



**TRABAJO FIN DE
GRADO EN
BIOQUÍMICA**

**APLICACIÓN DE CIENCIAS ÓMICAS
PARA EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS
BENEFICIOSOS DEL ACEITE DE OLIVA
VIRGEN**

D. Víctor Manuel López Molina
Curso 2020/2021



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



Facultad de Ciencias



I. RESUMEN / ABSTRACT	3
II. INTRODUCCIÓN	4
III. OBJETIVOS	7
IV. PLAN DE TRABAJO	7
V. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	9
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
• Mecanismos antioxidante y antiinflamatorio del AOV en la prevención de patologías crónicas.	17
• Efecto cardioprotector del AOV.	18
• Efecto antienvjecimiento y neuroprotector del AOV.	20
• Efecto anticancerígeno del AOV.	21
• Efecto del AOV sobre la salud ósea.	22
• Salud intestinal y AOV.	22
VII. CONCLUSIONES / CONCLUSSIONS	23
VIII. BIBLIOGRAFÍA	25

Resumen / Abstract

El aceite de oliva virgen es uno de los principales componentes de la dieta mediterránea. Entre sus efectos beneficiosos, destacan sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas y cardioprotectoras, atribuidas principalmente a los polifenoles y grasas monoinsaturadas que contiene. La aplicación de las ciencias ómicas en el estudio de los mismos está aún consolidándose, pero puede ser muy útil para conocer sus mecanismos de acción. El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado ha sido revisar de forma sistematizada los beneficios del aceite de oliva virgen y sus mecanismos de acción moleculares, establecidos mediante la aplicación de técnicas ómicas. Se han considerado estudios, realizados desde 2010 hasta la actualidad, recurriendo a las bases de datos PubMed y Web of Science y utilizando distintas ecuaciones de búsqueda ajustadas a cada una de las ciencias ómicas. Tras aplicar los criterios de selección, se han seleccionado 30 publicaciones. Los resultados encontrados muestran que el uso de técnicas ómicas ha permitido conocer más detalladamente los mecanismos por los que los componentes del aceite de oliva virgen ejercen sus beneficios, como sus interacciones con el genoma o el transcriptoma. Sin embargo, este es solo el inicio, y se requiere una investigación más profunda para conocer los efectos a nivel molecular de estos componentes, que permitirán diseñar tratamientos dietéticos y farmacológicos para prevenir o tratar diversas patologías.

Virgin olive oil is one of the chief components of the Mediterranean diet. Among its beneficial effects, its anti-inflammatory, antioxidant, anticancer and cardioprotective properties stand out, mainly owing to its polyphenols and monounsaturated fats. The employment of omic sciences to their study is still consolidating, but it could be highly useful to find out about their mechanisms of action. The objective of this thesis has been to carry out a systematised review of the benefits of virgin olive oil and its molecular mechanisms of action, established through the application of omics techniques. Various studies have been considered, from 2010 until today, using PubMed and Web of Science databases, and using diverse search equations in relation to each omic science. After applying the appropriate selection criteria, 30 publications have been selected. The results show that the utilisation of omics techniques has made possible to know more thoroughly about the mechanisms by which the components of virgin olive oil exert their benefits, such as their interactions with the genome or transcriptome. However, this is only the beginning, and further research is required to comprehend the effects, at a molecular level, of its constituents, which will allow us to design dietary and pharmacological treatments to prevent or treat diverse pathologies.

Introducción

La dieta mediterránea, consumida en la mayor parte de los países mediterráneos, se caracteriza por el consumo de frutas, verduras, granos integrales, legumbres, frutos secos y aceite de oliva como principal fuente de grasa. Por otro lado, la ingesta de leche y sus derivados es moderada; y las carnes, dulces y vino se consumen de forma esporádica. Además, la dieta mediterránea suele ir acompañada por diversos factores psicológicos, como las relaciones familiares y las amistades, así como la actividad física y el elevado consumo de agua y productos de temporada (Tuttolomondo et al., 2019; **Figura 1**).

En relación a esto, el exposoma se corresponde con el conjunto de factores ambientales o no genéticos a los que un individuo se expone desde el periodo prenatal y que pueden condicionar su estado de salud o enfermedad (Vermeulen et al., 2020; Wild, 2005). Estos factores ambientales pueden tratarse, por ejemplo, de la situación financiera, el estrés, el entorno, el clima, la radiación, **la dieta**, la actividad física o el envejecimiento; los cuales pueden inducir modificaciones a nivel epigenético, de la microbiota intestinal o descompensando las rutas metabólicas (Martin-Sanchez et al., 2020; Vermeulen et al., 2020; Wild, 2012). Como se ha explicado, la dieta mediterránea no solo incluye la alimentación, sino que también tiene en cuenta el modo de cocinar, la presencia de aditivos alimentarios y factores externos como el tabaquismo, las horas de sueño y el ejercicio. De ahí que esta dieta ha sido considerada como un exposoma (Corella et al., 2018).

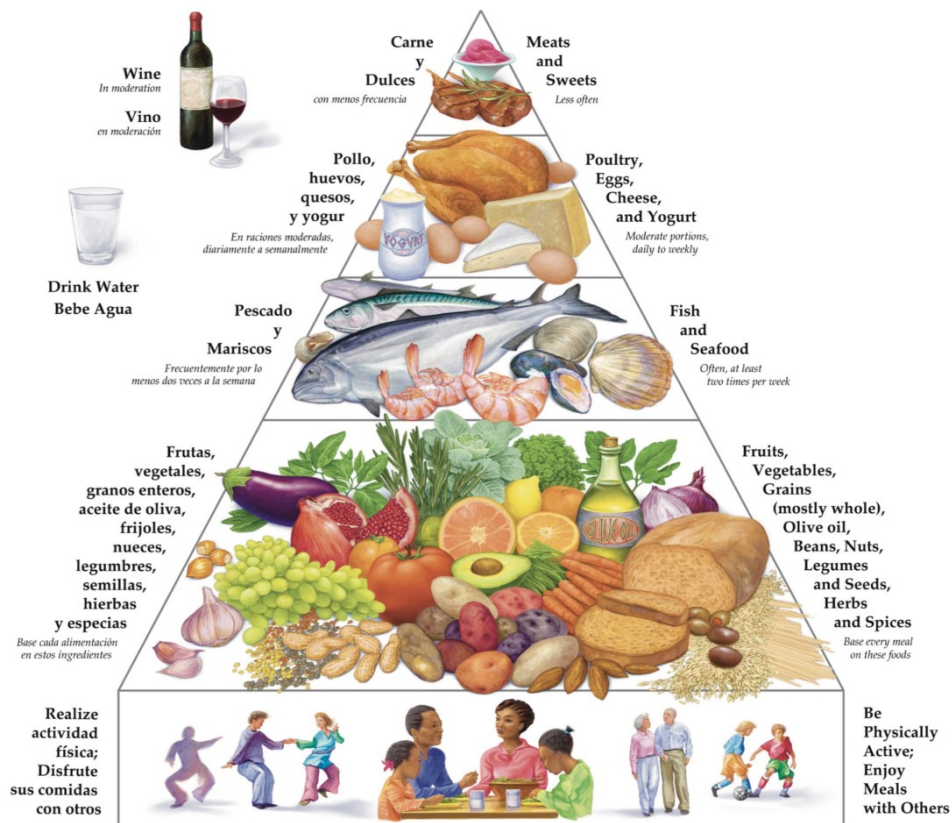


Figura 1: Pirámide de la dieta mediterránea (Tuttolomondo et al., 2019)

A lo largo de los años, se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar los efectos de esta dieta sobre la salud, que han descrito un papel beneficioso de la misma en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECVs), así como las patologías inflamatorias y el cáncer (Corella et al., 2018). Concretamente, el aceite de oliva virgen (AOV) es uno de los principales ingredientes con actividad funcional presentes en esta dieta (Tuttolomondo et al., 2019).

El estudio PREDIMED, cuyo objetivo fue identificar los efectos de la dieta mediterránea sobre el desarrollo de ECVs (Martínez-González et al., 2015), demostró que la dieta mediterránea complementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos disminuye considerablemente el riesgo de padecer de eventos cardiovasculares, concretamente por su efecto antiinflamatorio (Tuttolomondo et al., 2019). Asimismo, este estudio también demostró una reducción considerable del riesgo de padecer diabetes tipo 2 en personas con una alta predisposición a sufrir ECVs (Salas-Salvadó et al., 2011, 2014), así como el riesgo de sufrir cáncer de mama (Estefania Toledo et al., 2015).

El AOV contiene aproximadamente un 98% de lípidos, de entre los cuales destaca el ácido oleico, y un 2% de compuestos minoritarios, responsables de la mayoría de sus actividades beneficiosas, además de proteínas (Castro et al., 2020). Dentro de sus compuestos bioactivos, destacan compuestos fenólicos característicos de este aceite como el hidroxitirosol, el tirosol, la oleuropeína y el oleocantal, y también contiene ácidos triterpénicos. La ingesta de estos componentes se ha asociado a la prevención de ECVs, el cáncer y otras enfermedades de base inflamatoria como las neurodegenerativas (Marcelino et al., 2019; Beauchamp et al., 2005; Cassiano et al., 2015; Fogli et al., 2016; Parkinson & Keast, 2014; Lozano-Castellón et al., 2020; **Tabla 1**). Además, el AOV contiene otros componentes, como fitoesteroles y tocoferoles, que también podrían contribuir a su efecto saludable (Tuttolomondo et al., 2019; Marcelino et al., 2019; Corella et al., 2018).

Sin embargo, con las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha, todavía no se han podido elucidar los mecanismos moleculares a través de los cuales los diversos componentes del AOV contribuyen a mejorar la salud. Por tanto, es necesaria una combinación de la investigación tradicional con las incipientes ciencias ómicas para poder llegar a comprender las interacciones AOV-organismo (Corella et al., 2018).

De hecho, desde 2003, a partir de la secuenciación del genoma humano, numerosas tecnologías relacionadas con la determinación y cuantificación de biomoléculas han surgido para ayudar a comprender la Biología a un nivel inconcebible hasta entonces. Estas disciplinas, denominadas **ciencias ómicas**, buscan la caracterización del conjunto de moléculas esenciales para la estructura, función y dinámica de un sistema biológico, permitiendo asociar perfiles de ciertas biomoléculas, endógenas o exógenas, con enfermedades específicas para poder ayudar a conocer los mecanismos alterados a nivel molecular, y modificados posteriormente tras la ingesta de fármacos o determinados ingredientes alimentarios, como en el caso de los componentes bioactivos del AOV.

Tabla 1. Actividades beneficiosas del aceite de oliva virgen.

