



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Propiedades de los
compuestos triterpénicos
pentacíclicos en la
especie *Olea europaea* L.**

Alumna: Nadin El Amarti El Allaoui

Junio, 2021



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Propiedades de los
compuestos triterpénicos
pentacíclicos en la
especie *Olea europaea* L.**

Alumna: Nadin El Amarti El Allaoui

Junio, 2021

APÉNDICE I.- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ANP: péptido natriurético auricular.

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados.

c-HDL: colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad)

c-LDL: colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad).

CT: colesterol total.

EM2: derivado bencilamida del ácido maslínico.

ER: eritrodiol.

FXR: receptor X farnesoide.

H&E ó HE: tinción con hematoxilina y eosina.

IL-6: interleucina 6.

LPS: lipopolisacáridos.

MA: ácido maslínico.

Nrf2: factor 2 relacionado con el factor eritroide 2 nuclear.

PCNA: antígeno nuclear de células en proliferación.

PNS: sistema de péptidos nutracéuticos.

OA: ácido oleanoico.

OS: 2,3-oxidoescualeno.

RAS: sistema renina-angiotensina.

ROS: especies reactivas de oxígeno.

TAG ó TGs: triacilglicéridos.

TNF- α : factor de necrosis tumoral.

UA: ácido ursólico.

UV: uvaol.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	4
CAPÍTULO 1.- Introducción.....	5
1.1 Triterpenos y metabolismo.....	5
1.2 Antecedentes.....	7
1.3 Justificación e importancia del estudio.....	7
CAPÍTULO 2. Objetivos.....	8
CAPÍTULO 3.- Metodología.....	8
CAPÍTULO 4.- Ácido maslínico.....	8
4.1 Propiedades hepatoprotectoras.....	9
4.2 Efecto vasomodulador.....	11
4.3 Propiedades antitumorales.....	13
CAPÍTULO 5.- Ácido oleanólico.....	14
5.1 Actividad anticancerígena.....	15
5.2 Efecto cardioprotector.....	16
5.3 Propiedades hepatoprotectoras.....	18
5.4 Propiedades antimicrobianas y antivíricas.....	20
CAPÍTULO 6.- Ácido ursólico.....	21
6.1 Propiedades anticancerígenas.....	22
6.2 Efecto sobre el sistema nervioso.....	23
6.3 Propiedades antimicrobianas y antivíricas.....	24
CAPÍTULO 7.- Alcoholes triterpénicos.....	25

7.1 Eritrodiol.....	25
7.1.1 <i>Propiedades cardioprotectoras.</i>	
7.1.2 <i>Propiedades anticancerígenas.</i>	
7.2 Uvaol.....	27
7.2.1 <i>Propiedades anticancerígenas.</i>	
7.2.2 <i>Efecto antiinflamatorio.</i>	
7.2.3 <i>Efecto cardiovascular.</i>	
 CAPÍTULO 8.- Conclusiones.....	 31
 BIBLIOGRAFÍA.-.....	 32

RESUMEN:

Los triterpenos pentacíclicos son metabolitos secundarios que se distribuyen ampliamente en una gran variedad de frutas, verduras y plantas medicinales. Son compuestos de 30 carbonos que están presentes en altas concentraciones en órganos del olivo (*Olea europaea* L.) y por lo tanto son muy abundantes en la dieta mediterránea. Los triterpenos pentacíclicos tienen un amplio espectro de propiedades y en esta memoria se analizará su potencial terapéutico. Estudios anteriores han determinado que estos compuestos presentan propiedades anti-tumorales, mecanismos mediante los que modulan el metabolismo glucídico y lipídico, propiedades cardio-protectoras, antiinflamatorias y anti-parasitarias. En la actualidad existe una creciente demanda de productos naturales como terapia alternativa para diferentes enfermedades, lo que ha fomentado la investigación sobre estos compuestos bioactivos.

Palabras clave: triterpenoides pentacíclicos, apoptosis, *Olea europaea* L, antiinflamatorio, vasomodulador, hepatoprotección.

