

LECCIÓN INAUGURAL
CURSO 2008-09

Descripción de nuevos efectos beneficiosos del aceite de oliva para la salud

Gerardo Álvarez de Cienfuegos López

UNIVERSIDAD DE JAÉN

DESCRIPCIÓN DE NUEVOS EFECTOS BENEFICIOSOS
DEL ACEITE DE OLIVA PARA LA SALUD

*Lección inaugural pronunciada por el
Dr. D. Gerardo Álvarez de Cienfuegos López,
Catedrático de Microbiología,
en el acto académico celebrado
el día 24 de septiembre de 2008,
con ocasión de la solemne apertura del curso,
presidida por el Rector Magnífico Sr.
D. Manuel Parras Rosa*

GERARDO ÁLVAREZ DE CIENFUEGOS LÓPEZ

Descripción de nuevos efectos
beneficiosos del aceite de oliva
para la salud

2008



UNIVERSIDAD DE JAÉN

© Universidad de Jaén
© Autor

Publicaciones de la Universidad
Secretaría General
Universidad de Jaén

ISBN.
978-84-8439-414-3

Depósito Legal
J-478-2008

Impreso por
Gráficas La Paz de Torredonjimeno, S. L.

Impreso en España

Printed in Spain

Al recibir el encargo de pronunciar la Lección Inaugural del Curso Académico 2008/2009 pensé que podría ser un tema para la ocasión la descripción, y alabanza, de la vida y los sacrificios de algunos científicos que entregaron hacienda, familia, e incluso su propia vida, al filantrópico y noble objetivo de mejorar la salud, o incluso prevenir la muerte de sus semejantes. Un ejemplo humano y real, de entrega y sacrificio, que poder ofertar a nuestros estudiantes para que les pudiera servir como referente de trayectoria vital a imitar; pues la verdad es que el número de personajes históricos, del mundo biosanitario, que cumplen con creces estos humanitarios requisitos, es francamente abundante. Sin embargo, también entendí que éste sería un tema demasiado clásico que tendría el peligro de dar una imagen de Universidad con un marcado corte decimonónico, debido a lo frecuente que era ocuparse, en esas vetustas instituciones, de ese tipo de cuestiones laudatorias.

Quizás, pensé, sería mucho más adecuado abordar un tema de rabiosa actualidad: la Biotecnología. Sin duda alguna, una completa exposición de los muy amplios y diferentes aspectos que tiene la manipulación genética, la bioingeniería, la clonación de seres vivos, las ventajas y peligros de los alimentos transgénicos, etc... Todo ello, sazonado con las correspondientes palabras ininteligibles para el resto de los humanos, poco avezados en la terminología usual de la

Biología Molecular, ofrecería una imagen de ésta nuestra Universidad de Jaén como una Universidad no ya del siglo XXI sino incluso del XXII. Además si, como especialista en microorganismos que se supone que soy, el tema concreto fuera el “Bioterrorismo”, el éxito estaría garantizado. Se trataría de disertar sobre cómo conseguir las bacterias más terriblemente patógenas que existen en la actualidad y lo fácil que es hacerlas portadoras de los genes de resistencias a todos los antibióticos conocidos. Qué duda cabe que ese tema tendría todos los requisitos para impactar a ésta tan excepcional audiencia. Ni la peor catástrofe acontecida en los más de cuatro mil millones de años de la larga y procelosa historia de nuestro planeta, puede compararse siquiera con la posibilidad, de que este arma, ésta sí de destrucción masiva, pudiera estar en manos de un desequilibrado dirigente político o, en una situación aun más dramática, en poder de algún grupo de fanáticos terroristas. Sin embargo la idea de comenzar el Curso Académico de una Universidad bajo el auspicio del miedo y la amenaza, creo que no se la merece ni el alumnado, ni el PAS, ni tan siquiera el PDI de nuestra Casa a pesar de los muchos pecados que algunos de nosotros cometimos en nuestra juventud.

Sin embargo, pienso que éste puede ser un excelente momento para exponer una pequeña muestra de algunas de las muchas contribuciones que la Universidad de Jaén hace para apoyar uno de los pilares fundamentales de la economía de nuestra provincia: el aceite de oliva. Y creo, además, que es ésta una ocasión única, porque no sólo tengo la inmensa suerte de contar como oyentes con los mejores representantes de nuestra sociedad, sino que también están presentes personas pertenecientes a otros sectores de la Universidad, como el PAS y, sobre todo, los alumnos, a los que difícilmente los investigadores podemos comentarles el fruto de uno de nuestros más queridos quehaceres cotidianos: la investigación.

Lo cierto es que hoy día resulta prácticamente imposible ser original si afirmamos que existen evidencias científicas irrefutables que avalan el hecho de que ***el aceite de oliva tiene efectos beneficiosos para la salud***. Sin embargo, sí que resulta mucho más aventurado asegurar que el aceite de oliva, además de los ya tradicionales efectos beneficiosos sobre la piel y el sistema cardiovascular, tiene importantes efectos positivos sobre otros aspectos de la salud, sin duda tan importantes como los anteriormente citados. Sorprende que el número de publicaciones en revistas científicas de gran prestigio, que demuestran estos otros efectos positivos para la salud del aceite de oliva, y sólo y exclusivamente referidos a este imprescindible componente de la dieta mediterránea, es realmente pequeño.