Actividad	Componentes responsables	Mecanismo de acción	Referencias
Antioxidante	MUFAs y polifenoles.	Previenen la oxidación de las LDL y modifican la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo.	(Castro-Barquero et al., 2018; Marcelino et al., 2019)
Antiinflamatoria	MUFAs y polifenoles.	Reducción de biomarcadores pro-inflamatorios y citoquinas pro-inflamatorias.	(Casas et al., 2017; Corella et al., 2018; Hernáez et al., 2017)
Antidiabética	Oleuropeína, catequina, tirosol, hidroxitirosol, etc.	Reducción de la expresión de PPAR- γ , impidiendo la diferenciación de adipocitos y favoreciendo la sensibilidad a la insulina.	(Casado-Díaz et al., 2017; Castro-Barquero et al., 2018; Vogel et al., 2015)
Fomento de la pérdida de peso	Polifenoles como la oleuropeína, hidroxitirosol y catequinas.	Fomento de la β -oxidación de los ácidos grasos, inhibición de su síntesis, aumento de la sensibilidad a la insulina, inhibición de la diferenciación de adipocitos.	(Castro-Barquero et al., 2018; Marcelino et al., 2019; Tuttolomondo et al., 2019)
Control de la autofagia	Polifenoles como la oleuropeína, el oleocantal y el hidroxitirosol.	Activación de la autofagia por medio de la activación de AMPK, favoreciendo la degradación y reciclado de los componentes celulares.	(Corella et al., 2018; Rigacci, 2015)
Prevención de ECVs	Alto contenido en MUFAs como el ácido oleico.	Aumento de la actividad de las HDL y del transporte inverso del colesterol al disminuir la actividad de la CETP.	(Corella et al., 2018; Hernáez et al., 2017; Marcelino et al., 2019; Tuttolomondo et al., 2019)
Control de la microbiota intestinal	Ácidos grasos y polifenoles del AOV como el hidroxitirosol.	La ingesta de lípidos influye en el ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> , mientras que el hidroxitirosol aumenta la concentración de <i>Lactobacillus</i> .	(Castro-Barquero et al., 2018; Corella et al., 2018; Liu et al., 2019; Marcelino et al., 2019)
Control de la hipertensión	Ácidos triterpénicos del AOV.	Disminución de la presión sistólica y diastólica.	(Corella et al., 2018; Tuttolomondo et al., 2019)
Influencia sobre el desarrollo tumoral	Los polifenoles del AOV, como la oleuropeína.	Inhibición de la proliferación tumoral y promoción de la expresión de genes pro-apoptóticos.	(Giner et al., 2016b; Hohmann et al., 2015; Marcelino et al., 2019)

MUFAs, ácidos grasos monoinsaturados. AOV, aceite de oliva virgen. CETP, proteína de transferencia de éster de colesterol. PPAR- γ , receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas. HDL, lipoproteína de alta densidad. AMPK, proteína quinasa activada por AMP. LDL, lipoproteína de baja densidad. ECV(s), enfermedad(es) cardiovascular(es).

A pesar de los importantes avances de cada disciplina ómica, el análisis de un único tipo de biomoléculas aporta información incompleta debido a las interacciones existentes entre el genoma, epigenoma, proteoma, lipidoma y metaboloma. Por tanto, se requieren nuevas tecnologías informáticas de análisis de datos que puedan evaluar simultáneamente toda la información, siendo éste el objetivo de la multiómica, que recurre a técnicas propias de la Biología de Sistemas, el *Machine Learning* y la minería de datos para integrar e interpretar todos estos datos (Yang, 2020; Macaulay et al., 2017).

Descripción de las ciencias ómicas

Las ciencias ómicas se clasifican en función de las moléculas y las interacciones que estudian.

- **Genómica:** enfocada en la identificación de variantes génicas asociadas con fenotipos específicos, enfermedades, respuestas a tratamientos (farmacogenómica) o a nutrientes (nutrigenómica) (Hasin et al., 2017). Dentro de ésta, la **nutrigenómica** analiza la influencia de los componentes de la dieta sobre la expresión génica (Mathers, 2017; Fitó & Konstantinidou, 2016).
- **Epigenómica:** centrada en el estudio de modificaciones reversibles del DNA y proteínas asociadas al mismo, como metilación del DNA y acetilación de las histonas, que pueden ser modificadas por los hábitos de vida, como la alimentación y el ejercicio (Hasin et al., 2017).
- **Transcriptómica:** examina los transcritos de RNA (transcriptoma: RNA ribosómico, RNA mensajero, RNA de transferencia, microRNAs, etc), que pueden alterarse por el ambiente, la alimentación y el estilo de vida (Hasin et al., 2017).
- **Proteómica:** cuantifica la abundancia, modificación e interacciones del conjunto de proteínas a nivel celular, tisular o sistémico (proteoma) (Hasin et al., 2017).
- **Metabolómica:** analiza cualitativa y cuantitativamente el conjunto de metabolitos de bajo peso molecular sintetizados por un sistema biológico. Dentro de la metabolómica encontramos la lipidómica, la glicómica y la fluxómica, especializadas en el análisis y la identificación de lípidos, de carbohidratos y de flujos metabólicos, respectivamente (Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine, 2012; Lioupi et al., 2020; Olmo-García & Carrasco-Pancorbo, 2020; Piroddi et al., 2017).
- **Metagenómica:** analiza la población microbiana presente en un ambiente concreto dentro de un organismo, y se utiliza para estudiar la relación entre el microbioma intestinal y la salud humana, así como la influencia de distintos factores ambientales, como la dieta, en su desarrollo (Garrido-Cardenas & Manzano-Agugliaro, 2017).

El **objetivo** del presente Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión sistematizada de todos los trabajos, publicados en la última década, que han utilizado estas tecnologías ómicas para evaluar los efectos beneficiosos del AOV sobre la salud humana, y que han intentado comprender y explicar los mecanismos moleculares responsables de dichos efectos.

Plan de trabajo

Tras la primera reunión donde se plantearon los objetivos del trabajo, se estableció el esquema general y las palabras clave a utilizar para la obtención del material bibliográfico necesario, se ha mantenido un contacto constante por medio del correo electrónico y videollamadas entre el estudiante y la tutora, en el que se han intercambiado manuscritos del trabajo para su revisión y se han solucionado las dudas que han ido surgiendo. El esquema de trabajo se resume en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Plan de trabajo.

Fecha	Evento	Comentarios
23/02/2021	Planteamiento y organización general del trabajo.	-Se decide comenzar a redactar la introducción y buscar material bibliográfico.
02/03/2021	Envío a la tutora de una primera versión de la introducción del TFG.	-Envío al estudiante de un modelo de tabla en donde indicar los datos más relevantes (autores, título, resultados, conclusiones, etc.) de cada artículo. -Se informa al estudiante de los datos que debe indicar en la presente tabla.
05/03/2021	Recepción de la primera versión de la introducción corregida.	-Se sugiere añadir una tabla con los efectos beneficiosos del AOVE en la introducción. -Aclaraciones sobre el contenido de la presente tabla.
08/03/2021	Envío a la tutora de una primera versión de la tabla de resultados.	-Envío a la tutora, aparte de la tabla de resultados, de varios artículos relativos a varias ómicas para su revisión.
15/03/2021	Envío a la tutora de una segunda versión de la introducción del trabajo.	-La tutora plantea sugerencias acerca del procedimiento de búsqueda para ciertas ómicas. -Envío a la tutora de artículos nuevos sobre metagenómica. -La tutora da el visto bueno al estudiante para comenzar a desarrollar el apartado de resultados. El estudiante comenzaría con todas las ciencias ómicas, dejando para más tarde metagenómica, a la espera del visto bueno acerca de los artículos que el estudiante envió los días 8 y 15 de marzo.
26/03/2021	Consulta a la tutora debido a las dificultades para incluir la tabla de resultados en la memoria.	-La tutora sugiere añadir la tabla al inicio del apartado de resultados junto con un párrafo introductorio. -La tutora revisaría durante Semana Santa los artículos enviados por el estudiante el día 15 de marzo.
05/04/2021	Videollamada con la tutora para hacer un seguimiento del trabajo realizado hasta la fecha.	-Aclaraciones acerca de varios aspectos de la memoria. -Planteamiento de los apartados "plan de trabajo" y "metodología de búsqueda". -Resolución de dudas acerca de los artículos a seleccionar para el apartado de resultados y discusión. -Orientación sobre cómo incluir las tablas en la memoria.
04/05/2021	Videollamada con la tutora para hacer un seguimiento del trabajo realizado hasta la fecha.	-Resolución de dudas acerca del apartado de resultados y la memoria en general.
12/05/2021	Envío a la tutora de un nuevo borrador del TFG.	-Modificaciones de algunos aspectos de la memoria y reorganización de los artículos de la sección de resultados para exponerlos en base a las enfermedades en las que intervienen los componentes del AOVE, en lugar de las técnicas ómicas usadas, como se hizo inicialmente.
20/05/2021	Recepción de la tabla 4 corregida, tras la revisión de la tutora.	-Orientación sobre cómo redactar la tabla.
07/06/2021	Envío a la tutora de una primera versión completa del TFG.	-Planteamiento de dudas.
17/06/2021	Videollamada con la tutora para revisar el borrador.	-Resolución de dudas y de aspectos puntuales de la memoria.
22/06/2021	Envío a la tutora del borrador final.	-Revisión final de la tutora.
24/06/2021	Envío de la memoria definitiva a la tutora y a PRADO.	-

Metodología de búsqueda

La principal pregunta abordada por esta revisión sistematizada es “¿*Qué contribuciones pueden aportar las ciencias ómicas en la identificación de los beneficios del consumo de AOV?*?”. La búsqueda fue realizada, utilizando las bases de datos PubMed y Web of Science, el 3 de marzo de 2021, limitando a los artículos publicados desde 2010 hasta la fecha. Las ecuaciones de búsqueda utilizadas y los resultados obtenidos se detallan en la **Tabla 3** y la **Figura 2**.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda usadas y número de artículos encontrados.

“Olive oil” AND	Número de referencias encontradas
“Epigenomics”	PubMed: 6 Web of Science: 1
“Nutrigenomics”	PubMed: 36 Web of Science: 30
“Transcriptomics”	PubMed: 61 Web of Science: 21
“Genomics”	PubMed: 227 Web of Science: 37
“miRNA”	PubMed: 33 Web of Science: 20
“Interactomics”	PubMed: 1 Web of Science: 1
“Proteomics”	PubMed: 55 Web of Science: 42
“Metabolomics”	PubMed: 91 Web of Science: 129
“Microbiota”	PubMed: 101 Web of Science: 159
“Microbiome”	PubMed: 112 Web of Science: 28
“mRNA”	PubMed: 232 Web of Science: 340

A partir de la búsqueda inicial, se identificaron 1763 resultados, de los cuales la gran mayoría no cumplían los criterios de inclusión, y finalmente solo 30 artículos y revisiones fueron seleccionados (**Figura 2**). A partir de los estudios escogidos, se han extraído artículos adicionales, que han sido considerados relevantes para esta memoria.