ABSTRACT:

Pentacyclic triterpenes are secondary metabolites that are widely distributed in a variety of fruits, vegetables and medicinal plants. They are 30-carbon compounds that are present in high concentrations in organs of olive (*Olea europaea* L.) and are therefore very abundant in the Mediterranean diet. Pentacyclic triterpenes have a wide spectrum of properties and their therapeutic potential will be discussed in this report. Previous studies have determined that these compounds exhibit anti-tumor properties, mechanisms by which they modulate glucose and lipid metabolism, cardioprotective, anti-inflammatory and anti-parasitic properties. There is currently a growing demand for natural products as alternative therapies for different diseases, which has encouraged research on these bioactive compounds.

Key words: pentacyclic triterpenoids, apoptosis, *Olea europaea* L, anti-inflammatory, vasomodulator, hepatoprotection.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 TRITERPENOS Y METABOLISMO

El fruto del olivo (*Olea europaea* L.) y los productos derivados, representan una fuente valiosa de compuestos naturales con importante bioactividad. Los triterpenos son metabolitos secundarios de las plantas y en el olivo se encuentran en abundancia en el fruto y en la hoja. En su mayoría los lípidos presentes son triglicéridos, pero también aparecen otros tipos como son los diglicéridos y ácidos grasos libres, compuestos fenólicos y compuestos triterpénicos (Armestro et al. 2011).

Basándose en la gran información estructural que presentan los triterpenos, en 1960 Leopoldo Ruzicka postula la teoría sobre la biogénesis de los terpenoides (Croteau, 1998). Por otra parte, revisó y actualizó la regla biogenética del isopreno descrita anteriormente por Wallach en 1887. Esta regla biogenética del isopreno señala que todos los terpenoides están contruidos a partir de unidades de isopreno de 5 carbonos (Croteau, 1998).

Se sabe que los triterpenos se sintetizan a través de la vía citoplasmática de acetato/mevalonato que empieza en acetil-CoA y se transforma en unidades de isopreno activo (Figura 1.1.1). La condensación de seis moléculas de isopreno activo que lleva hasta un precursor común, (3S)-2,3-oxidoescualeno (OS) (Peragón et al. 2013). El OS sirve como sustrato de numerosas ciclasas OS como la β -amirina sintasa. Esta enzima cataliza la producción de β -amirina (12-oleanan-3b-ol), el primer triterpenoide pentacíclico de esta vía. Esta β amirina será el precursor del eritrodiol, ácido oleanólico y ácido maslínico. De igual forma, la α - amirina será el precursor del uvaol y el ácido ursólico (Stiti et al. 2007).