Distintos Grupos de Investigación de la Universidad de Jaén, desde hace tiempo, comenzaron a realizar investigaciones encaminadas a poner de manifiesto, aun más si cabe, la ventaja que, para el mantenimiento y la mejora de la salud, tiene el hecho de que el principal tipo de grasa presente en la dieta sea el aceite de oliva. Uno de estos Grupos pertenece al Área de conocimiento de Microbiología y comprendo que, en principio, es fácil hacerse la pregunta que, ya hace varios años, nos hicimos algunos investigadores de esta Universidad: *¿Cómo un Grupo de Investigación, formado por microbiólogos, puede aplicar sus conocimientos para apoyar la utilización del aceite de oliva como grasa saludable?*. La respuesta que se nos viene a la mente reconozco que no es muy alentadora para estimular una actividad investigadora en esta línea, ya que, en principio, la posible interacción entre aceite de oliva, microorganismos y salud, parece prácticamente imposible de encontrar.

Sin embargo, como veremos a continuación, existen, al menos, dos buenos argumentos que nos animaron a tomar la decisión de iniciar una intensa actividad investigadora en el ámbito de la Microbiología con el fin de producir resultados científicos útiles para la promoción del consumo de aceite de

oliva como alimento saludable, y para potenciar, además, su reconocimiento como tal por los organismos internacionales correspondientes.

Se sabe que el más importante competidor del aceite de oliva como aceite saludable para la prevención de accidentes cardiovasculares, el aceite de pescado, constituido fundamentalmente por ácidos grasos poli-insaturados de la serie n-3 (también llamados omega-3), posee una muy exacerbada actividad anti-inflamatoria. Precisamente esta actividad es la responsable de su efecto positivo en la prevención de placas de ateroma que tiene este tipo de ácidos grasos. Como es sabido, las placas de ateroma se forman debido a que el exceso de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se incrustan en la pared de los vasos sanguíneos, provocando la inducción de una respuesta inflamatoria, que convierte a los monocitos sanguíneos (células que forman parte de los leucocitos) en “células espumosas”. Pues bien, la acumulación de éstas en la pared de dichos vasos sanguíneos, la podemos considerar como el inicio de una placa de ateroma

La trayectoria del aceite de pescado, hasta ser considerada como grasa saludable, ha sido muy larga. Podemos datar su inicio en el año 1980. En él aparece la primera (1), de dos publicaciones en revistas científicas de prestigio, en la que se reflejaban los resultados de un interesante estudio epidemiológico. En dicho estudio se analizaban las causas de enfermedad y muerte de una determinada comunidad cerrada, es decir sin apenas contacto con el resto del mundo. Poco tiempo después de su aparición, esta primera publicación se vio complementada con otra de los mismos autores (2) en la que se completaba el mencionado estudio. En estas dos publicaciones, los autores describían un trabajo realizado durante 25 años, entre los años 1950 y 1974, en el distrito de Upernavik (Groenlandia), con una población esquimal de unos 1.800 habitantes, dedicados, casi exclusivamente, a la pesca y, en concreto, a la caza de ballenas

de forma tradicional. Una de las aportaciones más destacadas de este estudio fue observar que dicha población esquimal, a pesar de tener una dieta alta en grasas y colesterol, presentaba una baja incidencia, o incluso una ausencia, de enfermedades como el infarto agudo de miocardio, el asma bronquial, la esclerosis múltiple o la psoriasis, patologías en las que, en su inicio y/o desarrollo, hoy día sabemos que participa una descontrolada respuesta inflamatoria.

Extrañados ante esta conclusión, en principio, contradictoria -ya que hasta entonces existía la firme convicción de que una dieta alta en grasas acarrearía un alto riesgo para la aparición de este tipo de alteraciones- y tras un meticuloso análisis de los componentes de la dieta, los investigadores comprobaron que los lípidos presentes en la dieta de los esquimales, fundamentalmente procedentes del aceite de pescado, estaban constituidos por ácidos grasos poli-insaturados de la serie n-3 (omega-3) y que eran estos compuestos los que poseían unos efectos beneficiosos para la prevención de la aparición de las patologías cardiovasculares e inflamatorias y/o autoinmunes antes citadas. Estos resultados, junto con una excepcional campaña de marketing -que es de justicia reconocer aquí- han servido, de forma decisiva, para difundir la creencia de que las grasas ricas en ácidos grasos omega 3, son las que producen los mayores efectos beneficiosos para la salud.

Un análisis más sereno y detallado de los mencionados estudios epidemiológicos y, sobre todo, con la mentalidad de un microbiólogo especialmente formado en las implicaciones clínicas de los microorganismos, me permite llevar a cabo un examen mucho más crítico sobre estos estudios epidemiológicos pues en ellos, sus autores, mostraban también que, en la población estudiada, la incidencia de muerte por tuberculosis era muy alta, especialmente en niños.

A las cualidades saludables de los ácidos grasos omega-3, no tenemos nada que objetar. Es más, a fuerza de ser estrictamente objetivos, podemos incluso proclamar que el aceite de pescado puede superar a nuestro aceite de oliva, en cuanto a su capacidad de atenuar la respuesta inflamatoria y, por tanto, su presencia en la dieta contribuye a la prevención de patologías cuya etiología sea este tipo de desórdenes. Sin embargo este hecho, que en principio pudiera ser considerado como negativo para el aceite de oliva frente al de pescado, fue para nosotros el acicate más importante a la hora de tratar de demostrar que el aceite de oliva es un tipo de grasa, como mínimo, tan saludable como el de pescado y que, además, en algunas circunstancias, su utilización es mucho más recomendable para la salud que las grasas ricas en los ya mediáticos ácidos grasos de la serie omega-3.

