral, desestabilizan los microtúbulos y degeneran la membrana celular; interrumpiendo la función neuronal y comunicación entre neuronas, que progresivamente llevará a la muerte celular (*figura 8*) (66) , (65).

Los estudios más recientes plantean que para que se diagnostique correctamente la EA, deben estar presentes ambos agregados proteicos (Aβ y NFT de tau), y que las proteínas tau por sí solas no causarían Alzheimer. La evidencia acumulada de estudios *in vivo*, sobre la interacción y desarrollo de estos dos procesos patológicos, también sugiere que la formación de placa Aβ comienza muchos años antes de que se

manifiesten los síntomas clínicos de EA, mientras que las tau se originan justo después de esta sintomatología a consecuencia de la placa Aβ (65).

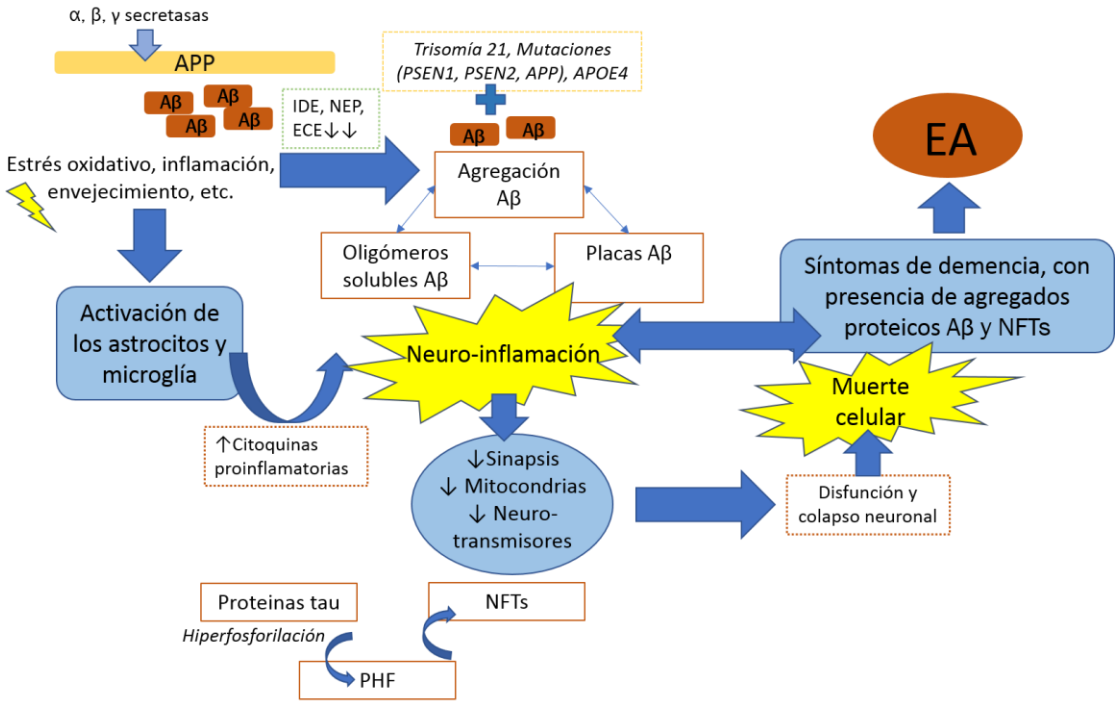


Figura 7. Mecanismo de la agregación patológica de proteínas Aβ y derivados tau en la EA.

5.2.2. DIFERENCIAS ENTRE MODELOS DE INVESTIGACIÓN EN ANIMALES Y HUMANOS SOBRE EA

Antes de comentar la evidencia sobre los efectos del OC en la EA, es importante tener en cuenta que, para evaluar un posible fármaco o nutracéutico, primero se deben hacer el estudio en modelos animales, como por ejemplo en ratones transgénicos. El ratón más utilizado es el mutante para la producción de APP (Tg 2576 o Tg APP23). En el modelo molecular del ratón proviene de un único gen APP para EA, mientras que en los humanos interviene una pareja de genes, y además junto con los factores ambientales que modifican su expresión y el desarrollo de la placa Aβ en EA (51).

Por otro lado, la sintomatología es distinta también, ya que en los humanos no comienza hasta haberse acumulado una gran cantidad de la placa Aβ, y en el ratón ya hay déficit cognitivo y de memoria en fases muy tempranas de la agregación amiloide. Finalmente, el ratón transgénico para APP no manifiesta proteína tau humana (NFT), por lo que se tienen que emplear ratones transgénicos mutados para proteínas tau humana (tau 441), si queremos estudiar ese mecanismo molecular (51).

5.2.3. EFECTOS DEL OC EN LA EA

Anti- neuro-inflamatorio y otros efectos

Un estudio *in vitro* con tejido cerebral de ratones transgénicos para la APP humana (agregación de proteínas amiloides), mostró que el OC provocaba una reducción en la señal de inflamación de los astrocitos del hipocampo (11). También se mostró que el OC disminuye la activación de los astrocitos y de los niveles de proteína acídica fibrilar glial (GFAP) y citoquinas inflamatorias (IL-1β y IL-6) (11),(51). Se observó *in vitro* que el OC rectificaría los cambios patológicos inducidos por la AβO tanto en astrocitos como neuronas. Por tanto, los efectos biológicos del OC podrían ser directos y no tendrían que ser mediados por astrocitos (14).

El OC también reduciría la neuro-inflamación causada por la placa Aβ, restaurando la expresión de los mediadores que la Aβ había disminuido. Ensayos *in vitro* de líneas de cultivos celulares humanos para astrocitomas y neuroblastomas revelaron un aumento en la expresión del transportador de glucosa (GLUT-1) y glutamina (GLT-1) en los astrocitos, y de las PSD-95 y SNAP-25 (14),(11). El OC también potenciaría la expresión de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) y el receptor ganma activado por proliferador peroxisómicos (PPAR-γ), que reducen la inflamación causada por macrófagos. EL OC puede elevar los niveles de enzimas ApoE y del ATP-centro de unión de transportador-A1 (que aumenta la expresión de PPAR-1) (51).

