



## EDITORIAL

# ¿Los compuestos fenólicos ejercen sus efectos en nuevas vías o mecanismos que explicarían efectos cardiosaludables del aceite de oliva virgen?

## Do phenolic compounds exercise their effects by new pathways or mechanisms that would explain the healthy-heart effects of virgin olive oil?

Rosa Solà-Alberich<sup>a</sup>, Rosa M. Valls-Zamora<sup>a</sup>, Sara Fernández-Castillejo<sup>a</sup>,  
Úrsula Catalán-Santos<sup>a</sup>, Anna Pedret-Figuerola<sup>a</sup>, Montse Giralt-Batista<sup>b</sup> y  
Valentini Konstantinidou<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi (URLA), CIBERDEM, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España*

<sup>b</sup> *Unitat de Farmacologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España*

Recibido el 8 de noviembre de 2011; aceptado el 9 de noviembre de 2011

En la actualidad, se están consolidando los efectos beneficiosos de los compuestos fenólicos (CF) del aceite de oliva sobre los factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares<sup>1-3</sup>. Aunque la concentración de CF presentes en el aceite de oliva virgen (AOV) es baja en comparación con otros alimentos<sup>4</sup>, como las frutas y las verduras<sup>5</sup>, se les atribuyen actividades biológicas cardiosaludables específicas<sup>6,7</sup>. En el AOV la concentración de CF es de entre 200-500 mg/kg de aceite, y se encuentran en la fracción no oleosa que representa el 1,5% del total del aceite virgen<sup>8</sup>. Otros tipos de aceite de oliva no contienen CF. Los efectos cardioprotectores de los CF se adicionan a los efectos observados con el consumo de los ácidos grasos, denominada fracción oleosa que corresponde al 98-99% del total del AOV, de los cuales, el 73-75% son ácidos grasos monoinsaturados (con un predominio del ácido oleico), el 10%-15% son ácidos grasos poliinsaturados y el 14-15% son ácidos grasos saturados<sup>9</sup>.

En concreto, se ha visto que el consumo de CF aportados por AOV mejora el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, y la función endotelial y reduce la oxidación lipídica

y del ADN, la función trombótica y la inflamación en voluntarios sanos y en pacientes que han presentado un episodio coronario<sup>6,7</sup>.

Estos efectos protectores cardiovasculares plantean nuevas preguntas sobre los mecanismos de acción de los CF. Dichos mecanismos podrían explicarse por la capacidad de modular la expresión de genes relacionados con diferentes rutas de señalización celular y del metabolismo. En este contexto, algunos factores como la absorción de los CF, valorada mediante la biodisponibilidad<sup>5</sup>, o los efectos de la microbiota del intestino sobre el metabolismo de los CF<sup>10</sup> determinan, en gran parte, los efectos beneficiosos sobre la salud<sup>5</sup>.

La complejidad de los efectos de los compuestos bioactivos o de los alimentos en las personas se puede estudiar mediante diversas técnicas de análisis, que se denominan de forma global genómica funcional (*functional genomic approaches*)<sup>11</sup> o nutrigenómica<sup>12,13</sup> y incluyen:

1. La genómica, el genoma en su totalidad y la genética que enfoca el estudio de los polimorfismos de los genes (por

ejemplo los Single-Nucleotide polymorphism (SNPs)). Mas recientemente, se estudia la epigenética.

2. La transcriptómica, que valora la transcripción del ADN y analiza los cambios en la expresión de genes medidos a nivel de ARNm (expresión génica) en células como las células mononucleares de sangre periférica, el subconjunto de las células sanguíneas (constituido por linfocitos y monocitos/macrófagos, aisladas en sangre periférica [*peripheral blood mononuclear cells*; PBMC])<sup>13</sup> en un tejido, o el análisis de micro-ARN, etc. La expresión génica se puede estudiar de forma no orientada y determinar patrones de expresión diferenciada de genes proceso que se denomina «*signatures*», o analizar la expresión de forma dirigida de un gen o escasos genes de una vía metabólica determinada<sup>13</sup>.
3. La proteómica, que estudia y analiza los cambios a nivel de las proteínas.
4. La metabolómica, que analiza los los cambios metabolitos, productos finales del metabolismo.

El estudio de la caracterización de las personas a partir de las «ómicas» propone que al fenotipo se le denomine *deep phenotyping*<sup>14</sup> o *phenomics* y si existe un problema-patología *pathophenomics*<sup>15</sup>.