Los seres vivos, y muy especialmente los vertebrados, para proteger su integridad, poseen un complejo conjunto de mecanismos, constituido por diferentes células y factores solubles liberados por ellas, que se agrupan bajo el nombre de Sistema Inmune. Las agresiones que ponen en peligro nuestra integridad pueden ser tanto de origen endógeno -como la proliferación de células tumorales- como exógeno, fundamentalmente las infecciones por microorganismos (parásitos, bacterias y virus). Uno de los mecanismos de defensa que, más rápida y eficazmente, se activa en nuestro organismo, tras la entrada en él de un potencial agente infeccioso, es la respuesta inflamatoria. En tal caso, algunas de las estructuras externas que poseen los microorganismos patógenos actúan como señales atrayentes para la activación de las células encargadas de neutralizar a los agentes infecciosos. Estas células, estimuladas por la presencia de los microorganismos, además de combatir al enemigo externo, liberan sustancias que facilitan la llegada de nuevas células de nuestro organismo con actividad antimicrobiana, procedentes de otros lugares de nuestro cuerpo. Como consecuencia de

la acumulación de células y sustancias en el lugar donde se localizan las infecciones, se origina la aparición de un proceso inflamatorio. Queda así establecido, por tanto, que el desarrollo de una respuesta inflamatoria no es más que uno de los muchos mecanismos de los que dispone nuestro organismo para hacer frente a las agresiones externas que representan los agentes infecciosos.

Como todo proceso biológico, una alteración -tanto por defecto como por exceso- de los complejos procesos del desarrollo de la respuesta inflamatoria, se traduce en un posible desorden, que pone en peligro la correcta fisiología de nuestro organismo. Desgraciadamente una exacerbada respuesta inflamatoria, o incluso el desarrollo de la misma frente a componentes de nuestras propias células, se traduce en la aparición de graves patologías (enfermedades autoinmunitarias) que pueden llegar a provocar nuestra muerte. Por el contrario, una débil respuesta inflamatoria, o la ausencia de la misma, nos dejará inermes frente a la infección por microorganismos, lo que también tendría fatales consecuencias. Por tanto un correcto y ordenado desarrollo de la respuesta inmune es fundamental para el mantenimiento del bienestar y de la salud.

Muchos son los factores que afectan al normal funcionamiento de la respuesta inmune y, en consecuencia, a la respuesta inflamatoria. Diferentes y variados agentes pueden actuar, bien estimulando o bien suprimiendo, todos o algunos de los distintos mecanismos complejos que, de manera directa o indirecta, protegen nuestro organismo frente a cualquier agresión. Los agentes capaces de estimular, o potenciar, la respuesta inmune, reciben el nombre genérico de "inmuno-coadyuvantes". La importancia clínica de este tipo de fármacos es indudable, debido a su potencial efecto beneficioso ante patologías de diversa índole, como las infecciones -muy especialmente las de etiología vírica- o la proliferación tumoral. Sin embargo, al igual que ocurre,

prácticamente, con todos los medicamentos, estos fármacos también tienen efectos no deseados sobre la salud; así, por ejemplo, son potenciales activadores de la aparición de procesos de naturaleza autoinmunitaria e inflamatoria, algunos de los cuales son de especial gravedad.

Por el contrario, existen también agentes que actúan inhibiendo los mecanismos de defensa de nuestro organismo frente a las agresiones. En efecto, hay fármacos que se utilizan en clínica humana, para evitar el rechazo en pacientes trasplantados o para el tratamiento de enfermedades como la psoriasis, el lupus eritematoso u otras enfermedades de naturaleza autoinmune. Y no olvidemos que, además de estos fármacos, hay también alteraciones psicológicas, como el estrés, o psiquiátricas, como la depresión; agentes físicos como la radiación gamma; distintos tipos de infecciones microbianas, sobre todo víricas; o una incorrecta nutrición, que se convierten en potentes agentes capaces de provocar un significativo descenso, a veces fatal, de la respuesta inmunitaria. Entre los mecanismos más afectados por esta acción de inhibición, la respuesta inflamatoria es, sin duda alguna, uno de los mecanismos que resulta afectado en mayor medida.

En este sentido, se conoce que una incorrecta nutrición, tanto desde el punto de vista cuantitativo como, y esto es lo más importante, del cualitativo, es uno de los factores que provocan efectos inhibidores de la respuesta frente a las infecciones. Hoy día conocemos que existen nutrientes que afectan muy directamente al desarrollo de la respuesta inflamatoria, uno de los primeros y más eficaces mecanismos inmunes en la defensa frente a las infecciones. Los lípidos (aceites), en general, son eficaces agentes que provocan una significativa disminución de la respuesta inflamatoria, estando directamente relacionada la intensidad de este efecto inmunosupresor con la estructura química del ácido graso que forma el lípido o grasa en

cuestión. Tal y como dijimos al principio, los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3, son los que presentan un mayor efecto antiinflamatorio y, por tanto, ejercen una mayor actividad supresora de este imprescindible mecanismo de defensa frente a las infecciones. Por el contrario esta importante actividad no es tan acusada en los otros tipos de ácidos grasos insaturados: los de la serie n-6 y los de la serie n-9, cuyo principal ejemplo es el aceite de oliva.