Un estudio *in vivo* en cerebro de ratas intoxicadas con AβO observó que el tratamiento con 5 µM de OC durante 7 días disminuía la activación de astrocitos, la expresión de GFAP y de los niveles de inflamación vía IL-6, e incrementaba la expresión de GLT-1 y GLUT-1 para mejorar la limpieza de glutamato y aumentar la captación de glucosa para el metabolismo energético celular, mejorando la función sináptica de los astrocitos (51).

No hay que olvidar, que además de todos estos efectos específicos sobre dianas moleculares neuro-inflamatorias, el OC presenta actividad antiinflamatoria sistémica y actúa como un AINE modulando COX1, COX2, 5-LOX, TRPA1 y TRPV1 (11).

Disminución del daño neuronal producido por proteínas tau

A través de un ensayo *in vitro* se encontró el mecanismo mediante el cual el OC sería capaz de realizar una modificación covalente mediante enlace cruzado y detener la tau T40 y su proteína constructora K18 (11). Mediante espectometría de masas, se observó que el OC se uniría covalentemente a los residuos de lisina del grupo amino de la proteína tau K18, modificándola por medio de una función aldehído α,β insaturada (51),(11). Después de esta unión covalente, se formaría una estructura cíclica estable, donde el OC después de reaccionar con la proteína tau, presentaría baja o nula reactividad hacia aminoácidos nucleofílicos (ej. arginina y lisina) (11).

Otro estudio *in vivo* con ratones transgénicos de tipo salvaje-tau441, mostró actividad inhibitoria del OC al 50% sobre la fibrilización de las proteínas tau a dosis de 2.9 µM, y del 70% a 10 µM (51). También se constató con espectometría la modificación covalente del OC con la proteína tau-441. Es muy interesante señalar que se ha observado que el OC también recuperaría la estructura de los restos α-helicoidales, por

medio de cambios conformacionales secundarios en los nudos NFT (11). Por tanto, el OC podría no sólo prevenir, sino también revertir la agregación causada por proteínas tau. Además hay evidencia de que el OC podría inhibir la inducción de ácido araquidónico, causado por la agregación de las proteínas tau dentro de las estructuras fibrilares (11).

Desagregación de las placas Aß y recuperación de la función sináptica

Diversos estudios *in vitro* sobre modelos de EA muestran que el OC mejoraría la función sináptica sobre las proteínas sinápticas (PSD-95 y SNAP-25) y fomentaría la limpieza de la placa Aβ en las neuronas, a través de la BBB por la activación de mecanismos de autofagia además de reducir la agregación beta amiloide (14),(51).

La evidencia sugiere que el OC reduciría la placa Aβ del cerebro a través de eflujo de la BBB, por medio del aumento en la expresión del transportador de proteínas P-glycoproteina (P-gp) y del receptor relativo de proteína 1 de baja densidad de lipoproteína (LRP-1) (51). La expresión de estos transportadores (P-gp y LRP-1) se encuentra normalmente reducida en individuos con EA. Se ha observado *in vitro* que el OC incrementaría tanto la expresión como la actividad de la P-gp en células LS-800 (11).

En cultivos celulares de cerebro de ratón endotelial (bEnd3), se consiguió elevar el nivel de estos transportadores y receptor con 25 µM de OC. Este proceso de limpieza de la placa Aβ se contrastó en un modelo *in vivo,* donde se observó una disminución significativa tras la última dosis (2 semanas a 10mg/kg/día), calculándose a partir de la fórmula de eflujo cerebral (51).

También sería posible que el OC incrementara el transporte de Aβ a través de las células endoteliales monocapa del cerebro humano (hCMEC/D3) (11). Concentraciones de OC a 10 µM durante 72h, en cultivos celulares humanos hCMEC/D3 (modelo representativo de BBB y de las células endoteliales humanas), incrementaron el nivel de expresión de P-gp y LRP-1. En diversos estudios se ha visto que el OC incrementaría los transportadores de limpieza de proteínas Aβ (P-gp y LRP-1), así como aumentaría los niveles de las enzimas que degradan la placa Aβ (NEO e IDE) (51).

Se realizó otro estudio *in vitro* de OC sobre AβO en cultivo celular neuronal SH-SY5Y-APP695 durante 7 días. Se observó que el OC rectificaba los cambios patológicos inducidos sobre AβO en neuronas y astrocitos, por medio de un aumento significativo los niveles de SNAP-25 y PSD-95, que son fundamentales para mantener y restablecer las funciones sinápticas (pero sin efecto en la placa Aβ, APP ni β-secretasa). Cuando se realizó el mismo tratamiento, pero en cultivos celulares normales, no hubo efectos negativos ni alteraciones de los niveles de SNAP-25 y PSD-95 (14). Aunque se necesitan más estudios sobre su seguridad, esta capacidad de acción selectiva del OC, lo haría ser un buen candidato para estudios clínicos sobre EA con humanos.

El OC sería capaz de modificar la estructura de AβO y aumentar la respuesta inmune para desagregarla; incluso tendría efecto sobre los ligandos difusibles derivados amiloides (ADDLs) frenando la degeneración sináptica y promocionando la señalización de anticuerpos para eliminar los ADDLs (11).

La evidencia de estudios in vivo sobre OC y neuro-degeneración es todavía limitada, sin embargo, los resultados obtenidos con modelos de EA en animales parecen

prometedores. Un ensayo con ratones TgSwDI observó que a bajas dosis (5mg/kg/día) de OC disminuía de forma significativa las placas Aβ en el hipocampo (3).