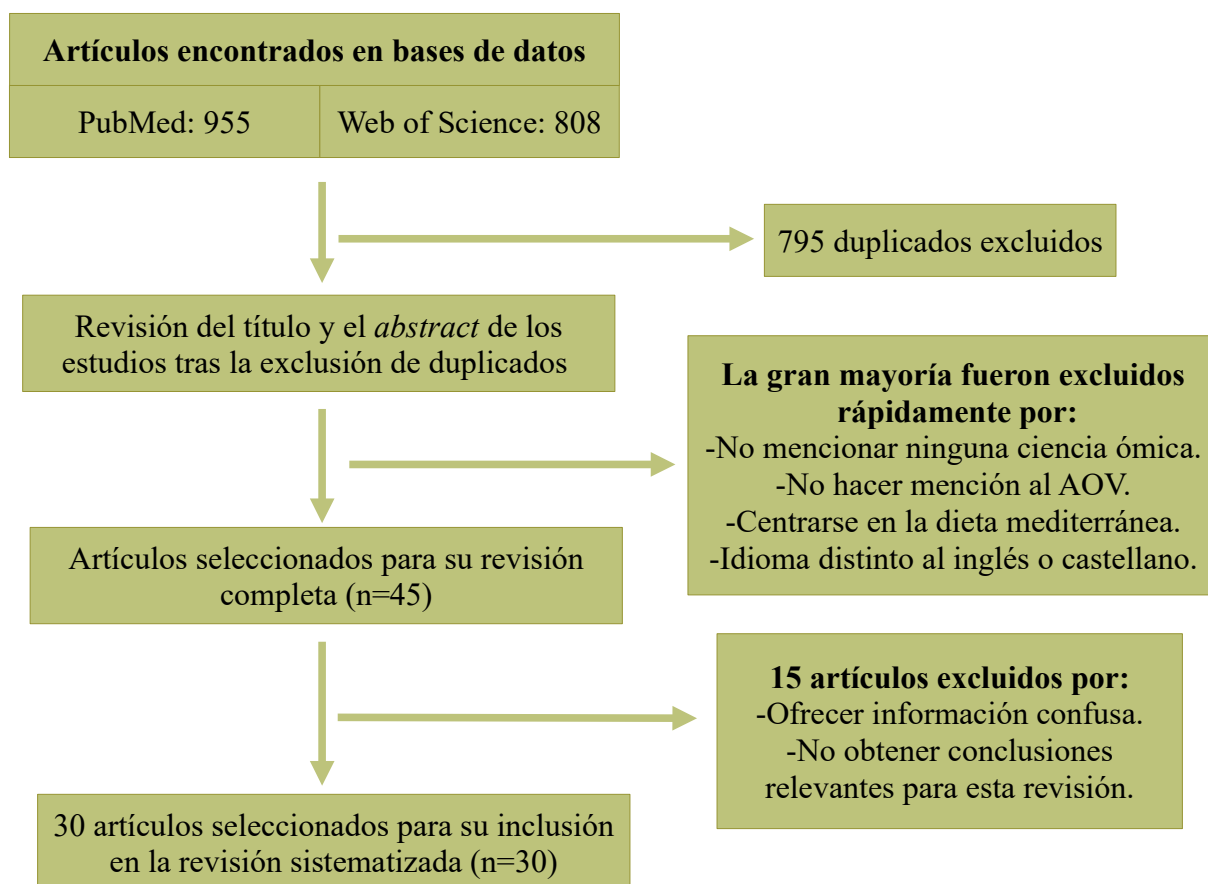


Figura 2: Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

La mayoría de los estudios seleccionados han sido realizados *in vivo* en humanos que consumían AOV o dietas mediterráneas con AOV comparados con dietas sin AOV. También se han seleccionado trabajos que comparasen la ingesta de AOVs ricos en polifenoles con AOVs con un bajo contenido. En general, estos estudios han evaluado biomarcadores de inflamación y/o estrés oxidativo, así como la expresión génica y otros parámetros. Para que un estudio o revisión fuese tenido en cuenta para este Trabajo Fin de Grado, debía seguir unos criterios de inclusión: que estuviese centrado en el AOV o alguno de sus componentes y que recurriese a alguna ciencia ómica para el estudio de los efectos beneficiosos del mismo sobre la salud. Se excluyeron estudios o revisiones que evidenciasen beneficios del AOV sin hacer mención a ninguna ciencia ómica, así como aquellos que estuviesen enfocados más en los efectos de la dieta mediterránea que en el AOV. Se descartaron también estudios que proporcionasen información confusa, contradictoria o incongruente. El número de participantes o el tipo de biomarcadores no han sido criterios de exclusión de los estudios. Para la mención de cada artículo o revisión se ha recurrido a la herramienta *Mendeley*. Todos los artículos y revisiones consultados se han referenciado en formato APA y en orden alfabético, como indica la normativa.

Resultados y discusión

Los 30 trabajos seleccionados se han agrupado en función de la ciencia ómica utilizada (**Tabla 4**). La tabla describe el tipo de estudio, su fecha de publicación, su objetivo, el número de participantes en cada estudio junto con sus edades, el tipo y cantidad de las dosis administradas, los parámetros analizados en dichos estudios y, finalmente, las principales conclusiones. Por su parte, los resultados de los estudios se han discutido de forma conjunta, agrupados en función de los efectos beneficiosos de la ingesta de AOV.

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas.

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/TIPO DE PATOLOGÍA/EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES
Nutrigenómica	Martín-Peláez et al. (2017)	Investigar si la ingesta de AOV, con diferente contenido en PF, influye en la expresión de genes implicados en el SRAA	n=200; varones sanos. Edad: 20-60 años	Randomizado, controlado, doble ciego	25 mL/d de dos tipos de AOVE: uno rico en PF vs otro pobre en PF; 3 semanas	DEGs relacionados con la presión arterial y el SRAA	El consumo de AOVE rico en PF reduce la expresión de genes relacionados con el SRAA, como <i>ACE</i> , <i>NR1H2</i> y <i>IL8RA</i> , así como la presión sistólica
	García-Calzón et al. (2015)	Establecer la relación entre el AOV y la longitud telomérica en sujetos con un alto riesgo de padecer una ECV	n=1055; mujeres entre 60-80 años y hombres entre 55-80 años, con alto riesgo cardiovascular	Randomizado, controlado (PREDIMED)	Administración 1:1 de MedDiet suplementada con AOVE, con frutos secos y control (dieta pobre en grasas). 5 años	Longitud de los telómeros en relación a un SNP del gen <i>PPARY2</i>	La MedDiet enriquecida en AOVE mejora el efecto de la presencia del SNP rs1801282 del gen <i>PPARY2</i> en relación al menor acortamiento telomérico, disminuyendo así el riesgo de padecer ECVs y aumentando la esperanza de vida
	Crous-Bou et al. (2014)	Examinar si la adherencia a la MedDiet rica en AOV está asociada a una mayor longitud telomérica	n=121; mujeres enfermeras. Edad: 30 y 55 años	Estudio de cohortes	-	Longitud de los telómeros y asociación con patrón dietético	Una alta adherencia a una MedDiet rica en AOVE se asocia a una mayor longitud de los telómeros en leucocitos, sobre todo acompañada por ejercicio físico y el seguimiento de hábitos saludables
	Ortega-Azorín et al. (2014)	Evaluar el impacto del SNP <i>MLX1PL</i> -rs3812316 en la trigliceridemia y las ECVs, y la contribución de la MedDiet rica en AOVE sobre el mismo	n=7166; participantes sanos con riesgo de sufrir ECVs	Randomizado, controlado (PREDIMED)	MedDiet rica en AOVE (30 g/d) y frutos secos vs control (hipocalórica) 5 años	Asociación del SNP <i>MLX1PL</i> -rs3812316 y riesgo de sufrir ECVs	Una alta adherencia a una MedDiet rica en AOVE refuerza los efectos del SNP <i>MLX1PL</i> -rs3812316, el cual está asociado a una disminución de la trigliceridemia, principalmente en homocigotos que presentan un menor riesgo de sufrir DM2 y ECVs
	Boccardi et al. (2013)	Investigar si una menor adherencia a la MedDiet está asociada con marcadores de envejecimiento celular	n=217; participantes sanos de la Campania (Italia)	Estudio de cohortes	-	Longitud de los telómeros y análisis de DEGs relacionados con la inflamación	Una mayor adherencia a la MedDiet, rica en AOVE, induce una mayor LT y una mayor actividad de la telomerasa. Disminución de la concentración de marcadores pro-inflamatorios que reducen la LT
	Corella et al. (2013)	Determinar si las asociaciones entre el SNP <i>TCF7L2</i> -rs7903146 y enfermedades como la diabetes están reguladas por la MedDiet rica en AOVE	n=7018 participantes, bien diabéticos o bien con alto riesgo de padecer alguna ECV. Edad: 55-80 (varones), 60-80 (mujeres)	Randomizado, controlado (PREDIMED)	MedDiet rica en AOVE (30 g/d) y frutos secos vs control (hipocalórica) 5 años	Asociación del SNP <i>TCF7L2</i> -rs7903146 con glucemia, lipidemia, trigliceridemia	Una mayor adherencia a la MedDiet enriquecida con AOVE atenúa los efectos del SNP <i>TCF7L2</i> -rs7903146, relacionado con un aumento de la colesterolemia, glucemia y trigliceridemia, y asociado con la DM2
	Marin et al. (2012)	Determinar si la MedDiet rica en AOV regula el estrés oxidativo en células endoteliales y si previene la senescencia celular	n=20 ancianos (10 varones y 10 mujeres) con enfermedad cardiovascular. Edad: mayor de 65	Randomizado, controlado	Administración de dietas: mediterránea con AOV rico en MUFAs, dieta rica en ácidos grasos saturados y dieta baja en grasas y rica en carbohidratos. 4 semanas	Longitud de telómeros y su asociación con producción de ROS, daño endotelial, apoptosis celular y senescencia celular	El consumo de una MedDiet rica en AOVE reduce el acortamiento de los telómeros en células endoteliales, algo asociado a una disminución en la producción de ROS y una menor apoptosis celular

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas (continuación).

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/TIPO DE PATOLOGÍA/EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES	
Nutrigenómica	Carpi et al. (2019)	Evaluar el efecto del OC y la OA sobre la expresión de genes inflamatorios y miRNAs en adipocitos	Células SGBS	<i>In vitro</i>	25 µmol/L de OA u OC durante 6 horas antes de la estimulación del complejo NF-kB con TNF-α	NF-kB, DEGs, miRNAs, interacciones moleculares	Los PF del AOVE reducen la expresión de genes implicados en la inflamación y el estrés oxidativo y modulan la actividad de miRNAs relacionados con la ruta NF-kB	
	De Santis et al. (2019)	Estudiar los efectos de la ingesta de AOVE sobre la salud humana a nivel transcriptómico	-	-	-	miRNAs, genes proliferativos, inflamación, metabolismo lipídico, etc	El AOVE modula la expresión de miRNAs implicados en el metabolismo glucídico y lipídico, la proliferación celular, la inflamación, etc. Los PF actúan directamente sobre el transcriptoma y el miRNoma	
	Luceri et al. (2017)	Evaluar si las mejoras cognitivas y motoras provocadas por la ingesta de AOVE se producen por cambios en el genoma y el miRNoma	n=27 (3 grupos de 9). Ratones macho C57B1/6J Edad: 10 meses (exp) y 4-6 meses (control)	-	-	Grupo 1: lípidos de AOVE rico en PF (718,8 mg/kg aceite). Grupo 2: lípidos de AOVE no enriquecido (9,3 mg PF/kg aceite). Grupo 3: control. 6 meses de intervención	RNA total, miRNAs, análisis de expresión génica	El AOVE rico en PF inhibe la expresión de genes relacionados con el envejecimiento, y favorece la de genes asociados con la plasticidad sináptica. Modulación de miRNAs implicados en el envejecimiento y la función neuronal
	Piroddi et al. (2017)	Describir las interacciones entre los compuestos bioactivos del AOV y el genoma	-	-	-	-	PF, antioxidantes (urato, vitamina C), miRNAs	El AOV ejerce actividades antiinflamatorias y antienvjecimiento. El ácido oleico y la vitamina E protegen frente a la oxidación, la inflamación y procesos tumorales
	Corella et al. (2014)	Evaluar la relación entre el SNP <i>LPL</i> -rs13702 y la trigliceridemia, así como la influencia de la ingesta de AOV sobre la misma	n=6880, estudio PREDIMED. Individuos diabéticos o con alto riesgo de sufrir ECVs. Edad: 55-80 (varones) y 60-80 (mujeres)	Randomizado controlado (PREDIMED)	MedDiet rica en AOVE (30 g/d) o frutos secos vs control (hipocalórica) 3 años	SNP <i>LPL</i> -rs13702, miRNA-410, interacciones génicas, trigliceridemia	El SNP rs13702 favorece la actividad del miRNA-410, provocando una disminución de la trigliceridemia y del riesgo de sufrir ECVs, tras el consumo de AOVE	
	Konstantinidou et al. (2010)	Determinar si los beneficios del AOV a nivel cardiovascular se deben a cambios en la expresión de genes implicados en la aterosclerosis	n=99 (3 grupos de 30). Adultos sanos. Edad: 20-50 años	Randomizado paralelo, controlado	Grupo I: MedDiet con AOV. Grupo II: MedDiet con WOO. Grupo III: control (dieta habitual). 1 año	LDL, HDL, colesterol total, glucosa, tirosol, HT, inflamación, etc	La MedDiet con AOV disminuye la peroxidación lipídica y la concentración de biomarcadores proinflamatorios. Los PF del AOV inhiben la expresión de genes pro-aterogénicos y disminuyen el riesgo de padecer ECVs	

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas (continuación).