El segundo argumento que nos hizo tomar la decisión de iniciar nuestras investigaciones en este campo fue que, contrariamente a lo que se pudiera pensar, en una sociedad desarrollada -con cotas de bienestar social relativamente altas, es decir, con indicadores sanitarios similares al de las naciones con mayor renta *per capita*- las infecciones siguen siendo una de las primeras causas de muerte en el mundo. En efecto, de acuerdo con las conclusiones establecidas en el *II Encuentro de Seguridad Alimentaria y Nutrición*, celebrado en Santander en el año 2007, “*a comienzos del siglo XXI las enfermedades infecciosas continúan representando la principal causa de mortalidad en todo el mundo, especialmente en países subdesarrollados*”. Para nosotros, habitantes del mundo industrializado, la idea de una muerte originada como consecuencia de una infección puede parecernos tan alejada como las muertes ocasionadas por desastres naturales que, con demasiada frecuencia, siembran de miseria y muerte los países con baja renta *per capita*. Sin embargo, la incidencia en los países desarrollados de este tipo de patologías infecciosas, es tan preocupante como la existente en los países en vías de desarrollo. No podemos olvidar que la causa de la muerte, en un porcentaje muy elevado, de pacientes atendidos en nuestros hospitales -especialmente con estancias superiores a una semana en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)- son las infecciones bacterianas, muchas de las cuales están provocadas por bacterias que no

causan la más mínima alteración patogénica en personas sanas. Además, la población susceptible de adquirir este tipo de infecciones que ponen en peligro la vida, en una sociedad con un alto nivel de renta, es especialmente alta, a pesar de lo que, en un principio, pudiéramos pensar.

Nuestra sociedad está caracterizada, entre otras circunstancias, por las siguientes:

- a) Por presentar un alto porcentaje de población con edad avanzada
- b) Por tener pacientes, con una relativa y prolongada expectativa de vida media, que sufren patologías crónicas tales como diabetes, neoplasias, insuficiencia renal...
- c) Por la creciente existencia de:
 - pacientes de unidades de grandes quemados
 - enfermos con terapias inmunosupresoras, como son los agentes antitumorales y antiinflamatorios
 - personas con las, cada vez más frecuentes, alteraciones nutricionales como la anorexia o la bulimia
 - infecciones producidas, fundamentalmente, por virus que presentan actividades inmunosupresoras.

Todo lo anteriormente descrito son circunstancias y hechos que favorecen la aparición, primero, y después fomentan la severidad, de las infecciones bacterianas. Por tanto, podemos establecer que las infecciones microbianas siguen constituyendo una seria amenaza para la humanidad, independientemente de cuál sea el nivel de renta de los países y del estado de inmunocompromiso del individuo.

Ante estos hechos en la Universidad de Jaén iniciamos una serie de investigaciones con un claro objetivo: ofertar a la sociedad resultados científicos que avalaran al aceite de oliva como un alimento saludable ya que, no solamente

posee propiedades beneficiosas para el sistema cardiovascular -como el aceite de pescado-, sino que, además, no provoca la fuerte disminución en los mecanismos de defensa frente a infecciones que caracteriza a las grasas poli-insaturadas de la serie n-3.

Pues bien, la hipótesis de trabajo de las investigaciones fue que una dieta cuyo componente lipídico sea el aceite de oliva, produce mayor protección ante una infección experimental con una bacteria patógena, que cualquier otra dieta que contenga un componente lipídico diferente, y que, además, dicha protección se mantiene incluso en estados de inmunosupresión. Los resultados de estas investigaciones se han publicado en diferentes revistas científicas a lo largo de estos últimos diez años (*en la bibliografía, véanse las publicaciones nº 3 a 26*).

¿Cuál fue la metodología utilizada? Se hicieron cuatro tipos distintos de dietas que reunían, a las concentraciones recomendadas, todos los componentes necesarios para una óptima nutrición, pero que diferían en el tipo de grasa presente en ellas. A saber:

- 1) La dieta control (DC) contenía un 2'5 % de aceite de maíz
- 2) La segunda dieta tenía un 20 % de aceite hidrogenado de coco (AHC), como representante de las grasas saturadas. Además esta dieta fue suplementada con aceite de maíz al 1 % para prevenir la posible deficiencia en ácidos grasos esenciales.
- 3) Una tercera poseía un 20 % de aceite de pescado (AP), como representante de grasa poliinsaturada de la serie n-3
- 4) Finalmente, el cuarto tipo de dieta contenía aceite de oliva (AO) a una concentración también del 20 %.

Para nuestro experimento utilizamos ratones machos, de entre 8 y 10 semanas de edad, de peso corporal similar, mantenidos en condiciones controladas de temperatura (24° c) y ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Los ratones fueron aleatoriamente separados, formando cuatro grupos experimentales. Cada grupo recibió, durante cuatro semanas, un tipo distinto de dieta y, al final de este periodo, cada uno de los cuatro grupos fue a su vez subdividido en dos subgrupos. Uno de cada dos subgrupos así formados fue inyectado con solución salina fisiológica estéril constituyendo los denominados “grupos no tratados”. Los ratones pertenecientes a los otros cuatro subgrupos fueron tratados con el agente inmunosupresor *ciclofosfamida* (CPA), y fueron denominados como “grupo neutropénico”.