Por otra parte, el OC presentaría también limitaciones en cuanto a su actividad frente a la agregación Aβ. Se ha visto que el OC no influiría sobre la regulación ni la acumulación per se de estas proteínas, ya que no tiene efecto sobre el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE). El OC tampoco tendría repercusión sobre la producción de Aβ, de sus isoformas ni de las formas α-β-APP promotoras (11).

En cuanto al daño neuronal y disfunción sináptica, estudios *in vitro* e *in vivo* señalan que el OC podría ser efectivo para promover la recuperación de la función sináptica incluso cuando la EA ya estuviera avanzada (51). Aunque todavía no se conocen del todo los mecanismos por los que el OC actuaría frente a la neurotoxicidad de la Aβ en las células de la parénquima cerebral humana, parece ser que los efectos neuro-protectores del OC son directos y sin la mediación de astrocitos (14). A continuación, en la *Figura 8.* se resumen los efectos del OC sobre las principales dianas moleculares de la neurodegeneración en la EA, que se han comentado anteriormente.

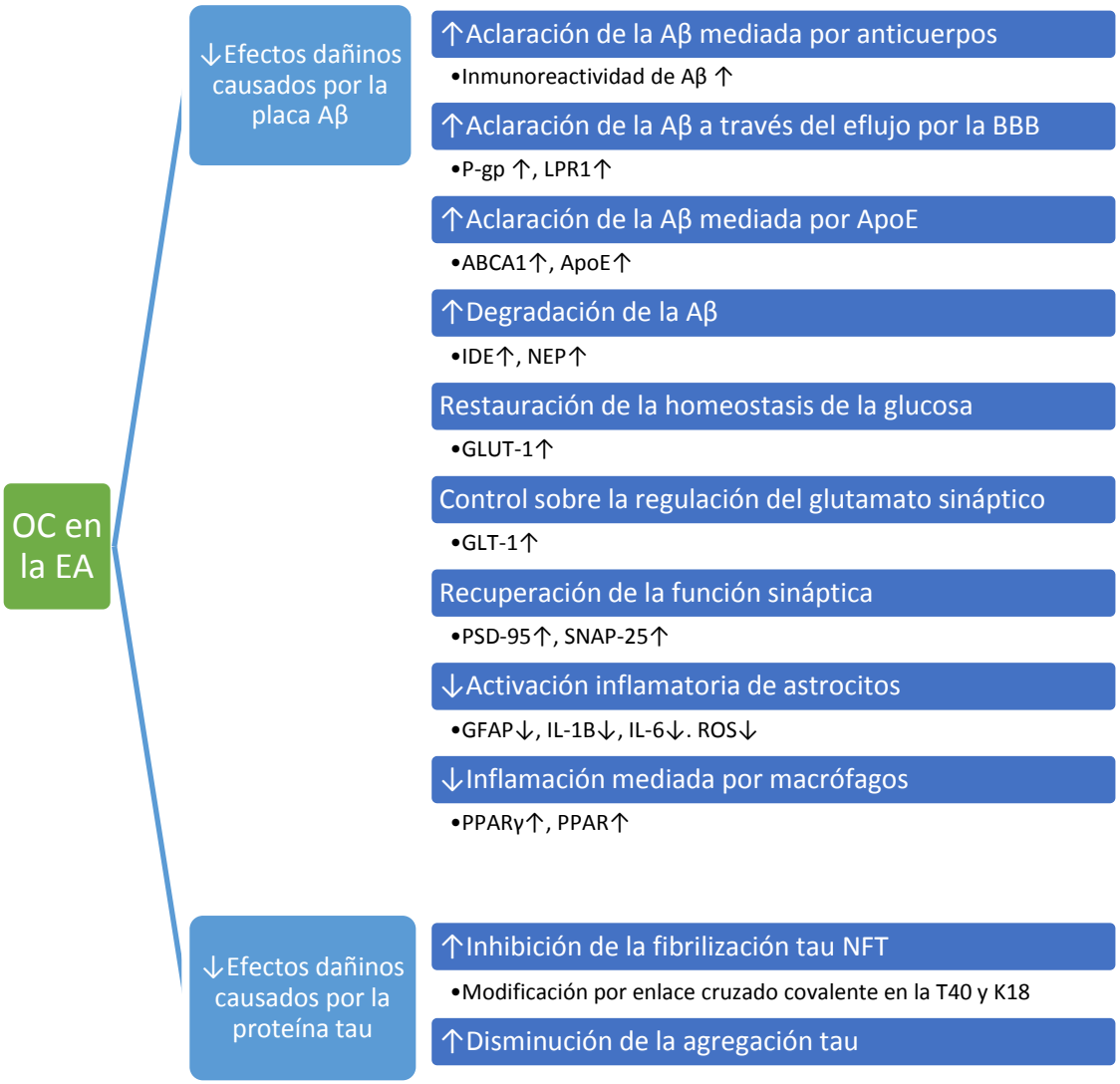


Figura 8. Actividad neuro-protectora del OC en la fisio-patogenia de la EA (51).

5.3. LA DM COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN NEURODEGENERATIVA

A nivel internacional, la comunidad científica reconoce la evidencia de la DM y sobre todo del consumo de AOVE, como un patrón dietético beneficioso para el organismo y la salud cognitiva (25),(26). El PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), es hasta la fecha, el ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado de larga duración, más relevante a nivel internacional como intervención nutricional con DM. En este estudio se evaluó en tres grupos de participantes el impacto de DM+AOVE, DM+Nueces y DM+Control (baja ingesta de grasa), en población de riesgo cardiovascular (67).

