

EL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES, CON ESPECIAL MENCIÓN AL CÁNCER DE MAMA

JOSÉ JUAN GAFORIO*

Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental; Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Jaén; Ilustrísimo Vicepresidente del Colegio de Médicos de Jaén; Ilustrísimos señoras y señores Académicos, amigos todos.

Mis primeras palabras son de agradecimiento. Agradecimiento a esta Real Academia por la alta distinción que me ha otorgado nombrándome Académico Correspondiente de la misma. Quiero manifestar aquí mi compromiso de colaborar con las tareas generales de la Real Academia que me sean encomendadas dentro del ámbito de conocimiento al que estoy dedicado. Agradecimiento a los señores académicos que me honraron al presentar mi candidatura y, a los que la votaron favorablemente. Especial agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente de la Corporación, Dr. D. Antonio Marín Garrido, que ha sido el principal valedor de mi candidatura. Y en esta primera parte de agradecimientos, tengo que expresar mi más sincera gratitud al Ilmo. Sr. Dr. D. Tesifón Parrón Carreño, Académico de Número de esta Real Academia, por su ofrecimiento para contestar hoy este discurso. Ciertamente para mi, estar hoy aquí supone un privilegio que no soñaba alcanzar.

* Catedrático de la Universidad de Jaén.

Paso ahora a la lectura de mi discurso titulado: *“El aceite de oliva virgen en la prevención de enfermedades, con especial mención al cáncer de mama”*.

El gasto total en salud en los países de nuestro entorno representa un volumen muy considerable y, no ha dejado de crecer en los últimos años. En el año 2000, los países de la OCDE dedicaron a este menester el 7,2% del PIB, mientras que España le dedicó el 6,8%. Doce años después, en 2012, este gasto subió al 8,9% tanto en los países de la OCDE como en España. El crecimiento ha sido significativo. Si consideramos el gasto público en salud invertido en el año 2000, en los países de la OCDE representaba el 5,2% del PIB y, en España, el 4,9%. En el año 2012, tanto los países de la OCDE como España dedicaban a este menester un 6,4% del PIB. El gasto en productos farmacéuticos sigue la misma tendencia. En 2000, por este concepto, los países de la OCDE dedicaban un 1,2% de su PIB y, España un 1,5%. Doce años después, en 2012, ambas cifras son del 1,5% del PIB. En este caso, a partir del año 2011 ha habido un recorte muy considerable en España pues, en 2010 llegamos a dedicar un 1,7% del PIB a gastos en productos farmacéuticos.

Las cifras son elocuentes marcando una tendencia clara, los países de nuestro entorno dedican cada vez más dinero a cuidar la salud de sus ciudadanos. Sin embargo, la crisis económica de los últimos años, obliga a un control estricto del gasto, no siendo una excepción el relacionado con la salud. Evidentemente, no puede seguir la persistente escalada en el gasto sin poner un límite pues, de seguir así, la viabilidad del sistema sería insostenible. El objetivo a lograr sería procurar óptimos niveles de salud a los ciudadanos con un gasto sensato y asumible por las economías de los países. Debe prevalecer el ideal de alcanzar un sistema de salud viable y sostenible. No hay otra salida.

El capital que se ha invertido en el Sistema Nacional de Salud se ha traducido en un aumento importante en la calidad de vida. Como ejemplo de ello, podemos considerar la evolución de la expectativa de vida a lo largo de los años. En 1960, la expectativa de vida de las mujeres era de 70,6 años, mientras que en los hombres era de 65,4 años. En 2015, podemos decir que la expectativa de vida de las mujeres en España se ha incrementado hasta los 86,1 años, es decir, 15,5 años más, mientras que, en los hombres se eleva a 80,2 años, lo que supone 14,8 años de diferencia. Actualmente, España ocupa el segundo lugar con mayor expectativa de vida entre los países de la OCDE. La expectativa de vida media de las mujeres de los países de la OCDE es 83,1 años y, la de los hombres es 77,8 años.

Para gestionar la sanidad pública eficientemente y programar las actuaciones a acometer de forma atinada, es necesario considerar diferentes variables, entre las que se encuentran la **pirámide de población** y, los **retos de salud** a los que nos enfrentamos.