El tratamiento inmunosupresor consistió, básicamente, en tres inyecciones subcutáneas, cada 72 horas, de CPA, a una concentración de 100 mg por kilogramo de peso corporal. Finalmente, a las 24 horas de la última dosis de ciclofosfamida, cada grupo de ratones fue inoculado, por vía endovenosa, con la bacteria *Listeria monocytogenes*, patógena para el hombre y para los animales. Como es lógico, todas las manipulaciones y procesos seguidos en los animales de experimentación, los realizamos ajustándonos a la estricta legislación europea que regula el cuidado y códigos de la experimentación animal (86/609/EEC).

Los parámetros analizados fueron dos: el tiempo de supervivencia frente a la infección experimental bacteriana y la determinación sérica de distintos mediadores (citoquinas) pro-inflamatorias.

El análisis de los resultados obtenidos (*ver Figura 1*) al observar el periodo de supervivencia de los ratones alimentados con cada una de las distintas dietas, e inoculados experimentalmente con la citada bacteria

Listeria monocytogenes, muestra cómo el grupo de ratones alimentados con una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 -el tipo de grasa que se encuentra en el aceite de pescado, y que constituía la base fundamental de la alimentación de los esquimales- es el único en el que todos los animales murieron durante el desarrollo del ensayo. Además, a las 48 horas, sólo algo más del 20% de los ratones de este grupo había sobrevivido. Por el contrario, en ese mismo periodo de tiempo, no se produjo ninguna muerte entre los ratones pertenecientes a los grupos alimentados con la dieta control (DC) y con la dieta que contenía aceite de oliva (AO). A los cuatro días post-infección, todos los ratones del grupo alimentado con aceite de pescado (AP) habían muerto, mientras que el 60% de los ratones alimentados con la dieta rica en aceite de oliva había sobrevivido a la infección y, además, ya no se produjo después ninguna otra baja. Lo más interesante de este grupo de ratones alimentados con la dieta rica en aceite de oliva (AO), es que su porcentaje de supervivencia fue superior, incluso, al del grupo de ratones alimentado con la dieta control (DC). Este hecho vendría a contradecir algo que hasta entonces nunca había sido objeto de discusión: una dieta con un contenido tan alto en grasas (20%) siempre disminuye los mecanismos de la respuesta inmune que nos protege frente las infecciones bacterianas.

A la luz de estos resultados, resulta extraordinariamente fácil comprender porqué, en la población esquimal estudiada, la tasa de enfermedades cardiovasculares y autoinmunes/inflamatorias era especialmente baja, y, sin embargo, la mortalidad por enfermedades infecciosas, especialmente por tuberculosis, era muy alta. Estos resultados avalan la afirmación de que una dieta rica en ácidos grasos de la serie omega-3 produce una dramática reducción en los mecanismos que posee nuestro cuerpo para defendernos de los ataques de

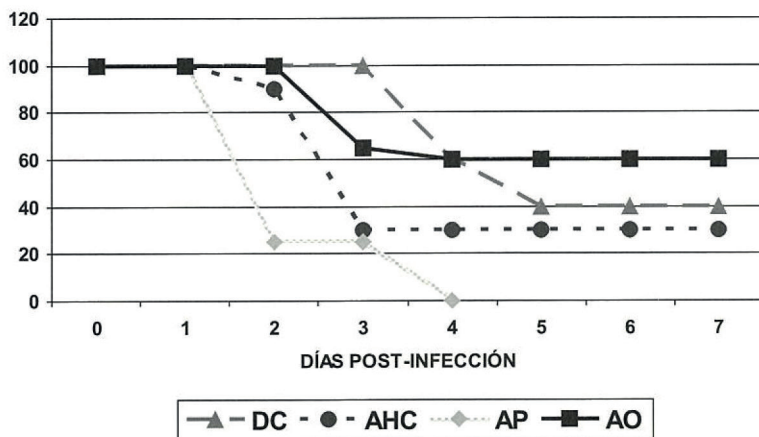


Figura 1. Porcentaje de supervivencia de ratones alimentados durante cuatro semanas con diferentes tipos de dieta, tras la infección con la bacteria *Listeria monocytogenes*.

- DC: ratones alimentados con la dieta control
- AHC: ratones alimentados con la dieta rica en aceite hidrogenado de coco
- AP: ratones alimentados con la dieta rica en aceite de pescado
- AO: ratones alimentados con la dieta rica en aceite de oliva

los agentes infecciosos. De ahí que, este efecto depresor de la respuesta inmune, no aparezca en los ratones alimentados con una dieta rica en aceite de oliva, en los que, en función de los datos obtenidos en estos ensayos, parece que el aceite de oliva potencia la resistencia del hospedador frente a la infección por *Listeria monocytogenes*.

Una vez establecido que en una población de individuos inmunocompetentes -es decir, con sus mecanismos de defensa, frente a agresiones, totalmente intactos y con un funcionamiento normal-, una dieta rica en aceite de oliva resulta más eficaz en la lucha frente a infecciones que otra dieta en la que su componente lipídico está constituido por aceite de pescado, quedaba por demostrar que, incluso en condiciones de inmunosupresión -esto es, en situaciones

en las que, por la presencia de patologías o por tratamiento terapéutico, el individuo carece de los mecanismos necesarios para protegerse de las infecciones bacterianas-, una dieta en la que el componente lipídico está constituido por aceite de oliva presenta también efectos protectores frente a la misma. Lo primero que había que demostrar era que el modelo de inducción de la inmunosupresión utilizado era realmente eficaz. Si bien se utilizó un tratamiento ampliamente descrito en la bibliografía científica especializada para lograr este fin, en este tipo de estudios es fundamental, tener una certeza absoluta de la eficacia del efecto supresor del tratamiento inductor utilizado, sobre todo para evitar confusiones a la hora de analizar los datos obtenidos con los diferentes tipos de dietas utilizadas.