El trabajo sobre transcriptómica publicado por Camargo et al<sup>16</sup> se centra en el estudio de la expresión del ARNm en un amplio número de genes en PBMC de personas que han consumido CF del AOV. La expresión génica aporta nuevos datos de los procesos biológicos afectados por los nutrientes. Para aproximarse al estudio de la expresión génica de las personas, las PBMC son buenas candidatas por ser de relativamente fácil obtención en humanos comparado con otros tejidos, además de facilitar la evaluación de las respuestas biológicas, siendo una fuente potencial para la identificación de nuevos biomarcadores de respuesta después del consumo de un alimento<sup>13</sup>.

La bibliografía reciente sobre los métodos de transcriptómica que se han aplicado en estudios de intervención con AOV en voluntarios sanos, muestran que la expresión génica se modifica con cierta rapidez: El consumo de 50 mL de AOV, en situación postprandial hasta 6h después de la ingesta, ha demostrado la mejora de la expresión de genes involucrados en nuevas vías metabólicas como la sensibilidad a la insulina y el síndrome metabólico<sup>17</sup>. El consumo diario de 25 mL de AOV durante 3 semanas inhibe los genes involucrados en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis<sup>18</sup>. Se ha avanzado en el estudio de los efectos de los CF del aceite de oliva virgen como parte de una dieta mediterránea con aceite de oliva virgen AOV (328 mg de CF/kg de aceite) o con el mismo aceite pero donde se han eliminado los CF (55 mg de CF/kg de aceite) o con una dieta control en voluntarios sanos, durante 3 meses<sup>19</sup>. Los dos tipos de aceite fueron aportados en cantidad suficiente para que fueran consumidos por toda la familia (15 L de aceite por participante) en crudo o en la cocción durante los períodos de intervención. El consumo de los CF del aceite de oliva, en el contexto de una dieta mediterránea, reduce la expresión de genes proaterogénicos relacionados con la inflamación. Esta reducción en la expresión de los genes se correlaciona con la reducción observada en marcadores sistémicos de inflamación<sup>19</sup>. Los datos descritos en la bibliografía corresponden a los efectos del consumo de los CF del

aceite de oliva o del AOV en voluntarios sanos, y el estudio de Camargo et al<sup>16</sup> aporta resultados sobre los efectos del consumo de CF presentes en un AOV en pacientes afectados de síndrome metabólico, por el elevado riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, proceso que se considera un equivalente de riesgo cardiovascular<sup>20</sup>.

El trabajo de Camargo et al<sup>16</sup> se ha centrado en los pacientes con síndrome metabólico cuyas características clínicas ilustran la complejidad de la enfermedad, estando involucradas varias rutas metabólicas, como las inflamatorias<sup>21</sup>. En el estudio se observa que a las 4h de la ingesta de un desayuno con AOV (60 g de pan blanco con 40 mL de aceite) rico en CF (398 mg/kg de aceite) comparado con el aceite bajo en CF (70 mg/kg de aceite) se reprime la expresión de 18 genes relacionados directamente con procesos de señalización, entre ellos 12 factores de transcripción implicados en proliferación y crecimiento celular. Estos datos demuestran las propiedades asociadas a los CF, tales como las antiinflamatorias, antitumorales y antiaterogénicas, además de mejorar los parámetros lipídicos y disminuir el estrés oxidativo. De esta forma se amplían los mecanismos de acción de los CF que estaban centrados en la capacidad antioxidante<sup>5</sup>. Asimismo, se precisa avanzar en el conocimiento de los efectos de los distintos tipos de CF del AOV detectados en plasma posprandial después del consumo de una cantidad de aceite de oliva sobre las enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>.

En el análisis de los aspectos positivos y negativos de las investigaciones en el campo de la transcriptómica aplicada a los estudios de intervención nutricional, el estudio de Camargo et al<sup>16</sup> ha utilizado el sistema de expresión génica no dirigida que aporta un aspecto positivo, pues estudia una amplia cantidad de genes y se espera observar cambios para, posteriormente, generar hipótesis. En cambio, el estudio de la expresión de genes involucrados en una vía metabólica predeterminada reduce las posibilidades de explorar otros mecanismos de acción. Así, en función de los objetivos se elegirá un tipo u otro de análisis de los datos de expresión génica. Otro aspecto positivo de la transcriptómica es que contribuye a diferenciar entre las personas que responden a los cambios nutricionales de las que no responden<sup>12</sup> y se amplían las formas de estudio para identificar las personas que responden o no a los cambios de la dieta. No obstante, estas técnicas están en fase de desarrollo y necesitan que sus aportaciones se confirmen con datos clínicos en varios estudios.