La pirámide de población en España muestra una morfología regresiva, lo que indica un envejecimiento de la población y, las previsiones de futuro señalan una consolidación de esta tendencia. En España, la población mayor de 65 años se sitúa alrededor del 17% de la población total, unos siete millones de personas, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se prevé que, en 2050, las personas mayores de 65 años supondrán cerca del 40% de la población, ¡más de 13 millones de personas! Esta proporción será una de las mayores dentro de los países de la OCDE junto con Japón y Corea. La misma tendencia se observa en el conjunto de países de la OCDE puesto que, en 1960, los mayores de 65 años representaban menos del 9% de la población; en 2010, se incrementó al 15% y; en 2050, se prevé que alcance el 27%. Con respecto al porcentaje de población que tiene más de ochenta años, el incremento será igual de llamativo. En el año 2010, la media de personas mayores de ochenta años era del 4% y, en 2050 se prevé que llegue hasta el 10% de la población. En España, el incremento será aun mayor, pasaremos del 5% de la población en 2010 al 15% en 2050. Como es bien sabido, a mayor edad, mayor número de enfermedades crónicas y degenerativas. Todo ello implica mayor gasto en salud.

Sobre los retos de salud a los que hacer frente, hay que considerar que, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países de la OCDE. En el año 2013, han causado el 32,3% de las muertes. El segundo puesto en esta estadística lo ocupa el cáncer, responsable de una de cada cuatro muertes ocurridas en los países de la OCDE.

En la primera de las patologías, el depósito graso en las arterias es el causante etiológico central. El aumento de estas patologías se asocia a un cambio en la dieta de la población que reemplazan la tradicional por la dieta denominada occidental. Ello conlleva la promoción de la obesidad que representa uno de los factores de riesgo modificables asociados a ciertos tipos de cáncer.

La diabetes es una enfermedad crónica que supone un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Se asocia también al Síndrome Metabólico en el que conviven: diabetes, hipertensión arterial, aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del colesterol HDL y sobrepeso. La diabetes es una patología que está en continuo crecimiento en todos los países del mundo. En el año 2011, 85 millones de personas con diabetes vivían en los países de la OCDE, esto representa el 6,9% de

la población que tiene entre 20 y 79 años. En el año 2030, se prevé que la cantidad de personas con diabetes llegará a ser de 108 millones de personas. La diabetes tipo 2, o no insulino-dependiente, supone entre el 80 y el 90% de los casos de diabetes y el número de afectados está aumentando en todo el mundo de forma acelerada. Está íntimamente asociada a problemas de sobrepeso u obesidad y, consecuentemente, a una dieta poco saludable.

Sin lugar a dudas, el aumento del sobrepeso y obesidad en todo el mundo, es uno de los principales desafíos para la salud pública. En la última década, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado en todos los países de la OCDE. Los datos de las últimas encuestas indican que, el 52,6% de la población adulta manifiesta tener sobrepeso u obesidad. Los estudios donde se han realizado las mediciones de forma controlada, indican que la proporción es aún mayor, llegando a ser del 55,6%. La Encuesta Nacional de Salud (ENS) matiza que, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha duplicado en España en las últimas dos décadas y media (1987-2012). Según estos datos, más de la mitad de la población adulta masculina española tiene sobrepeso u obesidad, mientras que en las mujeres, llega a ser de un 44,2%. Más preocupante si cabe es, el aumento de la prevalencia de sobrepeso u obesidad entre la población más joven. Según los últimos datos publicados por la OCDE, el 24% de los niños de los países que la integran tiene sobrepeso u obesidad, mientras que, en el caso de las niñas la cifra es del 22%. Aunque hay cierta variabilidad en las cifras obtenidas en los diferentes estudios, los datos publicados por “*World Obesity Federation*” correspondientes al año 2012 indican que, el 32,3% de los niños españoles tienen sobrepeso (incluidos también los que tienen obesidad), mientras que para las niñas, el porcentaje representa el 29,5%. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en los países en desarrollo, hasta el 20% de los niños menores de 5 años tienen sobrepeso.

Los niños con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de padecer ciertas patologías, tanto durante su adolescencia como en la edad adulta. Las evidencias revelan que, los niños con sobrepeso tienen una mayor riesgo de ser adultos obesos. El sobrepeso es un factor de riesgo bien conocido de numerosos problemas de salud, que incluyen: hipertensión, altos niveles de colesterol, diabetes, enfermedades cardiovasculares, problemas respiratorios, enfermedades musculoesqueléticas y, algunos tipos de cáncer. Puesto que el sobrepeso y la obesidad están asociados a un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas, se les consideran factores que incrementan de forma significativa el gasto dedicado a salud.