Para generar un estado de inmunosupresión en los ratones, después de la administración de la dieta lipídica, éstos fueron tratados con ciclofosfamida (CPA) antes de la infección bacteriana. La CPA está considerada como un agente inmunosupresor apto para disminuir la capacidad de los macrófagos peritoneales murinos de producir citoquinas proinflamatorias. En este modelo de neutropenia causada por el tratamiento con CPA, está ampliamente demostrado que los recuentos de neutrófilos, linfocitos y monocitos -células que participan directamente en los mecanismos de defensa frente a las infecciones- son muy bajos. Por tanto, el tratamiento con este agente inmunosupresor reduce la resistencia frente a la infección bacteriana, y, además, su eficacia, como inhibidor de los mecanismos de la respuesta inmune, viene corroborada por su frecuente utilización en el tratamiento de enfermedades autoinmunes en el hombre, debido, precisamente, a sus excelentes propiedades terapéuticas de inmunosupresión.

Así pues, el tratamiento inmunosupresor utilizado resultó eficaz a la hora de inducir una disminución de los mecanismos de defensa, tal y como se muestra en la Figura 2.

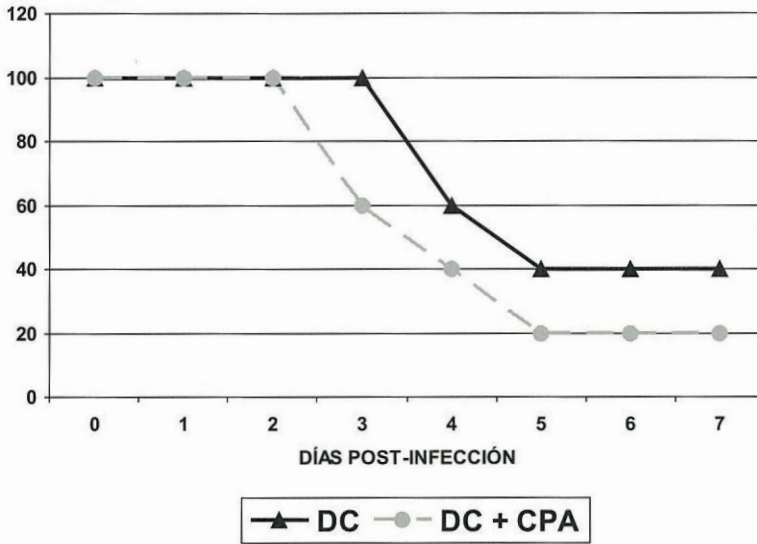


Figura 2. Comprobación de la eficacia del tratamiento inmunosupresor utilizado.
 DC: Porcentaje de supervivencia de ratones alimentados con la dieta control
 DC + CPA: Porcentaje de supervivencia de ratones alimentados con la dieta control y tratados con Ciclofosfamida.

En ella se puede observar que el porcentaje de supervivencia de los ratones pertenecientes al grupo alimentado con la dieta control (DC) y que, además, recibieron tres dosis del agente inmunosupresor CPA, fue menor (20 % a los 5 días) que la que presentó el grupo de ratones, que fue alimentado con el mismo tipo de dieta, pero que no recibió el tratamiento inmunosupresor (40% en el mismo periodo de tiempo). La explicación de que esta reducción en los mecanismos de defensa no es excesiva, está en que este fármaco, y a las dosis utilizadas, se aplica en terapia humana, por lo que esta acción inhibidora nunca debe ser excesiva ya que provocaría una disminución dramática de las defensas frente a las infecciones, lo que sería fatal para el enfermo. Aunque la disminución de las defensas frente a la infecciones fue lo suficientemente significativa, desde el punto de vista estadístico, para utilizar

el agente inmunodepresor en los ensayos como inductor de un estado de inmunosupresión.

Los resultados del ensayo de supervivencia de los ratones en estado de inmunosupresión, y alimentados con los distintos tipos de dietas, se muestran en la Figura 3. En ella se nos revelan datos realmente sorprendentes, ya que se produce una exacerbación de los comportamientos observados en animales inmunocompetentes. Así los ratones alimentados con una dieta rica en aceite de pescado, y además sometidos a un tratamiento inmunosupresor, no sobreviven más de 48 horas a la infección bacteriana. Es decir, se produce un incremento de la mortalidad superior en un 100% al que presentó el