Tal como han demostrado estudios como PREDIMED, parece que existe una relación inversa entre el mayor consumo de polifenoles y la disminución de la mortalidad de la población, independientemente de otros factores (no dietéticos y dietéticos) (6). El estudio EUROLIVE (efecto del consumo de aceite de oliva sobre el daño oxidativo en las poblaciones europeas) encontró relación entre la mayor ingesta de polifenoles con la mayor disminución del estrés oxidativo e incremento del colesterol HDL (10). El consumo de AOVE y la implementación de la DM se recomendaría tanto para población sana como para población en riesgo o con desarrollo de estas patologías.

La DM se consideraría como neuro-protectora en la prevención de patologías neurodegenerativas (EA, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hungtinton, etc.), demencia y discapacidad cognitiva (36), (23). Los estudios realizados sobre población con adherencia a la DM y consumo de AOVE, estiman un 40% menos de riesgo de probabilidad de padecer EA (23). A parte de la dieta, también sería posible disminuir la incidencia de EA mediante hábitos saludables como realizar ejercicio físico regularmente y ser socialmente activo (2). Por otro lado, los factores promotores de evento vascular (hipertensión, fumar, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia) aumentarían el riesgo de la EA. En conjunto, estos factores modificables pueden tener gran impacto sobre la calidad y esperanza de vida de los individuos, tanto para la prevención como durante la EA (55).

Actualmente existe un preocupante abandono de la DM por parte de la población española, y su desvío hacia una WD (68). Se ha demostrado que la WD es perjudicial a medio y largo plazo, promocionando el desarrollo de procesos inflamatorios (inflamación crónica), y por tanto aumentando el riesgo de sufrir patologías crónicas y neuro-degenerativas en el futuro (cáncer, artrosis, EA, etc.) (27).

En población con adherencia a la DM se han reportado diferentes cantidades de consumo medio de AOVE/día, que pueden ir desde los 25ml hasta los 50/ml (69). Desde la EFSA se han aprobado alegaciones de salud sobre el AOVE que contenga mínimo 5mg de HT o derivados (Tyr y OLE) basado en una ingesta moderada aproximada de 25ml/día en población sana, para que pueda validarse que actúa como “antioxidante”, “reduce el estrés oxidativo”, “protege las células del organismo y del LDL frente al daño oxidativo” (19),(12). Dado que el OC constituye el 10% de los PFT del AOVE, una ingesta de 25-50ml de AOVE equivaldría a unos 4,6-9,3 mg de OC (51). Aunque todavía no existen recomendaciones de cantidades mínimas de OC para consumo en humanos, y la cantidad de OC obtenida de la dieta sería mínima (aprox. 9mg), se sospecha que la toma

constante de dicha cantidad sería suficiente para ejercer un efecto beneficioso en pacientes con EA, para mejorar la autofagia lisosomal en el proceso de la desagregación de la placa Aβ, y por tanto mejorar su condición (51).

Los principales mecanismos por los que la DM tendría efectos positivos sobre la salud y en neuro-protección, sería a través de la reducción de la carga glucémica por el aporte de fibras, ácidos grasos omega 3, arginina, nitratos, melatonina y polifenoles (sobre todo los del AOVE). Este patrón dietético se caracterizaría por tener efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y por favorecer un microbioma saludable. Una revisión sistemática que relacionaba la DM, con el deterioro cognitivo y los cambios en la morfología cerebral, analizó los resultados del PREDIMED junto con otros ensayos clínicos relevantes. Pero ninguno de estos estudios analizó biomarcadores ni perfiles de factores de riesgo relacionados con la salud cognitiva, por lo que no se pueden establecer conclusiones al respecto (24).

Será posible añadir nueva evidencia sobre esta hipótesis, cuando se publiquen los resultados de los ensayos en desarrollo del PREDIMED plus y del estudio BRIDGE (*Building Research in Diet and CoGnition*), que tienen cuenta actividad física y restricción calórica, junto con pruebas de evaluación para la salud cognitiva (24).

Los estudios actuales que relacionan OC con EA, postulan que un consumo significativo de AOVE en cada ingesta o como suplemento dietético, podría disminuir el riesgo de EA. También suponen que el OC podría ser en el futuro un nutracéutico adecuado para el tratamiento o prevención de esta patología (51).

Actualmente en la Universidad de Auburn de Estados Unidos, se está llevando a cabo un ensayo clínico con humanos sobre AOVE enriquecido en OC, para la prevención de la EA que programa finalizar para diciembre de 2020 (todavía están en fase de reclutamiento). Pretende analizar el efecto del AOVE en la función cerebral mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) y sobre la función BBB mediante resonancia magnética con contraste dinámico (DCE-MRI). Se evaluará el efecto de la ingesta de AOVE en grupos aleatorios con diferente proporción de PFT y OC. Evaluando la función cognitiva y sobre biomarcadores seleccionados, con la realización de una batería de tests cognitivos y de memoria (70). La dificultad en la realización de ensayos clínicos de este tipo sigue siendo la falta de homogeneidad, y de control sobre el seguimiento, la dieta, las características de los participantes y los biomarcadores (10). Además de las complicaciones del proceso, coste económico elevado, bias y sesgo estadístico que supone la interpretación de los resultados. Aun así, y a pesar de que este estudio tenga una muestra reducida (n=30), podría ser un buen ejemplo de modelo de ensayo clínico. Y podría establecer antecedentes de cómo evaluar con humanos, los efectos del OC del AOVE, sobre los primeros síntomas de demencia y el deterioro leve cognitivo asociados antes de la detección de EA.

5.3.1. LA IMPORTANCIA DEL SABOR

El contenido en compuestos fenólicos del AOVE es lo que determinará las cualidades organolépticas; por ejemplo el HT determina la sensación de amargor de las olivas y del aceite (69). Al ingerir AOVE que contenga OC en cantidad significativa (≥85mg/kg), se produce la activación del receptor de potencial específico el TRPA1, ocasionando en la

región orofaríngea una sensación pungente y picante al final de la región orofaríngea (sin irritar en sí la mucosa, a diferencia de otros compuestos como la piperina de la pimienta) (18),(69). La sensibilidad a esta sensación variará según la cantidad de receptores existentes. Esta cualidad organoléptica es importante, debido a que potencia el efecto antiinflamatorio del OC, dado que estos receptores específicos median la inflamación crónica y neurogénica a nivel fisiológico (11).