Todos los datos reflejados anteriormente indican que, es urgente implementar estrategias frente a los retos de salud que tenemos ante nosotros y, todo ello, mante-

niendo la viabilidad y la calidad del Sistema Nacional de Salud, sin que el aumento del gasto lo haga inviable y tire por tierra lo conseguido en las últimas décadas. La situación de crisis económica, obliga a optimizar recursos, conseguir más con menos. Ante este panorama, hay que fomentar las medidas de prevención.

Las evidencias científicas disponibles demuestran que la dieta guarda una estrecha relación con la salud. Efectivamente, tal y como proclama la propia Organización Mundial de la Salud, la dieta malsana es un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, cáncer o diabetes. La recomendaciones que esta organización propugna, son: lograr un equilibrio calórico y peso saludables; reducir la ingesta calórica procedente de las grasas, cambiar las grasas saturadas por las insaturadas y eliminar los ácidos grasos *trans*; aumentar el consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos; reducir la ingesta de azúcares libres y; reducir el consumo de sal, garantizando que sea yodada.

Todas las organizaciones científicas coinciden en resaltar que la salud nutricional es un factor decisivo en la situación sanitaria mundial. La mejora de los hábitos dietéticos es un problema de toda la sociedad, y no solo de cada uno de los individuos que la componen. Por consiguiente, requiere un enfoque poblacional, multisectorial y adaptado a las circunstancias culturales. Todos estos datos indican bien a las claras que, promover la adherencia a una dieta sana, debe ser una de las actuaciones ineludibles para abordar de forma eficiente la prevención de un número significativo de patologías, entre las que se encuentran: las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes tipo 2 y, ciertos tipos de cáncer.

La nutrición juega un papel central en la prevención de numerosas enfermedades por lo que se considera un promotor de la salud de primer orden. Los numerosos datos obtenidos, tanto en estudios experimentales como epidemiológicos, demuestran que la cantidad de calorías ingeridas, la cadencia de las comidas, así como algunos de los nutrientes que ingerimos con los alimentos, están implicados en la patogenia de las enfermedades crónicas descritas anteriormente.

Llevar una dieta sana a lo largo de la vida, ayuda a prevenir la malnutrición en todas sus formas, así como, distintas enfermedades no transmisibles. Sin embargo, estamos asistiendo al asentamiento de hábitos dietéticos poco saludables: se consumen más alimentos hipercalóricos, más grasas saturadas, más grasas *trans*, más azúcares libres y, más sal de lo que sería conveniente. A esto se le suma que hay muchas personas que no comen suficientes frutas, verduras y fibra dietética. Todo ello se ve favorecido por un cambio en el estilo de vida que promueve estos cambios: la falta de

tiempo; la rápida urbanización; el aumento de producción de alimentos procesados; la pérdida de la cultura culinaria, cada vez es más escaso el número de personas que son capaces de cocinar platos tradicionales. Un signo de lo que está ocurriendo es constatar la multiplicación de restaurantes de comida rápida en nuestras ciudades. No tanto en España pero si en los países anglosajones, impera la idea que el tiempo que uno dedica a cocinar, incluso a comer, es tiempo perdido y, por tanto, consideran que hay que invertir el menos tiempo posible en ello.

La dieta Mediterránea es el paradigma de dieta saludable. Son innumerables los artículos científicos que indican sus bondades. Enfermedades como las cardiovasculares, diabetes, algunos tipos de cáncer, Alzheimer y Síndrome Metabólico, entre otras, pueden prevenirse, al menos parcialmente, mediante la adherencia a este tipo de dieta. La dieta Mediterránea fue declarada Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por la Unesco. En su declaración, no solo se resalta la calidad de los alimentos que la caracterizan, se enfatiza también las técnicas culinarias y, las costumbres y tradiciones que les son propias.

Aunque la dieta Mediterránea no es única, pues cada país tiene sus peculiaridades, lo que la caracteriza es un alto ratio de grasas monoinsaturadas / saturadas, la gran mayoría de las grasas provienen del consumo de aceites de oliva vírgenes (AOVs); alto consumo de alimentos de origen vegetal: hortalizas, verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y, frutos secos; utilización generosa de condimentos y especias; consumo moderado de pescado, carne y productos lácteos y; por último, en los países del norte del Mediterráneo, consumo de alcohol, fundamentalmente vino, en cantidades moderadas y acompañando a las comidas.