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/TIPO DE PATOLOGÍA/EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES
Epigenómica	Fabiani et al. (2021)	Revisar y discutir las modificaciones epigenéticas inducidas por el AOVE y sus PF en diferentes sistemas experimentales	-	-	-	miRNAs, DNA metilado, modificación de histonas	Los PF del AOVE inhiben la expresión de miRNAs y genes pro-proliferativos y antiinflamatorios, por medio de cambios en la metilación y las modificaciones de las histonas
	Daimiel et al. (2020)	Investigar la modulación posprandial de miRNAs ejercida por la ingesta de AOVE	n=12; 6 mujeres y 6 varones. Edad: 22-60 años	Randomizado, doble ciego, postprandial, paralelo, controlado	Tras 12 h de ayuno, 30 mL de AOVE con distinto contenido en PF (bajo: 250 mg de PF totales/kg de AOVE, medio: 500 mg de PF totales/kg de AOVE y alto: 750 mg de PF totales/kg de AOVE)	miRNAs asociados al sistema cardiovascular	Los PF del AOVE favorecen, regulando sus concentraciones, la actividad de algunos miRNAs y disminuyen la de otros, en función de su rol metabólico
	Carpi et al. (2020)	Evaluar la actividad antitumoral frente al melanoma de la OA e investigar sus efectos en los genes y miRNAs implicados	Células humanas 501Mel	<i>In vitro</i>	0,1-200 μ M de OA durante 48 y 72 h	Histona H3, Cdk2, apoptosis, miRNAs asociados al melanoma	La OA inhibe genes pro-proliferativos y anti-apoptóticos, impidiendo el crecimiento tumoral en melanoma. La OA induce la actividad de miRNAs con efectos pro-apoptóticos y anti-proliferativos
	Nanda et al. (2019)	Investigar el efecto del AOVE sobre el cáncer colorrectal, a nivel del genoma y el epigenoma	n= 36; Ratas Sprague Dawley macho sanas con un peso entre 180 y 200 g. Edad: -	-	Grupo I (n=12, control): suero. Grupo II (n=12): DMH en solución salina (una vez/semana, 30 mg/kg de peso, para 10 y 20 semanas). Grupo III (n=12): AOVE (3 veces/semana, 1 g/kg de peso) y DMH	miRNAs y RNAs asociados a la expresión de la caspasa-3, la caspasa-9, NF- κ B, etc	El consumo de AOVE inhibe el desarrollo de tumores, disminuyendo la expresión de marcadores inflamatorios y angiogénicos y fomentando la de marcadores pro-apoptóticos. El AOVE evita la acción de RNAs no codificantes implicados en el progreso tumoral

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas (continuación).

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/TIPO DE PATOLOGÍA/EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES
Transcriptómica	Scoditti et al. (2019)	Evaluar los efectos del HT sobre la expresión de genes y miRNAs implicados en la inflamación del tejido adiposo	Preadipocitos SGBS	<i>In vitro</i>	Exposición a 1 y 10 $\mu\text{mol/L}$ de HT durante 1 hora previa inducción de la inflamación con 10 ng/mL de TNF- α durante 18 horas	mRNAs, biomarcadores proinflamatorios, estrés oxidativo, miRNAs	El HT del AOVE previene la inflamación inducida por TNF- α por medio de la regulación en la expresión de los mRNAs de citoquinas, miRNAs y otros factores. Reducción en la producción de ROS y modulación de la activación de NF- κB
	Tagliaferri et al. (2014)	Investigar el impacto del AOV sobre el metabolismo óseo	n=72; 6 grupos de 12 ratones C57BL/6J hembras de 6 meses de edad	-	Administración de AOV o AOR en ratones ovariectomizados o sometidos a una "sham surgery"	mRNAs, biomarcadores proinflamatorios, estrés oxidativo	Acción protectora del AOV, asociado con vitamina D3, frente a la pérdida ósea, por medio de la disminución de las concentraciones de mRNAs de biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo
Proteómica	Castro et al. (2020)	Identificar los principales constituyentes proteicos del AOVE	-	-	-	Proteínas del AOVE (de almacenamiento, lipooxigenasa, alérgenas)	Las proteínas de almacenamiento (globulinas) son la principal fuente proteica del AOVE. Existen otras proteínas como la lipooxigenasa y otras alérgenas
	Giusti et al. (2018)	Determinar los efectos neuroprotectores del OC frente al estrés oxidativo	Células SH-SY5Y	<i>In vitro</i>	10 μM de OC durante 24 horas previa inducción de estrés oxidativo con H_2O_2	OC, H_2O_2 , estrés oxidativo, GSH, perfil proteico	El OC reduce las concentraciones de ROS e incrementa la de GSH. El OC favorece la actividad de proteínas del proteosoma y enzimas con actividad antioxidante
	Pedret et al. (2015)	Evaluar el impacto del AOV sobre el perfil proteico de las HDL en sujetos con hipercolesterolemia	n=33; 19 varones y 14 mujeres con hipercolesterolemia. Edad: 35-80 años	Randomizado, doble ciego, controlado	Administración de 25 mL/día de: a) AOV (80 mg de PF/kg) b) AOV enriquecido (500 mg de PF/kg) c) AOV con PF y PF del tomillo (500 mg de PF/kg, 50% de PF del AOV y 50% de PF del tomillo). 6 meses	HDL, Apo A-I, Apo A-II, Apo B-100, colesterol total, colesterol libre, fosfolípidos, TAGs, proteoma de las HDL	Identificación de 15 proteínas que sufren cambios en sus concentraciones tras el consumo de AOV. Estas proteínas están implicadas en procesos como la aterosclerosis e inflamación. El AOV inhibe la actividad de proteínas relacionadas con la inflamación y el transporte lipídico

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas (continuación).

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/ TIPO DE PATOLOGÍA/ EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES
Metabolómica	Lioupi et al. (2020)	Presentar los principales resultados obtenidos por medio de aproximaciones metabolómicas	-	-	-	AGLs, DAGs, TAGs, compuestos volátiles	Técnicas como RMN, LC-MS y GC-MS permiten la caracterización de los componentes del AOVE de forma precisa y sensible
	Toledo et al. (2017)	Evaluar las asociaciones entre los lípidos y el riesgo de sufrir ECVs, así como entre la ingesta de AOVE y cambios en el lipidoma	n=983. 52% varones y 48% mujeres. Edad: 60-70 años	Randomizado, controlado (PREDIMED)	MedDiet rica en AOVE (30 g/d) y frutos secos vs control (hipocalórica) 5 años	FC, FE, plasmalógenos, DAGs, etc	La MedDiet induce cambios modestos en el lipidoma, sobre todo suplementada con AOVE o frutos secos
	Agrawal et al. (2017)	Investigar el impacto de la ingesta de AOVE y sus polifenoles sobre la agregación plaquetaria	n=27; Varones sanos. Edad: 20-50 años	Randomizado, doble ciego, controlado	40 mL de AOVE después de 12 h de ayuno, 1 vez/semana. 4 semanas	OC, OA, polifenoles, oxilipinas, agregación plaquetaria, etc	La agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides se ven inhibidas por el OC del AOVE
	González-Guardia et al. (2015)	Determinar si una dieta rica en polifenoles y CoQ influye en el perfil metabolómico de la orina	n=10; 5 varones y 5 mujeres. Participantes sanos. Edad: >65 años	Randomizado	Grupo I: MedDiet rica en AOV y CoQ. Grupo II: MedDiet rica en AOV pero sin CoQ. Grupo III: dieta rica en AGS. Grupo IV: dieta rica en HdC y pobre en grasas. 4 semanas	Hipurato, fenilacetilglicina, CoQ, DEGs	Con una MedDiet rica en AOVE y CoQ, la excreción urinaria de hipurato es mayor, mientras que la de fenilacetilglicina es menor. Esto resulta beneficioso frente al envejecimiento

Tabla 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud, evidenciados mediante distintas tecnologías ómicas (continuación).

	AUTORES (año)	OBJETIVO	PARTICIPANTES/ TIPO DE PATOLOGÍA/ EDAD	TIPO DE ESTUDIO	DOSIS/PERIODO DE INTERVENCIÓN	PARÁMETROS EVALUADOS	CONCLUSIONES
Metagenómica	Farràs et al. (2020)	Presentar los efectos de los PF del AOV sobre la microbiota intestinal, el metabolismo lipídico, el sistema inmune, etc	-	-	-	Microbiota intestinal, metabolismo lipídico, sistema inmunitario, obesidad	Los PF del AOVE aumentan la diversidad de poblaciones en la microbiota intestinal, con efectos beneficiosos en relación a la aterosclerosis y la obesidad
	Luisi et al. (2019)	Estudiar la influencia de una MedDiet rica en AOVE sobre las poblaciones de LABs y biomarcadores inflamatorios	n=32; 18 participantes con sobrepeso y 18 sanos (control). Edad: 40-50 años	Estudio de cohortes	Participantes sanos: dieta rica en carbohidratos. Individuos con sobrepeso: MedDiet baja en calorías. Todos consumieron 40 g/día de AOVE. 3 meses	Estrés oxidativo, parámetros de inflamación y metabólicos, poblaciones de LABs	Disminución de biomarcadores inflamatorios tras la ingesta de AOVE. La población de LABs aumenta con el consumo de AOVE
	Olalla et al. (2019)	Evaluar los efectos de la ingesta de AOVE, a nivel de la microbiota y el metabolismo, en individuos sieropositivos	n=18; pacientes con HIV y con tratamiento antiretroviral (7 varones y 11 mujeres). Edad: 50-75 años	Estudio de cohortes	50 g diarios de AOVE a los participantes durante 12 semanas	Perfil lipídico, CRP, microbiota intestinal	Decremento en las concentraciones de colesterol total, LDL, TAGs y CRP. Bajada en la población de géneros pro-inflamatorios tras el consumo de AOVE
	Martín-Peláez et al. (2017)	Investigar el efecto de los PF del AOV en el perfil lipídico sanguíneo en individuos con hipercolesterolemia, así como determinar si los cambios inducidos están relacionados con la microbiota	n=12; adultos con hipercolesterolemia (5 mujeres y 7varones). Edad: 46-67 años	Randomizado controlado, doble ciego	25 mL diarios de: AOV, AOV enriquecido con PF y AOV enriquecido con PF del aceite y del tomillo (aleatorio). 3 semanas	Perfil lipídico, poblaciones microbianas, AGCC, colesterol, PF	El aceite con PF disminuye la concentración plasmática de LDLox y aumenta las poblaciones de bifidobacterias. Efecto cardioprotector mediado por el aumento de dicha población y de metabolitos antioxidantes

OC, oleocantal. OA, oleaceína. DEGs, genes expresados diferencialmente. CRP, proteína C reactiva. SNP, polimorfismo de único nucleótido. AOV(E), aceite de oliva virgen (extra). ECVs, enfermedades cardiovasculares. AGCC, ácidos grasos de cadena corta. MedDiet, dieta mediterránea. SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona. miRNA, microRNA. GSH, glutatión reducido. TAG(s), triacilglicerol(es). DAG(s), diacilglicerol(es). HT, hidroxitirosol. LDL, lipoproteína de baja densidad. HDL, lipoproteína de alta densidad. FE, fosfatidiletanolamina. FC, fosfatidileolina. NF-κB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. ACLs, ácidos grasos libres. Cdk2, quinasa dependiente de ciclina 2. VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. MMP-9, matriz metalopeptidasa 9. RMN, resonancia magnética nuclear. LC-MS, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. GC-MS, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. TNF-α, factor de necrosis tumoral α. CoQ, coenzima Q. HSP, proteína de shock térmico. PREDIMED, PREvención con DIeta MEDiterránea. SGBS, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel. LT, longitud telomérica. DM2, diabetes mellitus tipo 2. PPAR-γ, receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas. MUFAs, ácidos grasos monoinsaturados. ROS, especies reactivas de oxígeno. RNA, ácido ribonucleico. WOO, aceite de oliva lavado. PF(s), polifenol(es). DMH, dimetilhidracina. AGLs, ácidos grasos libres. AGS, ácidos grasos saturados. LABs, bacterias del ácido láctico. HIV, virus de la inmunodeficiencia humana. LDLox, LDL oxidadas. AOR, aceite de oliva refinado.

Mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios del AOV en la prevención de patologías crónicas

Estudios genómicos han demostrado que el AOV disminuye la expresión de genes relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la aterosclerosis en individuos sanos alimentados durante 3 meses con dieta mediterránea y AOV rico en polifenoles en comparación con la misma dieta con AOV lavado o bien con su dieta habitual (Konstantinidou et al., 2010; Piroddi et al., 2017).

El estudio PREDIMED describió que la presencia del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR γ 2* estaba asociado a una mayor longitud de los telómeros, y que la ingesta de una dieta mediterránea enriquecida en AOVE o nueces parece tener un efecto beneficioso en la modulación de esta asociación (García-Calzón et al., 2015). Por otro lado, Carpi et al. (2019) demostraron que la oleaceína y el oleocantal pueden interactuar con el NF- κ B, impidiendo la expresión de miRNAs y genes implicados en la inflamación y el estrés oxidativo.

A nivel epigenómico, el AOVE contribuye a la hipermetilación de regiones promotoras de genes pro-inflamatorios, que puede ayudar a explicar su efecto en la prevención de diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial (Fabiani et al., 2021). Concretamente, el AOVE ejerce efectos antiinflamatorios y pro-apoptóticos por medio de la regulación de la expresión de determinados genes mediante hipo/hipermetilación de los mismos, y también modula la expresión de ciertos miRNAs relacionados con rutas pro-inflamatorias y carcinogénicas, como NF- κ B (Nanda et al., 2019; De Santis et al., 2019; Scoditti et al., 2019; Daimiel et al., 2020).

Numerosos estudios transcriptómicos han demostrado el efecto antiinflamatorio y cardioprotector que ejerce el AOV, al influir en rutas metabólicas asociadas con estas patologías y disminuir la concentración de moléculas implicadas en la lipogénesis. Concretamente, los polifenoles del AOVE modulan la expresión de *SOD1* (Konstantinidou et al., 2013), mientras que el hidroxitirosol inhibe la expresión de *COX2* e *iNOS* y activa otros genes implicados en la detoxificación celular; además puede presentar actividades sinérgicas con la oleaceína (Piroddi et al., 2017). Se han demostrado resultados similares de inhibición de la expresión de los genes inflamatorios *COX2*, *VEGF* y de algunas enzimas involucradas en la defensa antioxidante, como la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPx), y de la producción de ROS (Scoditti et al., 2019).

González-Guardia et al. (2015) observaron variaciones en el metaboloma en orina tras el consumo de una dieta mediterránea rica en AOVE y coenzima Q (CoQ) en comparación con una dieta mediterránea estándar, una dieta rica en grasas saturadas y otra dieta rica en carbohidratos; en voluntarios sanos de avanzada edad. Concretamente, la cantidad de hipurato eliminada tras el consumo de una dieta mediterránea rica en CoQ y AOVE fue mayor en comparación con otras dietas, mientras que la excreción de fenilacetilglicina fue menor. Estas dos moléculas están relacionadas con los mecanismos antioxidantes y el estrés oxidativo, respectivamente, demostrando que la dieta mediterránea rica en AOVE y suplementada con CoQ mejoraba el estrés oxidativo y disminuía la peroxidación lipídica y el daño al DNA, inhibiendo a su vez genes relacionados con este proceso y con la inflamación (González-Guardia et al., 2015).

Según Piroddi et al. (2017), el consumo de AOVE induce modificaciones en el metaboloma y el proteoma plasmáticos, promoviendo una protección antioxidante y la detoxificación celular, a pesar de la baja biodisponibilidad de sus polifenoles.

Agrawal et al. (2017) demostraron una reducción de la agregación plaquetaria tras el consumo de AOVE rico en oleocantal, el cual es un inhibidor de COX y reduce el riesgo inflamatorio y aterosclerótico. Estos autores demostraron perfiles metabolómicos plasmáticos diferentes en personas respondedoras frente a no respondedoras del AOVE.

Todos los estudios expuestos, desde enfoques diversos, demuestran las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del AOV, y confirman los resultados previos (Carpi et al., 2019; Daimiel et al., 2020; García-Calzón et al., 2015; Nanda et al., 2019; Scoditti et al., 2019). En resumen, se demuestra la capacidad de los compuestos del AOV para ejercer estos efectos mediante diversas vías, yendo desde la hipermetilación de genes relacionados con estos procesos (Fabiani et al., 2021; Nanda et al., 2019) hasta la interacción con proteínas o miRNAs implicados (Carpi et al., 2019; De Santis et al., 2019; Fabiani et al., 2021; Nanda et al., 2019; Piroddi et al., 2017; Scoditti et al., 2019). Sin embargo, estos estudios presentan ciertas limitaciones, como resultados poco significativos estadísticamente (Konstantinidou et al., 2010), administración de cantidades poco realistas de AOV (Daimiel et al., 2020), pocos participantes (González-Guardia et al., 2015) o escasa biodisponibilidad de los compuestos analizados (Carpi et al., 2019). En algunos estudios (De Santis et al., 2019; Fabiani et al., 2021; García-Calzón et al., 2015; Konstantinidou et al., 2013), la adherencia de los participantes a la dieta asignada medió en los resultados, lo cual hace que sea necesario prestar atención a este aspecto a la hora de estudiar los efectos de los componentes de la dieta sobre la salud.

Además, si bien se ha podido determinar cómo el oleocantal interacciona con el complejo NF- κ B con efectos antiinflamatorios, no ocurre lo mismo para el hidroxitirosol (Carpi et al., 2019). Adicionalmente, se debe tener en cuenta que algunos estudios han sido realizados en humanos, de distintas edades, otros en ratones y otros *in vitro*, lo cual hace necesario que los resultados se interpreten cuidadosamente. Asimismo, algunos estudios son aleatorizados, mientras que otros no, lo cual debe ser también considerado.

Efecto cardioprotector del AOV

Además del efecto cardioprotector derivado de las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes previamente descritas, recientemente se han publicado artículos centrados en la interacción entre los componentes del AOV y ciertos polimorfismos (Corella et al., 2013, 2014; Ortega-Azorín et al., 2014). Marin et al. (2012) describieron un menor acortamiento telomérico tras el consumo de una dieta mediterránea rica en AOVE, una menor producción de ROS y una menor frecuencia del daño endotelial y de fenómenos apoptóticos en personas afectadas por alguna enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, diabetes, etc).

Por ejemplo, se ha observado una atenuación inducida por la dieta mediterránea rica en AOVE en la predisposición de experimentar un aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en individuos homocigotos para el polimorfismo *TCF7L2*-rs7903146 del gen *TCF7L2* (Corella et al., 2013), así como la reducción de la trigliceridemia relacionada con otros SNPs como *MLXIPL*-rs3812316, que afecta al gen de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (*MLXIPL*) (Ortega-Azorín et al., 2014).

Corella et al. (2014) comprobaron que la presencia del SNP *LPL*-rs13702, situado en el gen codificante para la lipoproteína lipasa (*LPL*), afectaba a la actividad del miRNA-410, ocasionando una disminución de la concentración plasmática de triglicéridos tras un consumo de AOVE y sus polifenoles.

Por otro lado, existen varias evidencias que muestran las interacciones entre los componentes del AOV y determinados SNPs localizados en genes metabólicos, como ocurre entre el SNP *CLOCK*-rs1801260 y el gen *CLOCK*, que son capaces de modificar el metabolismo glucídico y ejercer efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (García-Ríos et al., 2014).

Miles et al. (2001) demostraron que la ingesta de AOV ejercía un efecto cardioprotector a nivel transcriptómico, disminuyendo la concentración de mRNAs de varios receptores implicados en el reconocimiento y captación de las LDL oxidadas, y contribuyendo al efecto anti-aterosclerótico. Por su parte, Martín-Peláez et al. (2017) demostraron que los compuestos fenólicos del AOVE influyen en la expresión de genes implicados en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y, en consecuencia, eran capaces de modular la presión sanguínea en sujetos sanos suplementados con AOVE durante 3 semanas, acompañado de una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol, de LDL y de LDL oxidadas.

Pedret et al. (2015), por otro lado, determinaron el impacto del AOV sobre el proteoma de las HDL en sujetos con hipercolesterolemia suplementados con distintos tipos de AOVE, con distinto contenido en polifenoles, describiendo un aumento de las concentraciones de Apo A-I y Apo A-II e identificando un gran número de proteínas relacionadas con las HDL y con la homeostasis del colesterol, la protección frente a la oxidación, la coagulación sanguínea y la respuesta inmune, como la $\alpha 2M$, CETP, etc., que también aumentan tras la ingesta de cualquier tipo de AOVE (Pedret et al., 2015). Estos cambios en el proteoma favorecen ciertas rutas metabólicas, como LXR/RXR o la reacción de fase aguda, relacionadas con el metabolismo lipídico y la respuesta frente a la inflamación, generando efectos beneficiosos (Pedret et al., 2015).

En relación al estudio de los metabolitos circulantes tras el consumo del AOVE, Toledo et al. (2017) describieron una gran variación del lipidoma en individuos con alto riesgo de sufrir ECVs, los cuales consumieron una dieta mediterránea enriquecida con AOVE o frutos secos durante un año. Principalmente, se apreció un aumento de la concentración de los lípidos con una mayor cadena hidrocarbonada tras el consumo de AOVE, y un aumento de lípidos insaturados debido a los frutos secos, así como una correlación entre el mayor número de átomos y de insaturaciones en el lipidoma con un menor riesgo de padecer ECVs.

En resumen, a partir de los estudios y revisiones expuestos, se demuestra que los polifenoles y componentes lipídicos del AOV reducen el riesgo de padecer ECVs, induciendo modificaciones a nivel genómico, epigenómico, proteómico y lipídico. Cabe destacar que los estudios encontrados se centran en las interacciones del AOVE con SNPs implicados en el metabolismo lipídico, las cuales contribuyen a reducir el riesgo de sufrir ECVs y diabetes mellitus tipo 2. En todos los casos expuestos, uno de los alelos del polimorfismo se asocia a un menor riesgo, al reducir las concentraciones plasmáticas de moléculas lipídicas.

Estos estudios presentan limitaciones como la obtención de resultados no significativos (Toledo et al., 2017), el uso de condiciones experimentales no idóneas, etc. Algunos de ellos fueron realizados en base al estudio PREDIMED (Corella et al., 2013, 2014; Ortega-Azorín et al., 2014; Toledo et al., 2017), el cual fue realizado inicialmente en individuos caucásicos de distintas edades que seguían una dieta mediterránea, lo que hace altamente probable que los efectos observados no sean los mismos si se siguen otro tipo de dietas (Martín-Peláez et al., 2017).

Por lo tanto, si bien estos resultados son trascendentales, solo introducen algunas pinceladas sobre aspectos realmente interesantes sobre de los efectos de la ingesta de AOV sobre la salud gracias a las técnicas ómicas. Es fundamental una investigación más minuciosa acerca de las interacciones entre los componentes del AOV, el metaboloma y el proteoma, cómo intensifican los efectos de ciertos SNPs a nivel cardiovascular y cómo regulan a nivel molecular la presión arterial.

Efecto antienvjecimiento y neuroprotector del AOV

Las propiedades antienvjecimiento atribuidas al AOVE se han relacionado con su capacidad para revertir el acortamiento de los telómeros (considerado un biomarcador de envjecimiento) (Crous-Bou et al., 2014) e incluso alargarlos, así como para aumentar la actividad enzimática de la telomerasa (Boccardi et al., 2013); aparte de sus ya descritas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes relacionadas con estos fenómenos implicados en la longitud telomérica. También se ha evidenciado la capacidad de los componentes del AOVE para modular el miRNoma, alterando rutas celulares implicadas en el envjecimiento (Piroddi et al., 2017). En estos estudios, se recalca cómo estos beneficios son consecuencia del efecto global de la ingesta de AOVE, sin poder atribuirlos a un componente específico (Boccardi et al., 2013; Crous-Bou et al., 2014). Estos estudios presentan limitaciones, como un número de participantes pequeño, defectos propios de las técnicas experimentales usadas o la variabilidad interindividual de la longitud telomérica (Boccardi et al., 2013; Crous-Bou et al., 2014; García-Calzón et al., 2016).