La percepción del gusto se forma por el conjunto de tres señales químicas: el olor, el sabor e irritación química (dolor). Este último factor es el que se señaliza a través de los estímulos transmitidos a través de los nervios trigeminales hacia el cerebro. Estudios *in vitro* en neuronas trigeminales de rata sobre los niveles de calcio intracelular, observaron una saturación del 100% en la activación de las neuronas trigéminales sensibles a una dosis de tan sólo 5µM de OC, mientras que fueron necesarios 50µM de un análogo sintético del OC para alcanzar un efecto similar. Sería necesaria la realización de estudios SAR con el OC y sus derivados para determinar la base estructural para producir la sensación de irritación (21).

En todo caso, se relaciona directamente el mayor contenido de OC con una mayor sensación de escozor en la garganta, y actualmente se utiliza como marcador de calidad del AOVE en relación con sus cualidades saludables atribuibles (3). Toda esta evidencia, refuerza más la hipotesis de que sería necesario ingerir el OC dentro de su matriz alimentaria (AOVE) para maximizar su potencial antiinflamatorio y posibles efectos saludables.

5.3.2. EL OC: MOLÉCULA DE INTERÉS COMERCIAL

El cultivo de olivo y la producción de AO en la unión europea (UE) es uno de los más potentes a nivel económico del sector agrario y alimentario (3). El interés comercial que despierta el AOVE por la industria farmacéutica, alimentaria y agraria para demostrar sus cualidades beneficiosas, hace que inviertan en investigación científica para buscar evidencias y desarrollar nuevos productos a partir de los compuestos bioactivos del olivo. Se necesitan fuentes públicas y organismos independientes, sin conflictos de intereses, que medien y corroboren la evidencia encontrada por la industria sobre los efectos beneficiosos del AOVE y de sus polifenoles, como el OC. De esta forma, se podrían llegar a establecer recomendaciones basadas en la evidencia, adecuadas para difundir a la población general sobre los beneficios del AOVE. En el proyecto europeo y consorcio multidisciplinar internacional multicéntrico OLIVE-NET, confluyen tanto industria privada como instituciones públicas (ejm. Universidad Complutense), para la investigación sobre derivados en crudo del olivo (71). Entre sus objetivos figura la investigación sobre OC como compuesto bioactivo para mejorar su estabilidad y propiedades farmacológicas, en relación con la inflamación y el envejecimiento (72). En este proyecto se recogen las alegaciones encontradas por la industria sobre nutracéuticos y cosméticos desarrollados a partir de productos en crudo del olivo y sus polifenoles, entre ellos el OC (3).

Hay empresas que ya comercializan mezclas de AOVE declaradas con un alto contenido en polifenoles, y concretamente en OC como reclamo publicitario para atribuirle cualidades saludables. La Federación de Asociaciones de Consumidores y Usuarios en Acción de Andalucía (FACUA) ha cursado denuncias sobre ciertas campañas publicitarias de dos de estas empresas, al incumplir el Reglamento (UE) 1169/2011, con

publicidad y alegaciones de salud no aprobadas por la UE que pueden llevar a confusión al consumidor (ej. “el ibuprofeno natural”) (73). Otras compañías, han desarrollado incluso mezclas patentas de AOVE (OHO) y aparte del aceite para consumo oral, cuentan con una línea de tratamiento cosmético al que le atribuyen propiedades antiinflamatorias (53). Estas compañías tienen sus productos de venta farmacias como estrategia comercial. Aunque se pretenda distribuir estos productos como nutracéuticos con efectos para la salud, es necesario remarcar que la EFSA no ha validado todavía ninguna alegación de salud referente al contenido de OC en el AOVE.

A pesar de que los resultados de las investigaciones realizadas *in vitro* e *in vivo* sobre OC, arrojan prometedores resultados, todavía son necesarios más estudios y, sobre todo, la realización de ensayos clínicos para validar posibles alegaciones de salud y recomendaciones sobre su consumo.

6. CONCLUSIONES

La DM se ha asociado positivamente con un alto impacto para la prevención de todo tipo de patologías con base inflamatoria crónica, especialmente con una reducción de la incidencia en las relacionadas con la edad, como los síndromes cognitivos y enfermedades neurodegenerativas, cáncer y patologías articulares, entre otras. Todavía se desconocen muchos de los mecanismos nutrigenómicos, fisiológicos y biomoleculares por los que esta aproximación dietética sería beneficiosa. Sin embargo, estudios clínicos de alto grado de evidencia (ejm. PREDIMED y EUROLIVE) sugieren que un abordaje preventivo multifactorial con DM y AOVE reduciría el riesgo de estas patologías crónicas y neurodegenerativas.

El AOVE se ha establecido marcador dietético saludable de la DM, y supone una ingesta significativa de compuestos fenólicos bioactivos en aquellos individuos con adherencia a la dieta. De estos los polifenoles del AOVE, numerosos estudios científicos *in vitro* e *in vivo* han descrito la actividad biológica del OC y confirmado sus posibles efectos terapéuticos; principalmente como antiinflamatorio y promotor de la disminución del estrés oxidativo, que puede tener propiedades terapéuticas beneficiosas sobre muchas patologías crónicas y neuro-degenerativas, como la EA.