A pesar de los beneficios para la salud que comporta seguir la dieta Mediterránea, asistimos con preocupación al cambio de costumbres dietéticas que está acaeciendo en nuestro país. El último informe del Consumo de Alimentos en España, con datos del año 2014, editado por el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medioambiente del Gobierno de España, confirma una disminución del consumo de los siguientes alimentos típicos de la dieta Mediterránea: fruta fresca, hortalizas y verduras, legumbres y pescado. Estos datos son muy chocantes si consideramos que España es uno de los líderes mundiales en exportación de frutas y hortalizas.

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) analiza, en un informe publicado en junio de 2015, el impacto de los cambios de estilo de vida y la globalización en lo que considera una dieta modélica como es la Mediterránea. Deja constancia que, la globalización, la comercialización de alimentos

y los cambios en los estilos de vida, están alterando los patrones de consumo en el Mediterráneo, dejando atrás frutas y legumbre y orientándose más hacia la carne y productos lácteos. Ello conlleva un aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso, al mismo tiempo que un aumento de enfermedades crónicas causadas por una mala alimentación.

Ante esta realidad, la FAO insiste en que se necesitan campañas de sensibilización para promover entre los consumidores la demanda de productos mediterráneos tradicionales, con la vista puesta en una mejor integración de las tendencias alimentarias y los hábitos de consumo actuales con el uso de productos locales en toda la región. Para ello, apunta que es necesario aumentar la colaboración entre responsables políticos, investigadores e industria alimentaria para entender mejor los sistemas y tendencias alimentarias.

Sensible a estos cambios, que por otra parte no son exclusivos de los países mediterráneos, la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en un informe emitido por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), ha advertido recientemente sobre la relación entre el cáncer colorrectal y el consumo excesivo de carne roja y carne procesada.

El primer estudio que enfatiza la peculiaridad de la dieta de la región mediterránea fue patrocinado por la Fundación Rockefeller y se hizo a instancia del gobierno de Grecia en 1948. El estudio lo dirigió el epidemiólogo Leland Allbaugh y se llevó a cabo en la isla de Creta. Los resultados se publicaron en una monografía en el año 1953. En ella se especificaba que la dieta básica consistía en aceitunas, cereales, legumbres, frutas, verduras y plantas silvestres junto con una limitada cantidad de carne de cabra, leche, derivados cárnicos y pescados. La comida no se consideraba completa sin la presencia de pan y, las aceitunas y el aceite de oliva contribuían en gran medida a la ingesta calórica. Sobre el consumo de aceite, se especificaba que se usaba tanto aceite de oliva virgen que los alimentos parecían sumergirse literalmente en él. El informe concluía que el patrón y hábitos alimenticios de los cretenses era sorprendentemente bueno y, extraordinariamente bien adaptado a los recursos naturales y económicos así como a sus necesidades.

A este le siguió el "*Estudio de los siete países*", dirigido por Ancel Keys. Este estudio fue el que impulsó el concepto de "dieta Mediterránea" y concluyó que era la causante de una menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad si se comparaba con aquellos países donde se sigue una dieta occidental con alto consumo de grasas de origen animal. Este fue un estudio pionero que despertó el interés sobre

los beneficios saludables de la dieta Mediterránea. A este le siguieron otros muchos que no voy a desgranar pormenorizadamente para no extenderme en exceso.

Si quiero hacer mención de un estudio, principalmente por la relevancia de sus resultados, y a ello se le suma que ha sido realizado en España. Me refiero al estudio PREDIMED que evaluó los efectos de la dieta Mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. En este estudio multicéntrico participaron 7447 pacientes y, su principal conclusión fue que la dieta Mediterránea tradicional suplementada con aceite de oliva virgen extra y frutos secos, reduce en un 30% la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores, a saber, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Este estudio aporta una evidencia científica de primer orden a favor de la eficacia de la dieta Mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Hay que destacar que, los participantes, se adjudicaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio: el grupo control se le administraba una dieta baja en grasa, siguiendo las directrices de la Asociación Americana del corazón (*American Heart Association guidelines*); al segundo de los grupos, se les administraba una dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra y; al tercero, una dieta Mediterránea suplementada con frutos secos. De entre ellas, en la que se obtuvo un resultado más beneficioso fue la suplementada con aceite de oliva virgen extra. Los resultados se han publicado en revistas del prestigio de "*New England Journal of Medicine*", que posee el mayor factor de impacto en la categoría de Medicina General e Interna.