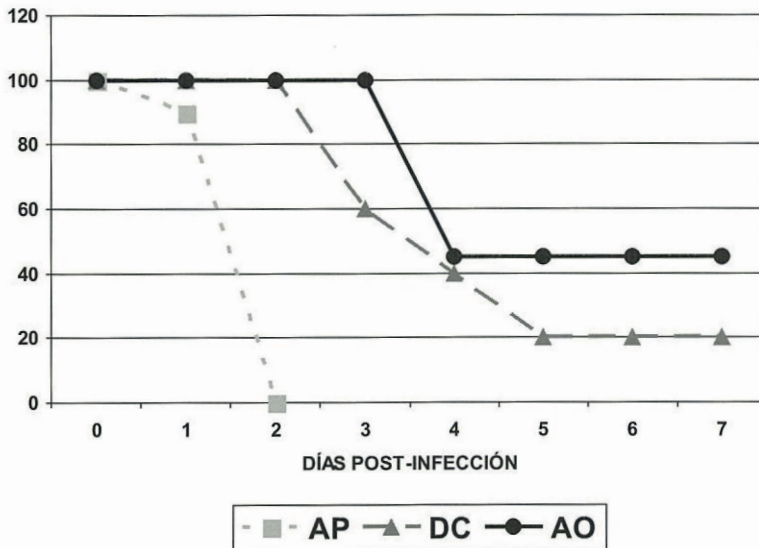


Figura 3. Porcentaje de supervivencia de ratones alimentados durante cuatro semanas con los diferentes tipos de dieta y tratados con el agente inmunosupresor ciclofosfamida, tras la infección con bacteria *Listeria monocytogenes*.

AP: ratones alimentados con la dieta rica en aceite de pescado

DC: ratones alimentados con la dieta control

AO: ratones alimentados con la dieta rica en aceite de oliva

grupo de ratones alimentados con el mismo tipo de dieta pero inmunocompetentes. También resultan sorprendentes los resultados de la supervivencia del grupo de ratones alimentados con la dieta rica en AO, que volvieron a mostrar una supervivencia mayor que los animales con la dieta DC, la cual contiene, como sabemos, el porcentaje recomendado de lípidos. Es interesante volver a recordar que, hasta ese momento, siempre se había considerado que una dieta rica en ácidos grasos, como la utilizada en estos ensayos, era más inmunosupresora que la misma dieta pero con un porcentaje menor de lípidos.

En definitiva, los resultados obtenidos en nuestras investigación confirman los resultados previos que afirmaban que una dieta que contiene AP es la responsable de un fuerte efecto inmunosupresor que conduce a la disminución de la resistencia frente a infecciones microbianas. Sin embargo no existen apenas trabajos que describan la acción de las dietas lipídicas en organismos inmunocomprometidos. Por tanto esta investigación constituye un novedosa apuesta que contribuye a la clarificación de la interrelación entre dietas lipídicas, el sistema inmune y las infecciones microbianas. Con estos resultados se ha demostrado que la administración de una dieta rica en AP, en animales inmunocomprometidos, produce una exacerbada reducción de la resistencia del hospedador frente a la bacteria patógena intracelular *Listeria monocytogenes*. O sea, con los resultados obtenidos podemos afirmar que la dieta rica en aceite de oliva ejerce un efecto modulador sobre las funciones inmunes, debido, fundamentalmente, al ácido oleico, aunque dicho efecto nunca llega a causar la acción tan fuertemente supresora en los mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas, que produce la dieta cuyo componente lipídico es el aceite de pescado.

Así pues, las conclusiones que podemos extraer de los resultados obtenidos en estas investigaciones son:

1. Apesar de lo que se pensaba con anterioridad -que una dieta rica en lípidos provoca una disminución de la respuesta inmune- los resultados obtenidos en ensayos realizados en los laboratorios de investigación de la Universidad de Jaén, muestran que, cuando el componente lipídico de la dieta es el aceite de oliva -incluso cuando éste se encuentra en la dieta en concentraciones muy altas, como puede ser un 20%- este efecto supresor no se produce. La ausencia de este efecto inhibitor es especialmente llamativo cuando analizamos el tiempo de supervivencia de ratones experimentalmente infectados con la bacteria patógena intracelular *Listeria monocytogenes*, tanto en condiciones de inmunocompetencia como en estados de inmunosupresión inducida con ciclofosfamida.
2. Una dieta rica en aceite de pescado induce una fuerte depresión en la capacidad de respuesta frente a las infecciones bacterianas. Esta disminución de la respuesta se traduce en un dramático incremento de la tasa de mortalidad frente a la infección experimental bacteriana, tanto en modelos de inmunocompetencia como en modelos de inmunosupresión químicamente inducida.
3. El aceite de oliva, además de presentar una buena actividad protectora para patologías de etiología inflamatoria/autoinmune, no deprime la capacidad de defensa frente a las infecciones bacterianas.
4. Por tanto, a la luz de todo lo anteriormente expuesto, debemos potenciar el concepto de grasa saludable para el aceite de oliva, especialmente cuando el cuerpo humano, y su fisiología, se contemple de forma globalizada.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kromann, N., Green, A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases (1950-1974). *Acta Med. Scand.*, 208:401-406. 1980.
- (2) Kromann, N., Green, A. Fertility and mortality 1950-1974 in the Upernavik district, Greenland. *Scand. J. Soc. Med.*, 11:69-73. 1983.
- (3) De Pablo, M.A., Ortega, E., Gallego, M.A., Álvarez, C., Pancorbo, P.L., Álvarez de Cienfuegos, G. The effect of dietary fatty acid manipulation on phagocytic activity and cytokine production by peritoneal cells from BALB/C mice. *Journal of Nutritional Sciences and Vitaminology*, 44:57-67. 1998.
- (4) De Pablo, M.A., Ortega, E., Gallego, M.A., Álvarez, C., Pancorbo, P.L., Álvarez de Cienfuegos, G. Influence of diets containing olive oil, sunflower oil or hydrogenated coconut oil on the immune response of mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 25:111-123. 1998.
- (5) De Pablo, M.A., Gaforio, J.J., Puertollano, M.A., Ortega, E., M Álvarez de Cienfuegos, G. Modulación de las funciones inmunes por ácidos grasos. Papel del aceite de oliva en la inmunidad. Ed. Universidad Internacional de Andalucía. 2000. Baeza.
- (6) De Pablo, M.A., Ortega, E., Gallego, M.A., Álvarez Nieto, C., Álvarez de Cienfuegos, G. Inmunomodulación ejercida por ácidos grasos de la dieta en animales de experimentación y humanos. *Grasas y Aceites*, 51:190-195. 2000.
- (7) De Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunology and Cell Biology*, 78:31-39. 2000.