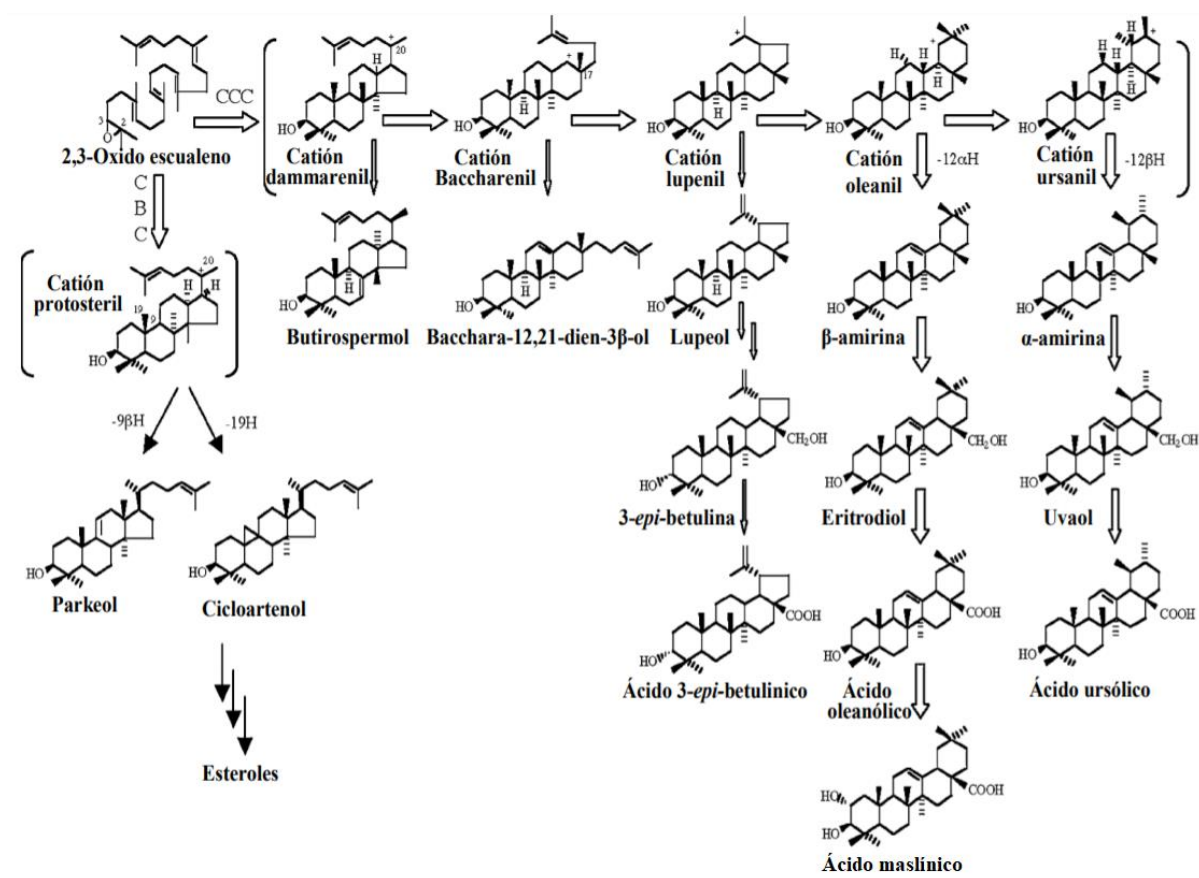


Figura 1.1.1 Ruta de la biosíntesis de triterpenoides no esteroídicos en el fruto de *Olea europaea* L. Las siglas CCC y CBC hacen referencia a la conformación inicial del óxido escualeno (OS), todo pre-silla o pre-silla-bote-silla, dando lugar a los triterpenos esteroídicos y no esteroídicos, respectivamente. El tamaño de las flechas presentes en este esquema están dibujadas en relación a las proporciones relativas en el flujo de carbonos entre las diferentes familias de compuestos (N. Siti et al. 2007).

Uno de los grupos de terpenos más destacados por su valor medicinal, son los triterpenos pentacíclicos. Estos compuestos representan un gran grupo de metabolitos secundarios en numerosas especies que están muy extendidas en el reino vegetal. Son moléculas de 30 carbonos agrupadas en ciclos de cinco o seis carbonos con diferentes sustituyentes.

Los principales triterpenos pentacíclicos presentes en el olivo son; ácido maslínico, el ácido oleanólico, el eritrodiol, ácido betulínico y derivados del ursano (ácido ursólico, uvaol) (Guinda et al. 2010; Peragón et al. 2013).

1.2 ANTECEDENTES

El aceite de oliva y los subproductos del olivo, como por ejemplo los extractos de hojas, han sido los más utilizados como remedios tradicionales para el tratamiento de múltiples dolencias gracias a sus propiedades medicinales.

Convencionalmente, los efectos beneficiosos del aceite de oliva se atribuyeron a su alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados, sin embargo, siguiendo los resultados de un importante estudio europeo denominado EUROLIVE, en donde los voluntarios se complementaron con tres tipos de aceite olivas similares en composición de AGMI (ácidos grasos monoinsaturados), se determinó que la presencia de otros componentes minoritarios es lo que contribuye a la actividad funcional del aceite (Sánchez-Rodríguez y Mesa, 2018).

Tras este estudio comenzó la búsqueda e identificación de los componentes bioactivos del aceite de oliva con el objeto de proporcionar evidencia científica sobre sus propiedades funcionales. Los triterpenos, en concreto el grupo de los pentacíclicos, han sido objeto de estudio debido a la gran bio-actividad que presentan.