Este mismo año, se ha iniciado un nuevo estudio que supone avanzar un paso más, se trata del estudio PREDIMED-PLUS. Este es un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, participan 22 instituciones diferentes entre hospitales y universidades de toda España. Entre ellas, se encuentra la Universidad de Jaén y los investigadores participantes son Miguel Delgado Rodríguez y yo mismo. El estudio, está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Instituto de Salud Carlos III. Este estudio surge ante el planteamiento que hace el Comité Científico Asesor Externo de PREDIMED (en el que participan investigadores de prestigiosas instituciones europeos y norteamericanas, como la Universidad de Harvard), sobre la necesidad de valorar si la dieta Mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, previene la enfermedad en sujetos de elevado riesgo, como son aquellos que padecen el Síndrome Metabólico, una afección cada vez más frecuente y esencialmente motivada por un estilo de vida poco saludable. En total, vamos a estudiar una población de 6000 hombres y mujeres de 55 a 75 años, con sobrepeso u obesidad y que cumplan, al menos, tres criterios de Síndrome Metabólico. Este tamaño de muestra es el más grande

en cualquier diseño de intervención dietética existente en el mundo de prevención secundaria pues, los pacientes son ya enfermos identificados por sus médicos. Se pretende evaluar el efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta Mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual en comparación con un grupo control asignado a consejos no intensivos sobre dieta sana, también tipo mediterráneo, siguiendo la práctica clínica habitual. Por consiguiente, se trata de un estudio encuadrado en la búsqueda de estrategias de prevención de enfermedades, fundamentalmente en las cardiovasculares (que representan la causa de mortalidad más importante en España) aunque, de los resultados obtenidos, se sacarán conclusiones que afecten a otras patologías como el cáncer.

Uno de los aspectos que ha podido llamar más la atención en los ensayos clínicos reseñados es que, la ingesta habitual y generosa de una grasa, como es el aceite de oliva virgen extra, se relacione con la prevención de las enfermedades cardiovasculares y de sus complicaciones más graves. Hasta ahora, la clase médica insistía en prescribir dietas bajas en grasas y, los resultados obtenidos chocan frontalmente con esta norma.

Pero, ¿qué les hace ser a los aceites de oliva vírgenes (AOVs) saludables en contraposición a otros tipos de grasas? Para responder a esta cuestión, tenemos que tener muy presente su composición y proceso de elaboración.

Los AOVs son auténticos zumos oleosos de un fruto, que es la aceituna. La aceituna madura contiene entre un 18 y un 28% de aceite; entre un 40 y 50% de agua de vegetación o alpechín y, finalmente; el hueso y los tejidos vegetales, que constituyen el orujo y representan entre el 30 y 35%. Los AOVs, se obtienen directamente de la aceituna sana y únicamente por procedimientos mecánicos o por otros físicos en condiciones, especialmente térmicas, que no producen la alteración del aceite y que no han tenido más tratamiento que el lavado, decantación, centrifugación y filtrado. El aceite resultante, contiene los componentes naturales que, originariamente están presentes en la aceituna.

La composición de los AOVs depende de diferentes factores, entre otros, del tipo de aceitunas, grado de maduración, y proceso de elaboración. En los AOVs, podemos distinguir dos porciones diferenciadas:

La primera es la *fracción mayoritaria*: representa entre el 98% y el 99% del aceite. Está compuesta mayoritariamente por triglicéridos, pero también contiene ácidos grasos libres y fosfolípidos. En los AOVs predominan los ácidos grasos monoinsaturados que, a diferencia de otros, se catalogan como saludables, aunque también podemos encontrar ácidos grasos poliinsaturados y saturados. Los ácidos grasos

que se encuentran en mayor cantidad son: oleico (55 – 83%); palmítico (7,5 – 20%); linoleico (3,5 – 21%); esteárico (0,5 – 5%); palmitoleico (0,3 - 3,5%) y; linolénico (1%).