En relación a las propiedades neuroprotectoras del AOVE, previamente mencionadas, se evidencia que el AOVE y sus componentes previenen y mejoran el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, a nivel genómico, epigenómico y proteómico. El Alzheimer está caracterizado por una agregación proteica anormal, apoptosis, inflamación y estrés oxidativo; y el AOVE mejora la cognición y previene la pérdida de memoria. La regulación de la acetilación de las histonas, tras la ingesta de AOVE, contribuye a estos efectos beneficiosos (Fabiani et al., 2021), así como la capacidad de los componentes del AOVE para modificar el miRNoma específico relacionado con la pérdida de las capacidades motoras y cognitivas (Piroddi et al., 2017).

Un estudio en ratones, a los que se les administró AOVE rico en polifenoles, describió una disminución de la expresión de diversos genes relacionados con el envjecimiento y la inflamación en la corteza cerebral, así como de numerosos miRNAs implicados en la pérdida de la plasticidad y funcionalidad neuronal, mejorando así sus capacidades cognitivas y motoras, y la memoria espacial (Luceri et al., 2017). Por otro lado, estudios proteómicos han revelado que el oleocantal incrementa la actividad de varias proteínas relacionadas con el proteosoma, además de la HSP90 o la peroxirredoxina 1, ejerciendo así efectos beneficiosos frente al Alzheimer (Giusti et al., 2018).

Estos estudios también presentan sus propias limitaciones, como un número bajo de participantes. Algunos estudios se han realizado en ratones (Luceri et al., 2017) y otros *in vitro* (Giusti et al., 2018), lo cual hace necesario que sus resultados sean interpretados adecuadamente en base a sus características. También existen diferencias respecto al número de participantes y los compuestos administrados, ya que en uno se suministra AOVE en su conjunto (Luceri et al., 2017) y en otro se aporta solo oleocantal (Giusti et al., 2018). En cualquier caso, todos los estudios y revisiones concuerdan en que los polifenoles del AOVE pueden generar mejoras cognitivas y motoras, por medio de cambios en el genoma, el proteoma y el miRNoma, en relación a enfermedades neurodegenerativas.

Por tanto, la ingesta de AOVE podría ser determinante a la hora de prevenir el envejecimiento neuronal. Por supuesto, se requieren más estudios para conocer detalladamente los mecanismos moleculares por los que los componentes del AOVE ejercen sus efectos.

Efecto anticancerígeno del AOV

A nivel epigenómico, el AOV rico en polifenoles regula los patrones de metilación de diversos genes carcinogénicos, así como la modificación de histonas, ejerciendo un efecto protector frente al cáncer colorrectal y de mama (Fabiani et al., 2021). El AOVE también actúa como un agente desmetilante respecto a genes supresores de tumores y metilante para oncogenes (Nanda et al., 2019).

El consumo de los polifenoles del AOVE modula las concentraciones de diversos miRNAs relacionados con el cáncer y la inflamación, destacando el hidroxitirosol (Herrera-Marcos et al., 2017), que provoca una reducción de la proliferación celular y una inducción de la apoptosis al inhibir miRNAs que favorecen la expresión de genes pro-proliferativos, así como rutas inflamatorias (Fabiani et al., 2021).

Por otro lado, se ha demostrado la actividad anticancerígena de la oleaceína, sobre todo frente al melanoma, al regular la expresión de mRNAs y la actividad de miRNAs implicados en rutas relacionadas con la proliferación tumoral, como la de mTOR y BCL2, inhibiendo así el ciclo celular en células con melanoma, la ruta mTOR e induciendo la apoptosis (Carpi et al., 2020).

A partir de las revisiones y estudios expuestos, se concluye que los componentes del AOV pueden prevenir y proteger frente al desarrollo tumoral por medio de la regulación de los patrones de metilación génicos y de la actividad de diversos miRNAs. Si bien en los estudios expuestos se hace hincapié en el cáncer de mama, de colon y el melanoma, todos los procesos tumorales se caracterizan por una mayor proliferación celular, angiogénesis e inhibición de la apoptosis, así como una desregulación en la expresión de oncogenes y genes supresores de tumores (Carpi et al., 2020). Además, se ha demostrado previamente la capacidad de componentes del AOVE, como el oleocantal, para interactuar con proteínas implicadas en el desarrollo tumoral, abriendo la posibilidad de usarlos como fármacos (Cassiano et al., 2015).

Estos estudios presentan fortalezas y limitaciones: algunos han sido realizados *in vitro* (Carpi et al., 2020; Cassiano et al., 2015.; Li et al., 2014), otros en animales (Nanda et al., 2019; Zhang et al., 2019) y otros en humanos (Gong et al., 2010), destacando la necesidad de validar los resultados mediante técnicas más exhaustivas.

Si bien el AOVE presenta un significativo número de beneficios sobre la salud humana, cabe mencionar el estudio de Zhang et al. (2019), que demostró los efectos pro-proliferativos del ácido oleico, principal componente del AOVE. Estos autores observaron cambios en la expresión de diversos genes tras el consumo de AOVE que favorecían la regulación positiva de la mitosis, mientras que los genes menos expresados eran referentes a la regulación negativa de la proliferación celular y la respuesta inmune. Por tanto, según estos autores, el ácido oleico del AOVE contribuye al crecimiento y progresión del cáncer de cuello uterino, algo que también se ha observado en relación al cáncer pancreático o gástrico (Gong et al., 2010; Li et al., 2014).

En vista de estos resultados contradictorios, si bien los beneficios del AOVE sobre la salud son indiscutibles, es necesaria una investigación más exhaustiva sobre la influencia real que ejerce el AOVE, sobre todo su contenido lipídico, sobre el desarrollo tumoral. Además, es fundamental una investigación más detallada acerca de los mecanismos de acción del AOVE y sus componentes sobre la proliferación tumoral, con el fin de poder usarlos en el futuro en posibles tratamientos.

Efecto del AOV sobre la salud ósea

Los efectos del AOV sobre la salud ósea son contradictorios. Respecto al AOV y sus efectos a nivel óseo, la incapacidad de sus componentes, por sí solos, para evitar la pérdida de densidad ósea, concuerda con lo evidenciado en estudios anteriores. Otros estudios sí mostraban, sin embargo, un impacto positivo de los polifenoles del AOV sobre la pérdida ósea, pero solo con la administración de una cantidad mayor de polifenoles (Saleh & Saleh, 2011). Tagliaferri et al. (2014) estudiaron los efectos de la ingesta de AOV sobre la salud ósea. Estos autores comprobaron que, ante una mayor pérdida ósea inducida mediante una ovariectomía en ratones, la ingesta de AOV y vitamina D3 contrarrestaba este efecto por medio de una reducción en la concentración de mRNAs de biomarcadores pro-inflamatorios y de estrés oxidativo, como la óxido nítrico sintasa 2 (Nos2), contribuyendo a la prevención de la pérdida ósea.

Estos resultados muestran una sinergia entre el AOV y la vitamina D en la reversión de la pérdida ósea, demostrando, a nivel transcriptómico, la regulación de las concentraciones de biomarcadores de los osteoblastos, implicados en el desarrollo y crecimiento óseo, y de los osteoclastos, que contribuyen a la degradación ósea, ejercida por ambos. Esto es coherente con estudios anteriores, que también evidenciaban la estimulación de la actividad de los osteoblastos por acción de la oleuropeína y la vitamina D3 (Hagiwara et al., 2011; Van Driel et al., 2006).

Además, se ha demostrado en este estudio que los efectos ejercidos por los polifenoles del AOV y la vitamina D3 están correlacionados con una disminución en biomarcadores pro-inflamatorios y de estrés oxidativo, como NOS2 e IL-6. Así, este estudio evidencia cómo la ingesta de AOV con vitamina D3 puede evitar el daño óseo, gracias a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Tagliaferri et al., 2014). Aun así, es necesaria una investigación adicional para elucidar si el consumo de AOV con vitamina D puede prevenir la osteoporosis.

Salud intestinal y AOV

El consumo de AOVE está asociado a una promoción de la salud intestinal, promoviendo una mayor biodiversidad de la microbiota y una consonancia en su composición. El equilibrio de la microbiota es fundamental para un buen estado de salud, mientras que su desregulación o disbiosis conduce a una endotoxemia, provocada por la presencia de lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas en el torrente sanguíneo. Los polifenoles del AOVE actúan como prebióticos al inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y favorecer la proliferación de bacterias probióticas, como *Bifidobacterium* (Marcelino et al, 2019).

Los polifenoles del AOV son absorbidos en el intestino o metabolizados por la microbiota, que los puede transformar en metabolitos activos (Luisi et al., 2019). Estos autores describieron, sobre todo en individuos con sobrepeso, un aumento considerable de bacterias del ácido láctico (LABs) tras el consumo de AOVE rico en polifenoles, y una disminución de bacterias patógenas como *E.coli*.

Además, los polifenoles del AOVE incrementan las poblaciones de bifidobacterias, como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, y las concentraciones fecales de algunos metabolitos bacterianos antioxidantes, disminuyendo además la concentración de LDL oxidadas gracias a dichos metabolitos en sujetos sanos (Martín-Peláez et al., 2017). Olalla et al. (2019) observaron modificaciones significativas en varias poblaciones bacterianas intestinales, aumentando las de bacterias beneficiosas y disminuyendo las de aquellas patógenas pro-inflamatorias, en sujetos ancianos infectados por VIH que consumieron AOVE durante 12 semanas. En este estudio, se observa que algunos géneros bacterianos crecen más en hombres y otros más en mujeres ante el mismo tratamiento con AOVE, un factor que debe ser tenido en cuenta.

Estos resultados también se evidencian en la revisión de Farràs et al. (2020), en donde, a partir de los estudios recogidos y sus resultados, se concluye que la composición de la microbiota intestinal no solo está influida por los polifenoles del AOV, sino también por su contenido lipídico, aunque en menor medida. Estas modificaciones derivan en efectos anti-ateroscleróticos y antiinflamatorios.

Más allá de estos datos, estos artículos presentan diferencias entre sí que deben ser consideradas. Si bien todos han sido realizados en humanos, uno de ellos usa como sujetos de estudio a humanos sanos, mientras que los demás recurren a participantes con sobrepeso o infectados por HIV. Por supuesto, existen irregularidades en el número de individuos, las edades de los mismos, las proporciones entre sujetos varones y hembras, los periodos de intervención y las dosis de AOVE suministradas. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de comparar los resultados entre los estudios seleccionados.

Deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones y aspectos relevantes en estos artículos, como el tipo de estudio, el bajo número de participantes (Olalla et al., 2019), distintos tipos de AOVE administrados o los diferentes estados de salud mencionados, lo cual hace imprescindible nuevas investigaciones para confirmar los resultados obtenidos y poder extrapolarlos. Adicionalmente, la microbiota intestinal se ve influida por otros factores, como el sexo, la edad o el tipo de tratamiento recibido frente a su enfermedad, los cuales también deben ser tenidos en cuenta (Olalla et al., 2019).

Conclusiones / Conclusions

En definitiva, todos los estudios seleccionados han demostrado la capacidad del AOV para inducir cambios beneficiosos en el genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma y microbioma, ayudando a comprender los mecanismos responsables de sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, cardiosaludables, anticancerígenas, antienvjecimiento, neuroprotectoras y protectoras de la salud ósea.

Hay que tener en cuenta que estas ciencias ómicas aún están desarrollándose y, por tanto, el avance de estas tecnologías contribuirá a mejorar estos conocimientos. Nuevas ómicas como la fluxómica, interactómica y fenómica son muy prometedoras pero, al estar emergiendo, aún no existen estudios en donde se apliquen al AOV. Algunas limitaciones comunes de todos estos estudios, que impiden la generalización de los resultados, son la gran variabilidad interindividual, las diferencias en la composición de los aceites, a veces no especificadas, así como las interacciones entre los componentes de los mismos y otros elementos de la dieta. Se requieren estudios adicionales, bien diseñados, en donde se indague más en los efectos del AOV y se consideren estos factores.