1.3 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Debido a que juega un papel importante en la dieta mediterránea, el foco principal de este trabajo de fin de grado está en la especie *Olea europaea* L. que es una fuente rica en triterpenos pentacíclicos (Juan et al. 2008). Estos compuestos poseen un amplio abanico en cuanto a beneficios fisiológicos se trata, tanto en su forma libre como formando conjugados denominados aglicanos. Se destaca un efecto cardioprotector, hepato-protector, anti-tumoral, antiviral, actividad antioxidante y antiinflamatoria (Cichewicz y Kouzi 2004 ; Laszczyk, 2009 ; Shaik et al. 2012 ; Alqahtani et al. 2013).

En la actualidad existe una creciente demanda de productos naturales como terapia alternativa para diferentes enfermedades, lo que ha fomentado la investigación sobre la importancia farmacológica de los compuestos bioactivos de las plantas.

CAPÍTULO 2.- OBJETIVOS

El objetivo general de esta memoria es realizar un trabajo de revisión e investigación bibliográfica sobre las diferentes propiedades que presentan los compuestos triterpénicos pentacíclicos presentes en el olivo. El objetivo específico de este trabajo de fin de grado es resumir el conocimiento actual sobre principales aplicaciones de los compuestos triterpénicos pentacíclicos relacionadas con la salud y la prevención de enfermedades.

CAPÍTULO 3.- METODOLOGÍA

El presente trabajo de fin de grado se ha realizado con el fin de conocer todas aquellas funciones que presentan los compuestos triterpénicos pentacíclicos procedentes de la especie *Olea europaea* L. Para ello se ha realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica siguiendo la pirámide de la evidencia científica. Anualmente en el campo de la ciencia de la salud se publican un volumen grande de publicaciones científicas y por ello es necesario otorgar un valor jerárquico a la evidencia disponible. En esta memoria se recoge información procedente de diferentes artículos de investigación, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

CAPÍTULO 4.- ÁCIDO MASLÍNICO

El ácido maslínico se encuentra en mayor abundancia en la capa lipídica de la cutícula de las aceitunas (Bianchi et al. 1994). Este triterpenoide natural (ácido (2 α ,3 β)-2,3-dihidroiolean-12-en-28-oico) es un compuesto de 30 carbonos que posee dos sustituyentes hidroxilo en los carbonos 2 y 3, así como un grupo carboxilo unido al carbono 17 y un doble enlace sobre los carbonos 12-13 (Figura 4.1).

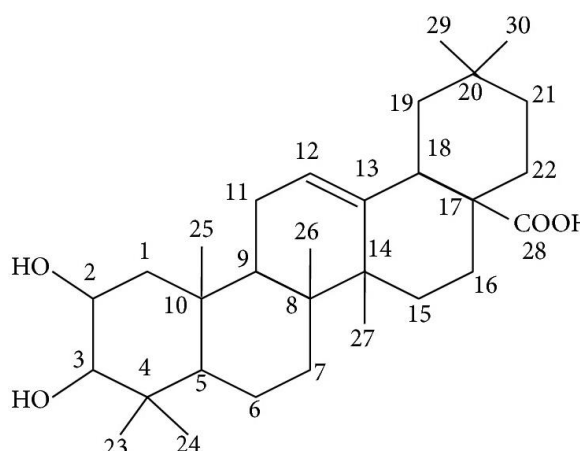


Figura 4.1 Estructura química del ácido maslínico (Yap y Lim, 2015).

Tal y como se ha descrito en el Capítulo 1 de esta memoria, los compuestos triterpenoides pentacíclicos presentan un amplio abanico en cuanto beneficios fisiológicos se trata, sin embargo es el ácido maslínico uno de los triterpenoides, junto con el ácido oleanólico, que presenta un mayor espectro de propiedades farmacológicas.