La segunda se denomina *fracción minoritaria*: representa el resto, entre un 1 y un 2%. Contiene componentes relacionados con el sabor (polifenoles), color (pigmentos clorofílicos y carotenoides), y olor de los AOVs (componentes volátiles). Todos ellos constituyen los denominados componentes minoritarios. Estos son componentes extranutricionales, muy diversos en estructura química y función. Son llamados también “componentes bioactivos” por sus propiedades beneficiosas para la salud. Debemos resaltar que, la abundancia y variedad de estos componentes es una característica propia de los AOVs y que lo diferencia del aceite de oliva refinado y otros tipos de aceites comestibles, como los de semilla. Estos compuestos incluyen: alcoholes triterpénicos, como el uvaol; esteroles, como el beta-sitosterol; carotenos, como el beta-caroteno o vitamina A; tocoferoles, como el alfa-tocoferol o vitamina E; clorofilas; compuestos fenólicos simples, como el tirosol y el hidroxitirosol; hidrocarburos triterpénicos, como el escualeno; lignanos, como el acetoxipinoresinol y el pinoresinol; secoiridoides, como la oleuropeina; flavonoides, como la luteolina y la apigenina.

El aceite de oliva virgen es un alimento característico de la dieta Mediterránea, y sus cualidades beneficiosas para la salud están siendo redescubiertas en los últimos años gracias a las evidencias científicas que aportan investigadores de todo el mundo. Pero ¿dónde reside su potencial saludable? Los primeros estudios lo centraban en la abundancia de ácido oleico, cuyas propiedades beneficiosas están bien determinadas. Como constatación de ello, quiero hacer mención a la alegación de salud aprobada en el año 2004 en Estados Unidos de Norteamérica a través de la *Food and Drug Administration* (FDA). Esta dice: *“Las evidencias científicas sugieren que la ingesta diaria de dos cucharadas (23 gramos) de aceite de oliva puede reducir la enfermedad coronaria debido a la presencia de ácidos grasos monoinsaturados”*. Prosigue diciendo: *“Para alcanzar este beneficio, el aceite de oliva debe reemplazar a una cantidad similar de ácidos grasos saturados para no incrementar la cantidad de calorías consumidas en un día”*.

Años más tarde, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, conocida con por las siglas EFSA y que representa la institución homóloga a la FDA de USA, fue la autora de un informe que sustenta las alegaciones de salud reguladas en el Reglamento (EU) n° 432/2012 de la Comisión Europea y publicado en el Boletín Oficial de la Unión Europea el 25 de mayo de 2012. Una de estas alegaciones hace referencia al ácido oleico y dice: *“El reemplazo de las grasas saturadas en la dieta por insaturadas, contribuye a mantener el colesterol en niveles normales”*; y añade que, *“esta alegación solo podrá ser utilizada en alimentos con un alto contenido en ácidos grasos insaturados como es el ácido oleico”*.

A la vista de estas alegaciones, queda patente que los efectos saludables del aceite de oliva virgen estaban muy orientados, desde el principio, a los efectos del ácido oleico sobre las enfermedades cardiovasculares, en las que los niveles de colesterol juegan un papel importante.

Desde hace unos años, nuestro grupo inició una línea de investigación en la que queríamos demostrar si el consumo de aceite de oliva virgen desempeñaba algún papel en la prevención de ciertos tipos de cáncer y, qué componentes de aquel serían los responsables de esta acción. Nos focalizamos en el cáncer de mama por dos motivos, el primero de ellos, por ser un cáncer de una alta prevalencia y, el segundo, por el hecho de que algunos estudios epidemiológicos, pocos aun, sugerían que en los países donde se consumía de forma habitual aceite de oliva virgen, la incidencia de cáncer de mama era inferior a los países donde no existía esta costumbre.

Focalizamos nuestra atención, no en la fracción lipídica, sino en los componentes menores. Por entonces, se empezaba a vislumbrar algunos efectos beneficiosos atribuidos a ellos. Puesto que se conocen más de 230 componentes minoritarios presentes en los aceites de oliva vírgenes, seleccionamos un grupo reducido de ellos para comenzar el estudio de sus efectos biológicos.