Desde que se realiza investigación sobre la EA se ha tratado de caracterizar de los determinantes específicos de la patología en busca de un posible tratamiento farmacológico. La evidencia actual sugiere cada vez más la importancia del papel que desempeñan las células de la microglía, los astrocitos y la vasculatura cerebral para el desarrollo de la EA, sobre todo en la mediación y retroalimentación de la cascada inflamatoria (66). Dado que la EA es un síndrome patológico multifactorial complejo, habría que ir más allá de las dos hipótesis planteadas (la teoría de las placas Aβ y la teoría de las proteínas tau), como únicos modelos lineales de estudio causa-efecto centrados en neuronas. Sería necesario el desarrollo de biomarcadores válidos y estudios de tipo ensayo clínico diseñados adecuadamente, para buscar un abordaje integrativo, que contemple los múltiples factores que afectan la EA, tanto a nivel fisiopatológicos (envejecimiento, neuro-inflamación, agregación proteína, disfunción mitocondrial, disfunción de la sinapsis y pérdida de masa cerebral), como sociales y económicos (nivel cultural, hábitos, dieta y actividad física) para cada población (4).

Dada la complejidad del tema y que todavía se desconocen muchos mecanismos específicos de su patogenia, podría ser más acertado realizar una aproximación que se centre sobre los factores transversales que afectan a la EA. Dentro de los factores modificables y no modificables del riesgo para la EA, todos tienen su papel en el desarrollo de la enfermedad. Pero para diseñar una posible estrategia de prevención, si entre los factores modificables más relevantes, se podrían proponer principalmente dos: la dieta y la inflamación. En este sentido, la evidencia acumulada sugiere que la prevención de los procesos neurodegenerativos y EA, mediante la adherencia a DM y el consumo de AOVE enriquecido con OC, podría ser la estrategia más segura y recomendable para la población. Será necesario realizar más estudios para que en el futuro se valide dicha hipótesis.

También, es importante tener en cuenta que el conocimiento sobre la biodisponibilidad de los polifenoles en humanos es escasa, y que de OC tan sólo hay un estudio, por lo que se necesita más investigación. Así mismo, habría que tener en cuenta que el AOVE es una matriz compleja de compuestos activos, y que atribuir todos los atributos beneficiosos y neuro-protectores al OC sería improbable, si bien es muy posible que las sinergias entre el OC y los otros polifenoles potencien sus efectos.

Para desarrollar productos alimenticios, suplementos, cosméticos y nutracéuticos derivados del AOVE y/o OC que sean seguros y efectivos, sería necesario someter a evaluación la calidad de su composición, por un organismo o laboratorio independiente, que asegurara al menos la validez de sus compuestos activos y la seguridad del producto, así como determinase el contenido exacto en OC.

En el caso de prescribir recomendaciones como Dietista-Nutricionista, habría que plantear la ética profesional para la recomendación de productos basados en OC. Dado que no se necesita prescripción facultativa médica para adquirirlos (nutracéuticos, suplementos y cosméticos), se sugiere precaución. Para hacer alguna recomendación sería necesario plantear primero el balance riesgo versus beneficio para cada caso particular (paciente o grupo de población al que se dirija). En cualquier caso, siempre se tendría en cuenta la información científica validada, haciendo ejercicio de los principios bioéticos principales (sobre todo no maleficiencia y beneficiencia) (67), además del Código Deontológico del Dietista Nutricionista (74).

De lo que en general no habría dudas, es que recomendar adherencia a la DM y consumo de AOVE, junto con el desarrollo de hábitos saludables, será una estrategia dietética segura para promover el bienestar físico y mental de las personas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Envejecimiento y salud [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud
2. National Institute on Aging, National Institutes of Health USD of H and HS. Global Health and Aging [Internet]. Global Health and Aging. NIH Publication no. 11-7737; [cited 2019 May 15]. Available from: https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
3. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Lahera V, Lago F, Pino J, Skaltsounis L, et al. Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. J Agric Food Chem [Internet]. 2019 Apr 10 [cited 2019 Apr 21];67(14):3845–53. Available from: http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.8b06723
4. Mullane K, Williams M. Alzheimer's disease (AD) therapeutics – 2: Beyond amyloid – Re-defining AD and its causality to discover effective therapeutics. Biochem Pharmacol [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Jun 8];158:376–401. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30273552
5. Wesselman LMP, Doorduijn AS, de Leeuw FA, Verfaillie SCJ, van Leeuwenstijn-Koopman M, Slot RER, et al. Dietary Patterns Are Related to Clinical Characteristics in Memory Clinic Patients with Subjective Cognitive Decline: The SCIENCe Project. Nutrients [Internet]. 2019 May 11 [cited 2019 Jun 8];11(5):1057. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1057
6. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. BMC Med [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2019 May 26];12(1):77. Available from: http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-77
7. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Jun 8];84(12):1318–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670794
8. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur J Clin Nutr [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2019 May 26];72(1):30–43. Available from: http://www.nature.com/articles/ejcn201758
9. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr [Internet]. 2014 Dec 29 [cited 2019 May 26];17(12):2769–82. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980013003169/type/journal_article
10. Clin N, Estefanía Sánchez-Rodríguez M, Mesa MD, Sánchez-Rodríguez E, María C,

Mesa García D. Compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen. Nutr Clin Med [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 21];XII(2):80–94. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com

11. Pang K-L, Chin K-Y, Pang K-L, Chin K-Y. The Biological Activities of Oleocanthal from a Molecular Perspective. Nutrients [Internet]. 2018 May 6 [cited 2019 Apr 23];10(5):570. Available from: http://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/570

12. Segura-Carretero A, Curiel JA. Current Disease-Targets for Oleocanthal as Promising Natural Therapeutic Agent. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Sep 24 [cited 2019 Apr 23];19(10). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30250008

13. Qosa H, Batarseh YS, Mohyeldin MM, El Sayed KA, Keller JN, Kaddoumi A. Oleocanthal Enhances Amyloid-β Clearance from the Brains of TgSwDI Mice and in Vitro across a Human Blood-Brain Barrier Model. ACS Chem Neurosci [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2019 Apr 22];6(11):1849–59. Available from: http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.5b00190

14. Batarseh YS, Mohamed LA, Al Rihani SB, Mousa YM, Siddique AB, El Sayed KA, et al. Oleocanthal ameliorates amyloid-β oligomers' toxicity on astrocytes and neuronal cells: In vitro studies. Neuroscience [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2019 Apr 22];352:204–15. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452217302348

15. Velander P, Wu L, Henderson F, Zhang S, Bevan DR, Xu B. Natural product-based amyloid inhibitors. Vol. 139, Biochemical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2017. p. 40–55.