- (8) De Pablo, M.A., Puertollano, M.A., Gálvez, A., Ortega, E., Gaforio, J.J., Álvarez de Cienfuegos, G. Determination of natural resistance of mice fed dietary lipids to experimental infection induced by *Listeria monocytogenes*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 27:127-133. 2000.
- (9) De Pablo, M.A., Puertollano, M.A. Álvarez de Cienfuegos, G. Immune cell functions, lipids and host natural resistance. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 29:323-328. 2000.
- (10) Puertollano, M.A., Algarra, I., Ortega, E., De Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Loss of natural killer cell activity after murine tumor transplantation appears as a consequence of dietary lipid administration. *Anticancer Research*, 21:2697-2702. 2001.
- (11) Puertollano, M.A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Immunomodulatory effects of dietary lipids alter host natural resistance of mice to *Listeria monocytogenes* infection. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 32:47-52. 2001.
- (12) Puertollano, M.A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Relevance of dietary lipids as modulator substances of immune functions in cells infected with *Listeria monocytogenes*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9:352-357. 2002.
- (13) Puertollano, M.A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Dietary lipids as modulators of immune system functions. *Research Advances in Food Science*. 3:79-91. 2002.
- (14) Puertollano, M.A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Modulatory effects of long-chain n-3 fatty acids on cell functions. *Folia Biologica (Praha)*. 48:89-95. 2002.

- (15) de Pablo, M.A., Puertollano, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Biological and clinical significance of lipids as modulators of immune system functions. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9:945-950. 2002.
- (16) Puertollano, M. A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Anti-oxidant properties of N-acetyl-L-cysteine do not improve the immune resistance of mice fed dietary lipids to *Listeria monocytogenes* infection. *Clinical Nutrition*, 22:313-319. 2003.
- (17) de Pablo, M.A., Puertollano, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Action of olive oil on immune function. *Nutrition*, 19:1040-1041. 2003.
- (18) Puertollano-Vacas, M^a.A., Pablo-Martínez, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Polyunsaturated fatty acids induce cell death in YAC-1 lymphoma by a caspase-3-independent mechanism. *Anticancer Research*, 23:3905-3910. 2003.
- (19) Puertollano, M.A., Puertollano, E., Jiménez-Valera, M., Ruiz-Bravo, A., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Lack of apoptosis in *Listeria monocytogenes*-infected thymocytes from mice fed with dietary lipids. *Current Microbiology*, 48:373-378. 2004.
- (20) Puertollano, M.A., Puertollano, E., Ruiz-Bravo, A., Jiménez-Valera, M., de Pablo, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Changes in the immune functions and susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection in mice fed dietary lipids. *Immunology and Cell Biology*, 82:370-376. 2004.
- (21) de Pablo, M.A., Puertollano, M.A., Álvarez de Cienfuegos, G. Olive oil and immune system functions: potential involvement in immunonutrition. *Grasas y Aceites*, 55:42-51 2004.
- (22) Puertollano, M.A., Pérez-Toscano, M.T., Cruz-Chamorro, L., Puertollano, E., Álvarez de Cienfuegos,

- G., de Pablo, M.A. Análisis de la resistencia inmune en un modelo murino experimental alimentado con dietas lipídicas e infectado con *Listeria monocitogenes*. *Nutrición Hospitalaria*, XIX:333-340. 2004.
- (23) Puertollano, M.A., Cruz-Chamorro, L., Puertollano, E., Pérez-Toscano, M.T., Álvarez de Cienfuegos, G., de Pablo, M.A. Assessment of interleukin-12 (IL-12), gamma interferon (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) secretion in serum from mice fed with dietary lipids during different stages of *Listeria monocitogenes* infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12:1098-1103. 2005.
- (24) Puertollano, M.A., Cruz-Chamorro, L., Puertollano, E., Pérez-Toscano, M.T., Álvarez de Cienfuegos, G., de Pablo, M.A. Fatty acids and immune system functions: from biological properties to clinical consequences. PP. 31-50. In: *Trends in Dietary Fats Research*. Nova Science Publishers, Inc. NY. 2005.
- (25) Cruz-Chamorro, L., Puertollano, M.A., Puertollano, E., Álvarez de Cienfuegos, G., de Pablo, M.A. Examination of host immune resistance against *Listeria monocitogenes* infection in cyclophosphamide-treated mice after dietary lipid administration. *Clinical Nutrition*, 26:631-639. 2007.
- (26) Puertollano, M.A., Puertollano, E., Álvarez de Cienfuegos, G., de Pablo, M.A. Significance of olive oil in the host immune resistance to infection. *British Journal of Nutrition*. 98:554-558. 2007.



Servicio de Publicaciones