Este trabajo ha permitido conocer cómo los datos proporcionados por las ciencias ómicas, aunque recientes, ya están permitiendo entender las dianas moleculares del AOV, como genes o rutas metabólicas implicadas en la senescencia celular. Sobre todo, están favoreciendo la comprensión de los mecanismos por los que el AOV aporta sus beneficios, destacando las interacciones entre sus constituyentes con el genoma o el proteoma.

A pesar de la valiosa información que aportan las ciencias ómicas, éstas son aún muy recientes y todavía tienen muchísimo que ofrecer. No solo podrían caracterizar los efectos moleculares de cada uno de los polifenoles del AOV, sino también permitir la producción de nutraceuticos derivados del AOV, útiles para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades crónicas. Además, el progreso de la nutrigenómica permitirá, en los próximos años, predecir y analizar la respuesta génica individual a los componentes del AOV, favoreciendo el desarrollo y el establecimiento de una medicina y nutrición personalizadas que harán posible un tratamiento más preciso de diversas patologías y desórdenes metabólicos. Así, las tecnologías ómicas se presentan como unos recursos fascinantes y revolucionarios.

In summary, all the selected studies have demonstrated the capacity of VOO to induce beneficial changes on the genome, transcriptome, proteome, metabolome and microbiome, permitting the comprehension of the mechanisms responsible for its anti-inflammatory, antioxidant, cardioprotective, anticancer, anti-ageing, neuroprotective and bone health-promoting properties.

It should be noted that these omic sciences are still developing and, therefore, the growth of these technologies will contribute to the improvement of this knowledge. New omics such as fluxomics, interactomics and phenomics are highly promising but, since they are arising, there are no studies in which they are applied to VOO yet. Some common limitations in these studies, which hamper the generalisability of the results, are the notable interindividual variability, the differences in the oil composition, which are sometimes not specified, as well as the interactions between the oil components and other dietary elements. Further and well designed studies are required in which a deeper research on the effects of VOO is carried out and where these aspects are considered.

This thesis has permitted us to find out how data provided by omic sciences, although recent, are already allowing us to understand the molecular targets of VOO, like genes or pathways involved in cell senescence. Above all, they are favouring the comprehension of the mechanisms by which VOO exerts its benefits, among which interactions with the genome or the proteome stand out.

Despite all the valuable information that omics offer, these are quite recent and still have so much to deliver. Not only could they characterise the molecular effects of each phenolic compound in VOO, but also allow the production of VOO-derived nutraceuticals that may be useful for the prevention and treatment of diverse chronic diseases. Furthermore, the advancement of nutrigenomics will make it possible, within the next years, to predict and assess the individual genetic response to VOO constituents, favouring the development and establishment of personalised nutrition and medicine that will make more precise treatments against diverse pathologies and metabolic disorders come true. Thus, omic technologies present themselves as fascinating and revolutionary resources.

Bibliografía

- Agrawal, K., Melliou, E., Li, X., Pedersen, T. L., Wang, S. C., Magiatis, P., Newman, J. W., & Holt, R. R. (2017). Oleocanthal-rich extra virgin olive oil demonstrates acute anti-platelet effects in healthy men in a randomized trial. *Journal of Functional Foods*, *36*, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.046>
- Beauchamp, G. K., Keast, R. S. J., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee, C. H., Smith, A. B., & Breslin, P. A. S. (2005). Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, *437*(7055), 45–46. <https://doi.org/10.1038/437045a>
- Boccardi, V., Esposito, A., Rizzo, M. R., Marfella, R., Barbieri, M., & Paolisso, G. (2013). Mediterranean Diet, Telomere Maintenance and Health Status among Elderly. *PLoS ONE*, *8*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062781>
- Carpi, S., Polini, B., Manera, C., Digiaco, M., Salsano, J. E., Macchia, M., Scoditti, E., & Nieri, P. (2020). miRNA modulation and antitumor activity by the extra-virgin olive oil polyphenol oleacein in human melanoma cells. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574317>
- Carpi, S., Scoditti, E., Massaro, M., Polini, B., Manera, C., Digiaco, M., Salsano, J. E., Poli, G., Tuccinardi, T., Doccini, S., Santorelli, F. M., Carluccio, M. A., Macchia, M., Wabitsch, M., De Caterina, R., & Nieri, P. (2019). The extra-virgin olive oil polyphenols oleocanthal and oleacein counteract inflammation-related gene and mirna expression in adipocytes by attenuating nf- κ b activation. *Nutrients*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/nu11122855>
- Casado-Díaz, A., Anter, J., Müller, S., Winter, P., Quesada-Gómez, J. M., & Dorado, G. (2017). Transcriptomic analyses of the anti-adipogenic effects of oleuropein in human mesenchymal stem cells. *Food and Function*, *8*(3), 1254–1270. <https://doi.org/10.1039/c7fo00045f>
- Casas, R., Urpi-Sardà, M., Sacanella, E., Arranz, S., Corella, D., Castañer, O., Lamuela-Raventós, R. M., Salas-Salvadó, J., Lapetra, J., Portillo, M. P., & Estruch, R. (2017). Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators of Inflammation*, *2017*. <https://doi.org/10.1155/2017/3674390>
- Cassiano, C., Casapullo, A., Tosco, A., Chiara Monti, M., & Riccio, R. (n.d.). *In Cell Interactome of Oleocanthal, an Extra Virgin Olive Oil Bioactive Component*. Retrieved March 26, 2021, from <http://www.matrixscience.com/>
- Castro-Barquero, S., Lamuela-Raventós, R. M., Doménech, M., & Estruch, R. (2018). Relationship between mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10101523>
- Castro, A. J., Lima-Cabello, E., & Alché, J. de D. (2020). Identification of seed storage proteins as the major constituents of the extra virgin olive oil proteome. *Food Chemistry: X*, *7*, 100099. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2020.100099>
- Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. (2012). Evolution

of Translational Omics. In *Evolution of Translational Omics*. National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/13297>

- Corella, D., Carrasco, P., Sorlí, J. V., Estruch, R., Rico-Sanz, J., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Coltell, O., Arós, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Ruiz-Gutiérrez, V., Warnberg, J., Fiol, M., Pintó, X., Ortega-Azorín, C., Muñoz, M. Á., Martínez, J. A., ... Ordovás, J. M. (2013). Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*, *36*(11), 3803–3811. <https://doi.org/10.2337/dc13-0955>
- Corella, D., Coltell, O., Macian, F., & Ordovás, J. M. (2018). Advances in Understanding the Molecular Basis of the Mediterranean Diet Effect. In *Annual Review of Food Science and Technology* (Vol. 9, pp. 227–249). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032217-020802>
- Corella, D., Sorlí, J. V., Estruch, R., Coltell, O., Ortega-Azorín, C., Portolés, O., Martínez-González, M. Á., Bulló, M., Fitó, M., Arós, F., Lapetra, J., Asensio, E. M., Sáez, G. T., Serra-Majem, L., Muñoz-Bravo, C., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Vinyoles, E., Pintó, X., ... Ordovás, J. M. (2014). MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(2), 719–731. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076992>
- Crous-Bou, M., Fung, T. T., Prescott, J., Julin, B., Du, M., Sun, Q., Rexrode, K. M., Hu, F. B., & De Vivo, I. (2014). Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health study: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, *349*. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6674>
- Daimiel, L., Micó, V., Valls, R. M., Pedret, A., Motilva, M. J., Rubió, L., Fitó, M., Farràs, M., Covas, M. I., Solá, R., & Ordovás, J. M. (2020). Impact of Phenol-Enriched Virgin Olive Oils on the Postprandial Levels of Circulating microRNAs Related to Cardiovascular Disease. *Molecular Nutrition and Food Research*, *64*(15). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000049>
- De Santis, S., Cariello, M., Piccinin, E., Sabbà, C., & Moschetta, A. (2019). Extra virgin olive oil: Lesson from nutrigenomics. *Nutrients*, *11*(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092085>
- Fabiani, R., Vella, N., & Rosignoli, P. (2021). Epigenetic Modifications Induced by Olive Oil and Its Phenolic Compounds: A Systematic Review. In *Molecules (Basel, Switzerland)* (Vol. 26, Issue 2). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/molecules26020273>
- Farràs, M., Martinez-Gili, L., Portune, K., Arranz, S., Frost, G., Tondo, M., & Blanco-Vaca, F. (2020). Modulation of the gut microbiota by olive oil phenolic compounds: Implications for lipid metabolism, immune system, and obesity. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 8, pp. 1–28). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12082200>
- Fitó, M., & Konstantinidou, V. (2016). Nutritional genomics and the mediterranean Diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients*, *8*(4). <https://doi.org/10.3390/nu8040218>
- Fogli, S., Arena, C., Carpi, S., Polini, B., Bertini, S., Digiacomio, M., Gado, F., Saba, A., Saccomanni, G., Breschi, M. C., Nieri, P., Manera, C., & Macchia, M. (2016). Cytotoxic Activity of Oleocanthal

- Isolated from Virgin Olive Oil on Human Melanoma Cells. In *Nutrition and Cancer* (Vol. 68, Issue 5, pp. 873–877). Routledge. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1180407>
- García-Calzón, S., Martínez-González, M. A., Razquin, C., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Alfredo Martínez, J., Zalba, G., & Marti Del Moral, A. (2015). Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene interacts with a Mediterranean diet to prevent telomere shortening in the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 8(1), 91–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000635>
- Garcia-Rios, A., Gomez-Delgado, F. J., Garaulet, M., Alcalá-Díaz, J. F., Delgado-Lista, F. J., Marin, C., Rangel-Zuñiga, O. A., Rodriguez-Cantalejo, F., Gomez-Luna, P., Ordovas, J. M., Perez-Jimenez, F., Lopez-Miranda, J., & Perez-Martinez, P. (2014). Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiology International*, 31(3), 401–408. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.864300>
- Garrido-Cardenas, J. A., & Manzano-Agugliaro, F. (2017). The metagenomics worldwide research. In *Current Genetics* (Vol. 63, Issue 5, pp. 819–829). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00294-017-0693-8>
- Giner, E., Recio, M. C., Ríos, J. L., Cerdá-Nicolás, J. M., & Giner, R. M. (2016a). Chemopreventive effect of oleuropein in colitis-associated colorectal cancer in c57bl/6 mice. *Molecular Nutrition and Food Research*, 60(2), 242–255. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500605>
- Giusti, L., Angeloni, C., Cristina Barbalace, M., Lacerenza, S., Ciregia, F., Ronci, M., Urbani, A., Manera, C., Digiacomio, M., Macchia, M., Rosa Mazzoni, M., Lucacchini, A., & Hrelia, S. (2018). A Proteomic Approach to Uncover Neuroprotective Mechanisms of Oleocanthal against Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences Article Int. J. Mol. Sci*, 19, 2329. <https://doi.org/10.3390/ijms19082329>
- Gong, Z., Holly, E. A., Wang, F., Chan, J. M., & Bracci, P. M. (2010). Intake of fatty acids and antioxidants and pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *International Journal of Cancer*, 127(8), 1893–1904. <https://doi.org/10.1002/ijc.25208>
- González-Guardia, L., Yubero-Serrano, E. M., Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Marin, C., Camargo, A., Delgado-Casado, N., Roche, H. M., Perez-Jimenez, F., Brennan, L., & López-Miranda, J. (2015). Effects of the Mediterranean Diet Supplemented With Coenzyme Q10 on Metabolomic Profiles in Elderly Men and Women. *The Journals of Gerontology: Series A*, 70(1), 78–84. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu098>
- Hagiwara, K., Goto, T., Araki, M., Miyazaki, H., & Hagiwara, H. (2011). Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *European Journal of Pharmacology*, 662(1–3), 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.023>
- Hasin, Y., Seldin, M., & Luskis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. In *Genome Biology* (Vol. 18, Issue 1, pp. 1–15). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>