16. Gouvinhas I, Machado N, Sobreira C, Domínguez-Perles R, Gomes S, Rosa E, et al. Critical review on the significance of Olive phytochemicals in plant physiology and human health. Vol. 22, Molecules. MDPI AG; 2017.

17. Gouvinhas I, Machado N, Sobreira C, Domínguez-Perles R, Gomes S, Rosa E, et al. Critical Review on the Significance of Olive Phytochemicals in Plant Physiology and Human Health. Molecules [Internet]. 2017 Nov 16 [cited 2019 Jun 8];22(11):1986. Available from: http://www.mdpi.com/1420-3049/22/11/1986

18. S. Cicerale LJL and RSJK. Oleocanthal: A Naturally Occurring Anti-Inflammatory Agent in Virgin Olive Oil. In: Boskou D, editor. Olive Oil - Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions [Internet]. InTech; 2012. p. 357–74. Available from: http://www.intechopen.com/books/olive-oilconstituents-%0Aquality-health-properties-and-bioconversions/oleocanthal-a-naturally-occurring-anti-inflammatoryagent-%0Ain-virgin-olive-oil

19. Panel E, Nda A. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865), maintenance of normal blood HDL cholesterol concentrations (ID 1639), mainte. EFSA J. 2011;9(4):2033.

20. OMS. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 6]. Available from: www.who.int

21. Peyrot Des Gachons C. USE OF THE IRRITATING PRINCIPAL OLEOCANTHAL IN

OLIVE OIL, ASWELLAS STRUCTURALLY AND FUNCTIONALLY SMILAR COMPOUNDS [Internet]. US; US 8,586,632 B2, 2013 [cited 2019 Jun 8]. Available from: https://patentimages.storage.googleapis.com/db/72/57/92a848e51abe72/US8586632.pdf

22. Feldkamp JR. TRANSDERMAL DELIVERY OF OLEOCANTHAL FOR RELEF OF INFLAMMATION [Internet]. US; US 7.879,344 B2, 2011 [cited 2019 Dec 28]. Available from: http://pressroom.

23. Visioli F, Franco M, Toledo E, Luchsinger J, Willett WC, Hu FB, et al. Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 May 26];28(7):649–56. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475318301261#fig1

24. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2019 May 26];107(3):389–404. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/107/3/389/4939347

25. Malik J, 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 [cited 2019 Apr 21]. p. 53–76. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128119594000043

26. Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 May 26];8(4):571–86. Available from: https://academic.oup.com/advances/article/8/4/571/4558137

27. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. Adv Nutr [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 May 26];7(5):889–904. Available from: https://academic.oup.com/advances/article/7/5/889/4616723

28. Marković AK, Torić J, Barbarić M, Brala CJ. Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health. Vol. 24, Molecules. MDPI AG; 2019.

29. Hu N, Yu J-T, Tan L, Wang Y-L, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. Biomed Res Int [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 8];2013:524820. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865055

30. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Jun 8];11(9):1007–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681666

31. Pérez AG, León L, Pascual M, Romero-Segura C, Sánchez-Ortiz A, de la Rosa R, et al. Variability of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds in a Segregating Progeny from a Single Cross in Olea europaea L. and Sensory and Nutritional Quality

Implications. Gualillo O, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2019 Apr 29];9(3):e92898. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0092898

32. Covas MI. Tipos de Aceite de Oliva | Nuproas.se [Internet]. [cited 2019 Apr 21]. Available from: http://www.nuproas.se/es/nuproas/olive/types-of-olive-oil/

33. Farooqui AA, Farooqui T. Effects of Extra-Virgin Olive Oil in Neurological Disorders. In: Neuroprotective Effects of Phytochemicals in Neurological Disorders [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017 [cited 2019 Apr 21]. p. 133–48. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/9781119155195.ch6

34. Gardener H, Caunca MR. Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. Curr Nutr Rep [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2019 Apr 21];7(1):10–20. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s13668-018-0222-5

35. Koutsoni OS, Karampetsou K, Kyriazis ID, Stathopoulos P, Aligiannis N, Halabalaki M, et al. Evaluation of total phenolic fraction derived from extra virgin olive oil for its antileishmanial activity. Phytomedicine [Internet]. 2018;47:143–50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.030

36. Khalatbary AR. Natural polyphenols and spinal cord injury. Vol. 18, Iranian Biomedical Journal. Pasteur Institute of Iran; 2014. p. 120–9.

37. Sanmartin C, Venturi F, Sgherri C, Nari A, Macaluso M, Flamini G, et al. The effects of packaging and storage temperature on the shelf-life of extra virgin olive oil. Heliyon [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Jun 9];4(11):e00888. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018339859

38. Vissers MN, Zock PL, Katan MB. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: A review. Eur J Clin Nutr. 2004;58(6):955–65.