La aplicación actual de la transcriptómica en los estudios de intervención en humanos precisa de un diseño adecuado, identificando un control adecuado. Nos interesa estudiar los efectos de un producto rico en un nutriente y compararlo con la actividad de un producto pobre en este nutriente<sup>13</sup>. Este aspecto se confirma en el artículo de Camargo et al<sup>16</sup> con el empleo de un aceite de oliva rico en CF (398 mg/kg de aceite) y un aceite que se han eliminado los CF (70 mg/kg de aceite) y se considera como control.

A efectos metodológicos, la utilización de PBMC de los participantes facilita la identificación de nuevos biomarcadores tanto de enfermedad como de consumo<sup>4</sup>, por ser de fácil obtención como ya se ha comentado con anterioridad. Además, las PBMC en estudios de intervención son una diana para estudiar las vías inmunológicas e inflamatorias y poder

así estudiar algunos procesos que tienen lugar en otros tejidos menos accesibles.

Las perspectivas de futuro en el estudio de la resistencia a la insulina, como base del síndrome metabólico y para entender la fisiología molecular, tanto los mecanismos compensadores o los reguladores de los procesos oxidantes e inflamatorios, podrían llevar a la nutrición personalizada y a la adaptación de patrones nutricionales. La integración de datos genómicos, epigenéticos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos proporcionará la base para la valoración de la compleja relación genotipo-nutrición-fenotipo, ya que en muchos casos no se observa el fenotipo esperado.

En resumen, el consumo de AOV rico en CF, en una dosis única, actúa en los factores de transcripción de PBMC involucrados en proliferación y crecimiento celular. En estudios de intervención nutricional, después del consumo de una dosis única de aceite de oliva virgen rico en CF, se reduce la expresión de genes, determinada en PBMC de participantes, que influyen sobre los factores de transcripción implicados en proliferación y crecimiento celular. El consumo diario de un AOV rico en CF, del aceite de oliva en el contexto de una dieta mediterránea, reduce la expresión de genes pro-aterogénicos relacionados con la inflamación. Así, se aportan datos sobre nuevos mecanismos que explicarían efectos cardiosaludables del aceite de oliva virgen.

## Bibliografía

- Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Int Med*. 2006;145:333-41.
- Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1864-8.
- Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr*. 2008;100:159-65.
- Suárez M, Valls RM, Romero MP, Macià A, Fernández S, Giralte M, et al. Bioavailability of phenols from a phenol-enriched olive oil. *Br J Nutr*. 2011;21:1-11.
- Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, et al. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr*. 2011;141:989S-1009S.
- Perez-Jimenez F, Ruano J, Perez-Martinez P, Lopez-Segura F, Lopez-Miranda J. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:1199-208.
- Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res*. 2007;55:175-86.
- Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A, Gómez-Caravaca AM, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A, et al. Phenolic molecules in virgin olive oils: a survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules*. 2007;12:1679-719.
- Mataix J. Aceite de oliva virgen y salud. Universidad de Granada, 2004.
- Kemperman RA, Bolca S, Roger LC, Vaughan EE. Novel approaches for analysing gut microbes and dietary polyphenols: challenges and opportunities. *Microbiology*. 2010;156 Pt 11:3224-31.
- Disponible en: <http://www.functionalgenomics.org.uk/>. [Consultado: 7/11/11].
- Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:637-51.
- Elliott RM. Transcriptomics and micronutrient research. *Br J Nutr*. 2008;99 Suppl 3:S59-65.
- Tracy RP. «Deep phenotyping»: characterizing populations in the era of genomics and systems biology. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:151-217.
- Hegele RA. Phenomics, lipodystrophy, and the metabolic syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14:133-7.
- Camargo A, Ruano J, Fernández JM, Parnell LD, Jiménez A, Santos-González M, et al. Interacción de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen con las rutas de señalización celular. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:263-9.
- Konstantinidou V, Khymenets O, Covas MI, De la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Anglada R, Farré M, et al. Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *OMICS*. 2009;13:431-8.
- Khymenets O, Fitó M, Covas MI, Farré M, Pujadas MA, Muñoz D, et al. Mononuclear cell transcriptome response after sustained virgin olive oil consumption in humans: an exploratory nutrigenomics study. *OMICS*. 2009;13:7-19.
- Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Khymenets O, De la Torre R, Saez G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J*. 2010;24:2546-57.
- Korcza D, Dietl M, Steinhauser G. Effectiveness of programmes as part of primary prevention demonstrated on the example of cardiovascular diseases and the metabolic syndrome. *GMS Health Technol Assess*. 2011;7. Doc 02.
- Wang J, Wu Z, Li D, Li N, Dindot S, Satterfield MC, et al. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*. 2011. doi: 10.1089/ars.2011.4381.