- Hernández, Á., Castañer, O., Elosua, R., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Arós, F., Serra-Majem, L., Fiol, M., Ortega-Calvo, M., Ros, E., Martínez-González, M. Á., De La Torre, R., López-Sabater, M. C., & Fitó, M. (2017). Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals. *Circulation*, *135*(7), 633–643. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023712>
- Herrera-Marcos, L. V., Lou-Bonafonte, J. M., Arnal, C., Navarro, M. A., & Osada, J. (2017). *nutrients Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review*. <https://doi.org/10.3390/nu9050472>
- Hohmann, C. D., Cramer, H., Michalsen, A., Kessler, C., Steckhan, N., Choi, K., & Dobos, G. (2015). Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, *22*(6), 631–640. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.019>
- Konstantinidou, V., Covas, M.-I., Sola, R., FitóFit, M., & Risk, C. (2013). Up-to date knowledge on the in vivo transcriptomic effect of the Mediterranean diet in humans. *Mol. Nutr. Food Res*, *00*, 1–12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200613>
- Konstantinidou, V., Covas, M., Muñoz-Aguayo, D., Khymenets, O., Torre, R., Saez, G., Carmen Tormos, M., Toledo, E., Marti, A., Ruiz-Gutiérrez, V., Mendez, M. V. R., & Fito, M. (2010). In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *The FASEB Journal*, *24*(7), 2546–2557. <https://doi.org/10.1096/fj.09-148452>
- Li, S., Zhou, T., Li, C., Dai, Z., & Che, D. (2014). High Metastaticgastric and Breast Cancer Cells Consume Oleic Acid in an AMPK Dependent Manner. *PLoS ONE*, *9*(5), 97330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097330>
- Lioupi, A., Nenadis, N., & Theodoridis, G. (2020). Virgin olive oil metabolomics: A review. In *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* (Vol. 1150). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122161>
- Liu, Z., Wang, N., Ma, Y., & Wen, D. (2019). Hydroxytyrosol Improves Obesity and Insulin Resistance by Modulating Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 390. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00390>
- Lozano-Castellón, J., López-Yerena, A., Rinaldi de Alvarenga, J. F., Romero del Castillo-Alba, J., Vallverdú-Queralt, A., Escribano-Ferrer, E., & Lamuela-Raventós, R. M. (2020). Health-promoting properties of oleocanthal and oleacein: Two secoiridoids from extra-virgin olive oil. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 60, Issue 15, pp. 2532–2548). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1650715>
- Luceri, C., Bigagli, E., Pitozzi, V., & Giovannelli, L. (2017). A nutrigenomics approach for the study of anti-aging interventions: olive oil phenols and the modulation of gene and microRNA expression profiles in mouse brain. *Eur J Nutr*, *56*, 865–877. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1134-4>
- Luisi, M. L. E., Lucarini, L., Biffi, B., Rafanelli, E., Pietramellara, G., Durante, M., Vidali, S., Provensi, G., Madiati, S., Gheri, C. F., Masini, E., & Ceccherini, M. T. (2019). Effect of Mediterranean diet enriched in high quality extra virgin olive oil on oxidative stress, inflammation and gut microbiota in

- obese and normal weight adult subjects. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01366>
- Macaulay, I. C., Ponting, C. P., & Voet, T. (2017). Single-Cell Multiomics: Multiple Measurements from Single Cells. In *Trends in Genetics* (Vol. 33, Issue 2, pp. 155–168). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.12.003>
- Marcelino, G., Hiane, P. A., Freitas, K. de C., Santana, L. F., Pott, A., Donadon, J. R., & Guimarães, R. de C. A. (2019). Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 8). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nu11081826>
- Marin, C., Delgado-Lista, J., Ramirez, R., Carracedo, J., Caballero, J., Perez-Martinez, P., Gutierrez-Mariscal, F. M., Garcia-Rios, A., Delgado-Casado, N., Cruz-Teno, C., Yubero-Serrano, E. M., Tinahones, F., Malagon, M. D. M., Perez-Jimenez, F., & Lopez-Miranda, J. (2012). Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *Age*, 34(6), 1309–1316.
<https://doi.org/10.1007/s11357-011-9305-6>
- Martín-Peláez, S., Castañer, O., Konstantinidou, V., Subirana, I., Muñoz-Aguayo, D., Blanchart, G., Gaixas, S., de la Torre, R., Farré, M., Sáez, G. T., Nyssönen, K., Zunft, H. J., Covas, M. I., & Fitó, M. (2017). Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 663–670.
<https://doi.org/10.1007/s00394-015-1110-z>
- Martín-Peláez, S., Mosele, J. I., Pizarro, N., Farràs, M., de la Torre, R., Subirana, I., Pérez-Cano, F. J., Castañer, O., Solà, R., Fernandez-Castillejo, S., Heredia, S., Farré, M., Motilva, M. J., & Fitó, M. (2017). Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: implications of human gut microbiota. *European Journal of Nutrition*, 56(1), 119–131.
<https://doi.org/10.1007/s00394-015-1063-2>
- Martin-Sanchez, F., Bellazzi, R., Casella, V., Dixon, W., Lopez-Campos, G., & Peek, N. (2020). Progress in Characterizing the Human Exposome: a Key Step for Precision Medicine. *Yearbook of Medical Informatics*, 29(1), 115–120. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701975>
- Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Corella, D., Fitó, M., & Ros, E. (2015). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(1), 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003>
- Mathers, J. C. (2017). Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 265–275. <https://doi.org/10.1017/S002966511600080X>
- Miles, E. A., Wallace, F. A., & Calder, P. C. (2001). An olive oil-rich diet reduces scavenger receptor mRNA in murine macrophages. *The British journal of nutrition*, 85(2), 185–191.
<https://doi.org/10.1079/bjn2000244>
- Nanda, N., Mahmood, S., Bhatia, A., Mahmood, A., & Dhawan, D. K. (2019). Chemopreventive role of olive oil in colon carcinogenesis by targeting noncoding RNAs and methylation machinery. *International Journal of Cancer*, 144(5), 1180–1194. <https://doi.org/10.1002/ijc.31837>

- Olalla, J., García de Lomas, J. M., Chueca, N., Pérez-Stachowski, X., De Salazar, A., Del Arco, A., Plaza-Díaz, J., De la Torre, J., Prada, J. L., García-Alegría, J., Fernández-Sánchez, F., & García, F. (2019). Effect of daily consumption of extra virgin olive oil on the lipid profile and microbiota of HIV-infected patients over 50 years of age. *Medicine*, *98*(42), e17528. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017528>
- Olmo-García, L., & Carrasco-Pancorbo, A. (2020). *Chromatography-MS based metabolomics applied to the study of virgin olive oil bioactive compounds: Characterization studies, agro-technological investigations and assessment of healthy properties*. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116153>
- Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Estruch, R., Asensio, E. M., Coltell, O., González, J. I., Martínez-González, M. Á., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Arós, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Ruiz-Gutiérrez, V., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Flores, G., Pintó, X., Saiz, C., ... Corella, D. (2014). Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *7*(1), 49–58. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000301>
- Parkinson, L., & Keast, R. (2014). Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 7, pp. 12323–12334). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms150712323>
- Pedret, A., Catalán, Ú., Fernández-Castillejo, S., Farràs, M., Valls, R. M., Rubió, L., Canela, N., Aragonés, G., Romeu, M., Castañer, O., De La Torre, R., Covas, M. I., Fitó, M., Motilva, M. J., & Solà, R. (2015). Impact of virgin olive oil and phenol-enriched virgin olive oils on the HDL proteome in hypercholesterolemic subjects: A double blind, randomized, controlled, cross-over clinical trial (VOHF study). *PLoS ONE*, *10*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129160>
- Piroddi, M., Albin, A., Fabiani, R., Giovannelli, L., Luceri, C., Natella, F., Rosignoli, P., Rossi, T., Taticchi, A., Servili, M., & Galli, F. (2017). Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: A review. In *BioFactors* (Vol. 43, Issue 1, pp. 17–41). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/biof.1318>
- Rigacci, S. (2015). Olive oil phenols as promising multi-targeting agents against alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *863*, 1–20. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18365-7_1
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Babio, N., Martínez-González, M. Á., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., Estruch, R., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Ruiz-Gutiérrez, V., & Ros, E. (2011). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, *34*(1), 14–19. <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M. I., Ibarrola-Jurado, N., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Romaguera, D., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., & Martínez-González, M. A. (2014). Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, *160*(1), 1–10. <https://doi.org/10.7326/M13-1725>

- Saleh, N. K., & Saleh, H. A. (2011). *Olive Oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats*. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-10>
- Scoditti, E., Carpi, S., Massaro, M., Pellegrino, M., Polini, B., Carluccio, M. A., Wabitsch, M., Verri, T., Nieri, P., & De Caterina, R. (2019). Hydroxytyrosol modulates adipocyte gene and mirna expression under inflammatory condition. *Nutrients*, *11*(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102493>
- Tagliaferri, C., Davicco, M. J., Lebecque, P., Georgé, S., Amiot, M. J., Mercier, S., Dhaussy, A., Huertas, A., Walrand, S., Wittrant, Y., & Coxam, V. (2014). Olive oil and vitamin D synergistically prevent bone loss in mice. *PLoS one*, *9*(12), e115817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115817>
- Toledo, Estefania, Salas-Salvado, J., Donat-Vargas, C., Buil-Cosiales, P., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Fito, M., Hu, F. B., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Romaguera, D., Ortega-Calvo, M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Schroder, H., Basora, J., Sorli, J. V., Bullo, M., ... Martinez-Gonzalez, M. A. (2015). Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, *175*(11), 1752–1760. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838>
- Toledo, Estefanía, Wang, D. D., Ruiz-Canela, M., Clish, C. B., Razquin, C., Zheng, Y., Guasch-Ferré, M., Hruby, A., Corella, D., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Estruch, R., Ros, E., Lapetra, J., Fito, M., Aros, F., Serra-Majem, L., Liang, L., Salas-Salvadó, J., ... Martínez-González, M. A. (2017). Plasma lipidomic profiles and cardiovascular events in a randomized intervention trial with the Mediterranean diet. *American Journal of Clinical Nutrition*, *106*(4), 973–983. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151159>
- Tuttolomondo, A., Simonetta, I., Daidone, M., Mogavero, A., Ortello, A., & Pinto, A. (2019). Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>
- Van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C. J., Roelse, M., Weyts, F., Chiba, H., Uitterlinden, A. G., Pols, H. A. P., & Van Leeuwen, J. P. T. M. (2006). Evidence that both 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *Journal of Cellular Biochemistry*, *99*(3), 922–935. <https://doi.org/10.1002/jcb.20875>
- Vermeulen, R., Schymanski, E. L., Barabási, A. L., & Miller, G. W. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, *367*(6476), 392–396. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>
- Vogel, P., Machado, I. K., Garavaglia, J., Zani, V. T., de Souza, D., & Dal Bosco, S. M. (2015). Beneficios polifenoles hoja de olivo (*Olea europaea* L) para la salud humana. *Nutricion Hospitalaria*, *31*(3), 1427–1433. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8400>
- Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an “exposome”: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. In *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (Vol. 14, Issue 8, pp. 1847–1850). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>
- Wild, C. P. (2012). The exposome: From concept to utility. In *International Journal of Epidemiology* (Vol. 41, Issue 1, pp. 24–32). Int J Epidemiol. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>

- Yang, X. (2020). Multitissue Multiomics Systems Biology to Dissect Complex Diseases. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 26, Issue 8, pp. 718–728). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.00>.
- Zhang, X., Yang, P., Luo, X., Su, C., Chen, Y., Zhao, L., Wei, L., Zeng, H., Varghese, Z., Moorhead, J. F., Ruan, X. Z., & Chen, Y. (2019). High olive oil diets enhance cervical tumour growth in mice: transcriptome analysis for potential candidate genes and pathways. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1023-6>.