39. Karkoula E, Skantzari A, Melliou E, Magiatis P. Direct Measurement of Oleocanthal and Oleacein Levels in Olive Oil by Quantitative 1 H NMR. Establishment of a New Index for the Characterization of Extra Virgin Olive Oils. 2012 [cited 2019 May 11]; Available from: https://pubs.acs.org/sharingguidelines

40. Montedoro G, Servili M, Baldioli M, Miniati E. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. 1. Their extraction, separation, and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. J Agric Food Chem [Internet]. 1992 Sep [cited 2019 Jun 8];40(9):1571–6. Available from: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00021a019

41. Andrewes P, Busch JLHC, de Joode T, Groenewegen A, Alexandre H. Sensory Properties of Virgin Olive Oil Polyphenols: Identification of Deacetoxy-ligstroside Aglycon as a Key Contributor to Pungency. J Agric Food Chem [Internet]. 2003 Feb [cited 2019 Jun 8];51(5):1415–20. Available from: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf026042j

42. Beauchamp GK, Keast RSJ, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Nature. 2005;437(7055):45–6.

43. Smith AB, Han Q, Breslin PAS, Beauchamp GK. Synthesis and Assignment of

Absolute Configuration of (−)-Oleocanthal: A Potent, Naturally Occurring Non-steroidal Anti-inflammatory and Anti-oxidant Agent Derived from Extra Virgin Olive Oils. Org Lett [Internet]. 2005 Oct 27 [cited 2019 Jun 8];7(22):5075–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235961

44. Fogliano V, Sacchi R. Oleocanthal in olive oil: Between myth and reality. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 May 7];50(1):5–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397870

45. USE OF THE IRRITATING PRINCIPAL OLEOCANTHAL IN OLIVE OIL, AS WELL AS STRUCTURALLY AND FUNCTIONALLY SIMILAR COMPOUNDS [Internet]. 2007 [cited 2019 Jun 8]. Available from: https://patents.google.com/patent/US8586632B2/en

46. Cicerale S, Conlan XA, Barnett NW, Keast RSJ. Storage of extra virgin olive oil and its effect on the biological activity and concentration of oleocanthal. Food Res Int [Internet]. 2013;50(2):597–602. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.046

47. 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

48. Chemistry RS of. Oleocanthal | C17H20O5 | ChemSpider [Internet]. [cited 2020 Jan 5]. Available from: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.17614378.html?rid=8a96f203-1616-4233-9d6d-4d7f140b167b&page_num=0

49. Oleocanthal | C17H20O5 - PubChem [Internet]. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11652416#section=MeSH-Entry-Terms

50. Kotsiou A, Tesseromatis C. Oleocanthal an extra-virgin olive oil bioactive component. ~ 95 ~ J Med Plants Stud [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 23];5(3):95–100. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/e6ef/36e6c3dcc00e1c27f702d415ab07c9d95b6e.pdf

51. Dinda B, Dinda M, Kulsi G, Chakraborty A, Dinda S. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review [Internet]. Vol. 169, European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson; 2019 [cited 2019 May 27]. p. 185–99. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341930220X?via%3Dihub

52. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. Front Cell Neurosci. 2014 Apr 22;8(1 APR).

53. Villarrubia VG. COMPOSITION BASED ON EXTRA VIRGIN OLIVE OILS. Spain; US 2012/0308586 A1. p. 27.

54. Villarrubia VG, Morales JT. ¿POR QUÉ NO TODOS LOS ACEITES DE OLIVA SON

IGUALES?

55. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? J Alzheimer's Dis [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2019 Jun 6];67(3):795–819. Available from: https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD181028

56. Unlu Unsal U, Collu F, Vatandas G, Gurcu B, Kurtulus DURANSOY Y, Taneli F, et al. Mesut METE 1 , Isil AYDEMİR Neuroprotective Effects of Oleocanthal, a Compound in Virgin Olive Oil, in a Rat Model of Traumatic Brain Injury.

57. Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders : what comes first ? 2018;1–11.

58. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 8];5:12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29564335

59. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. Nutr Res Rev [Internet]. 2005 Jun 14 [cited 2019 Jun 8];18(1):98–112. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422405000089/type/journal_article

60. Van Dam D, Coen K, De Deyn P. Ibuprofen modifies cognitive disease progression in an Alzheimer's mouse model. J Psychopharmacol [Internet]. 2010 Mar 28 [cited 2019 Jun 8];24(3):383–8. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881108097630

61. Knyazev AN, Avrova NF, Vlasova YA, Alekseeva OS, Krivchenko AI, Demchenko IT, et al. Ontogenetic and Phylogenetic Approaches for Studying the Mechanisms of Cognitive Dysfunctions. In: Evolutionary Physiology and Biochemistry - Advances and Perspectives. InTech; 2018.

62. US7879344B2 - Transdermal delivery of oleocanthal for relief of inflammation - Google Patents [Internet]. [cited 2019 Dec 28]. Available from: https://patents.google.com/patent/US7879344B2/en

63. OMS. Demencia [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia

64. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dement [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 May 27];15(3):321–87. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526019300317

65. Colizzi C. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Jun 8];5:184–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352873718300544

66. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. Journal of Clinical Neuroscience. 2019.

67. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):1–14.

68. Guía de nutrición para las personas con AR [Internet]. [cited 2019 Dec 29]. Available from: http://espanol.arthritis.org/espanol/ejercicio/dieta-nutricion/guia-nutricion-ar/

69. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S, Angeloni C, Malaguti M, et al. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Oct 25 [cited 2019 Jun 9];18(11):1–27. Available from: http://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2230

70. Auburn University Research on Olive Oil for Alzheimer's Disease (AU-ROOAD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 29]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03824197

71. Olive Net [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: https://olive-net.eu/

72. OBJECTIVES – Olive Net [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: https://olive-net.eu/about/objects/

73. Fergus y Yo, verde: el fraude de los aceites de oliva milagrosos contra el cáncer y el envejecimiento [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: https://www.facua.org/es/noticia.php?Id=11939

74. CÓDIGO DEONTOLÓGICO DE LA PROFESIÓN DE DIETISTA---NUTRICIONISTA (D---N) [Internet]. España; 2013 [cited 2020 Jan 21]. Available from: https://www.consejodietistasnutricionistas.com/wp-content/uploads/2014/06/Codigo-Deontologico-Vs-2013-final.pdf