El cáncer es una enfermedad multifactorial. Se sabe que el estrés oxidativo juega un papel decisivo en los procesos oncológicos. El estrés oxidativo surge cuando la generación de moléculas oxidantes supera a los mecanismos antioxidativos que poseen nuestros tejidos. Entre las moléculas con capacidad oxidativa se encuentran las Especies Reactivas de Oxígeno, conocidas con las siglas ROS. Son pequeñas moléculas derivadas del oxígeno entre las que se encuentran: superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl ($\cdot OH$), peroxy (RO_2^{\cdot}) y, alkoxy (RO^{\cdot}). Su origen pueden ser endógeno o exógeno y, este desequilibrio, que se caracteriza por un aumento de ROS, se correlaciona directamente con la estimulación oncogénica. La exposición a bajos niveles de estrés oxidativo de forma prolongada, estimula el crecimiento tumoral al ser dañado el ADN por los ROS. Tiene tanta importancia los procesos oxidativos crónicos de baja y media intensidad en oncología que, hoy sabemos que están involucrados en todas las etapas encadenadas que caracterizan el proceso tumoral, a saber: iniciación, promoción y progresión. Pero, no solamente se ve afectado el ADN, los procesos oxidativos alteran también las proteínas y los lípidos. Una de las consecuencias es la peroxidación lipídica, que produce una alteración de las membranas celulares que repercute de forma muy negativa en toda la fisiología celular. Consecuentemente, pone en marcha un proceso en cascada con repercusiones celulares muy negativas.

Por otra parte, los procesos inflamatorios crónicos de baja intensidad están involucrados en la génesis y evolución de diferentes enfermedades como las cardiovasculares, obesidad y el cáncer. Entre otros efectos, la inflamación activa toda la cascada de acontecimientos propios del estrés oxidativo.

Todos estos hechos han llevado a pensar que, el consumo de alimentos ricos en moléculas con capacidad antioxidante, sería una estrategia de primer nivel para prevenir la aparición de tumores. Por este motivo, nuestra línea de investigación se centró en estudiar de forma pormenorizada una serie de compuestos minoritarios presentes en los aceites de oliva vírgenes en relación a su potencial efecto sobre: la actividad antioxidante; producción intracelular de ROS; proliferación celular; ciclo celular; apoptosis; daño oxidativo en el ADN y; modulación de la respuesta inflamatoria.

Los estudios que hemos desarrollado han sido realizados *in vitro*, utilizando modelos experimentales celulares, tanto de células normales como tumorales. Concretamente, utilizamos las células epiteliales mamarias humanas (células MCF10A); células tumorales de mama humanas altamente invasivas (células MDA-MB-231) y; células tumorales de mama humanas mínimamente invasivas (células MCF7).

El primero de los compuestos minoritarios que estudiamos fue el escualeno. Se trata de un hidrocarburo triterpénico presente en altas concentraciones (0,8 a 13 gramos/kilogramo) en los aceites de oliva vírgenes. Nuestros resultados los podríamos resumir diciendo que, el escualeno tiene efectos diferentes en células epiteliales normales de mama y en las tumorales, de tal forma que, en las células epiteliales mamarias humanas produce: 1) descenso de los niveles de ROS intracelular; 2) previene el daño oxidativo provocado por inducción de estrés oxidativo y; 3) protege al ADN del daño oxidativo. Por el contrario, en las células tumorales de mama humanas no produce ninguno de estos efectos, independientemente de si son altamente invasivas o no. La conclusión es que el escualeno, que se encuentra en cantidades importantes en los aceites de oliva vírgenes, podría ser responsable, al menos parcialmente, de la baja incidencia de cáncer de mama en los países donde se consume de forma habitual este alimento debido a que tiene la capacidad de proteger del daño oxidativo al ADN de las células mamarias humanas.

Los dos siguientes compuestos que estudiamos fueron el hidroxitirosol y el tirosol, fenoles simples que se encuentran entre los compuestos fenólicos más abundantes en los aceites de oliva vírgenes. Nuestros resultados indican que, el hidroxitirosol capta los radicales libres de forma mucho más eficiente que el tirosol, además, el primero, disminuye las especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares en las células epiteliales normales de mama pero no así en las tumorales y, previene el daño oxidativo

en el ADN de las células normales y tumorales. Por otra parte, ninguno de los dos tiene efecto apreciable sobre la proliferación y ciclo celular o sobre la apoptosis, ni en las células normales ni en las tumorales. La conclusión es que, el hidroxitirosol tiene el potencial de ayudar a prevenir el cáncer de mama debido a que es capaz de proteger al ADN del daño oxidativo.

Estudiamos también los cuatro principales triterpenos pentacíclicos presentes, tanto en la piel de la aceituna como en los aceites de oliva vírgenes. Las moléculas estudiadas son: eritrodiol, uvaol, ácido oleanólico y ácido maslínico. Nuestros resultados indican que estos compuestos tienen actividad anticarcinogénica frente a células tumorales de cáncer de mama, aunque con distinta intensidad.

Encontramos un comportamiento muy diferente en dos de estas moléculas que poseen la misma estructura química y solo se diferencian en un grupo metilo. Me refiero al uvaol y al eritrodiol. La primera protege al ADN del daño oxidativo tanto a las células epiteliales mamarias humanas como en las tumorales altamente invasivas, mientras que, el eritrodiol lo incrementa en ambos tipos celulares. El eritrodiol, además, promueve la apoptosis celular y detiene el ciclo celular en las células epiteliales.

El ácido oleanólico, tiene una acción muy interesante pues, inhibe la proliferación e incrementa el estrés oxidativo en las células tumorales de cáncer de mama humanas altamente invasivas, y sin embargo, en las células epiteliales mamarias humanas disminuye el estrés oxidativo y el daño oxidativo en el ADN. Podemos considerar que potencialmente es un agente quimiopreventivo muy interesante.

Por otra parte, el ácido maslínico tiene la capacidad de modular la respuesta inmunitaria, de tal forma que desencadena una serie de eventos que previenen la inflamación crónica, a la que se considera un desencadenante crucial en el desarrollo de algunos tumores. Actúa promoviendo un subtipo concreto de macrófago, conocido como fenotipo M1, que está involucrado en la resolución de este tipo de alteraciones.

De forma colateral, estudiamos la potencial actividad antiaterogénica de estos cuatro compuestos. Los resultados demuestran que estos triterpenos tienen un efecto cardioprotector, al que se llega gracias a la puesta en marcha de diferentes mecanismos relacionados con la capacidad antioxidante y la actividad antitrombótica.

Resumiendo, hemos descrito mecanismos de acción de un grupo seleccionado de compuestos minoritarios presentes en los aceites de oliva vírgenes, que podrían explicar el efecto preventivo del cáncer de mama, atribuido al aceite de oliva virgen. Nuestros estudios, se han centrado en los efectos individualizados de cada uno de los componentes minoritarios. No obstante, en los aceites de oliva vírgenes hay una

gran cantidad de estos, por lo que hay que investigar las sinergias entre ellos. Esta es una línea que estamos abordando en la actualidad y que esperamos que de resultados interesantes. Resumiendo, nuestro trabajo se centra en el estudio de los mecanismos de acción de cada uno de estos compuestos y en su implicación en la prevención del cáncer de mama.

Como podemos observar, muchos de estos compuestos tienen capacidad antioxidante que está estrechamente ligada a sus efectos beneficiosos. Se podría pensar que el consumo de antioxidantes siempre es positivo, incluso que, cuanto más cantidad mejor. Esto es un grave error, muy recientemente se ha publicado un artículo en la revista *Nature* cuya primera autora es Elena Piskounova, donde se concluye que los antioxidantes podrían promover la aparición de metástasis de melanoma en un modelo murino. Hay que resaltar que los antioxidantes son beneficiosos cuando se ingieren en las cantidades adecuadas pero, cuando se ingieren en cantidades altas, pueden ser perjudiciales. Hay que incentivar el consumo de alimentos naturales ricos en antioxidantes, como los aceites de oliva vírgenes, pero, hay que tener cuidado con los preparados farmacológicos ricos en ellos.

Para terminar mi alocución, quiero citar brevemente dos estudios que se han publicado recientemente y que confirman que el consumo de aceite de oliva virgen guarda relación con la prevención del cáncer de mama. Estos resultados complementan y reafirman los que hemos obtenido en nuestros estudios.

El primero de ellos se ha publicado en el número de noviembre de este mismo año de la revista *JAMA International Medicine* y su primera autora es Estefanía Toledo. El artículo se encuadra dentro del estudio PREDIMED y en él se confirma el efecto de la dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en la prevención primaria del cáncer de mama en humanos. El segundo, se publicó en 2014 en la revista *International Journal of Cancer* y su primer autor es Nicolás García-Arenzana. En él se constata que el consumo de aceite de oliva virgen disminuye la prevalencia de alta densidad mamográfica. Si consideramos que el aumento de densidad mamográfica se relaciona con el cáncer de mama, quiere esto decir que este alimento tiene un papel protector frente a este tumor.

En mi exposición me he basado fundamentalmente en resultados propios, no obstante, hay suficiente base científica procedente de diversos estudios y grupos de investigación que hacen ver que el consumo de aceites de oliva vírgenes se correlaciona con una menor probabilidad de padecer cáncer de mama.

Muchas gracias.