4.1 Propiedades hepatoprotectoras.

En un artículo sobre hepatotoxicidad aguda inducida por el alcohol (Yan et al. 2014) evaluó la influencia del ácido maslínico sobre las proteínas ALT y AST debido a que son marcadores de daño hepático y sus niveles se elevan ante alguna lesión hepática. También se utilizó la proteína C reactiva (PCR) ya que si se obtienen valores mayores a los de referencia poblacional, significa que existe algún tipo de inflamación en el organismo con lo cual se puede afirmar que existe algún daño en el hígado en este caso.

Los ratones se dividieron en cinco grupos, los dos primeros grupos corresponden a los grupos control (no tratamiento con alcohol) y tres grupos restantes tuvieron una ingesta de MA previa a la inducción de hepatotoxicidad por alcohol. Los resultados mostraron que la ingesta previa de MA en tres dosis dio lugar al almacenamiento de ácido maslínico en el hígado, lo que ayudó posteriormente a disminuir la elevación de los niveles de las proteínas ALT y AST; y el nivel de CRP (proteína C reactiva).

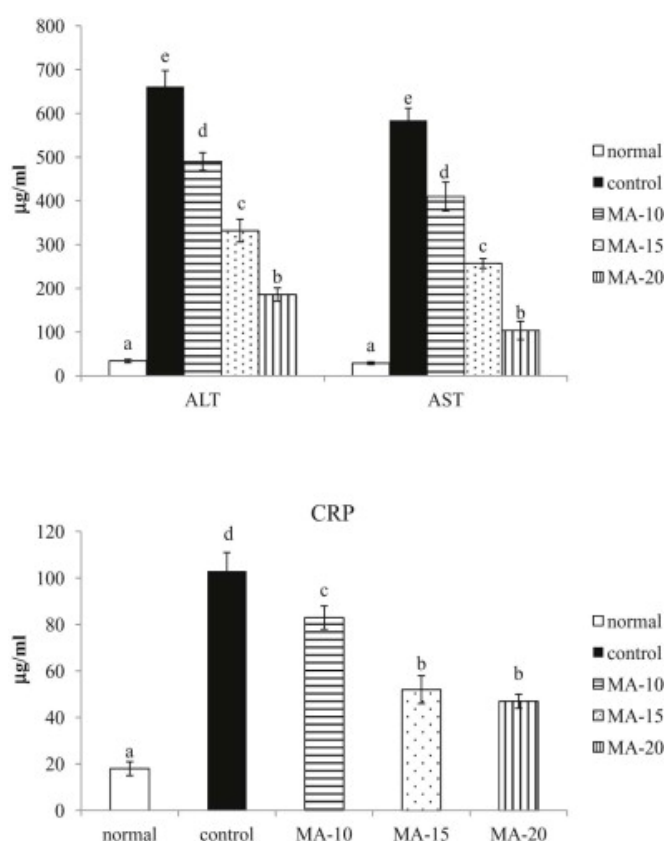


Figura 4.1.1 Actividad plasmática (U/L) de ALT y AST, y nivel de PCR (µg/ml) en ratones tratados con MA a 0 (control), o 10, 15, 20 mg / kg de peso corporal / día durante 3 semanas, seguido de tratamiento de alcohol. Los grupos normales no recibieron tratamiento con AM ni con alcohol. Los valores son la media $\pm$ DE, n = 10 (Yan et al. 2014).

Si seguimos hablando sobre las propiedades hepatoprotectoras que presenta el ácido maslínico, en este estudio Wang et al (2018), se investigaron los efectos protectores del ácido maslínico (MA) sobre la lesión hepática aguda inducida por lipopolisacárido (LPS)/d-galactosamina (D-gal). El daño hepático inducido por LPS/D-gal en ratones es un modelo establecido para estudiar el mecanismo, la patogénesis y los agentes causantes del daño hepático humano. Los resultados mostraron que los tejidos hepáticos correspondientes al grupo LPS/D-gal presentaban cambios patológicos notorios, como necrosis hemorrágica grave, destrucción de la arquitectura hepática e infiltración masiva de células inflamatorias. Estos cambios patológicos fueron atenuados por MA de una manera dependiente de la dosis (Wang et al. 2018).

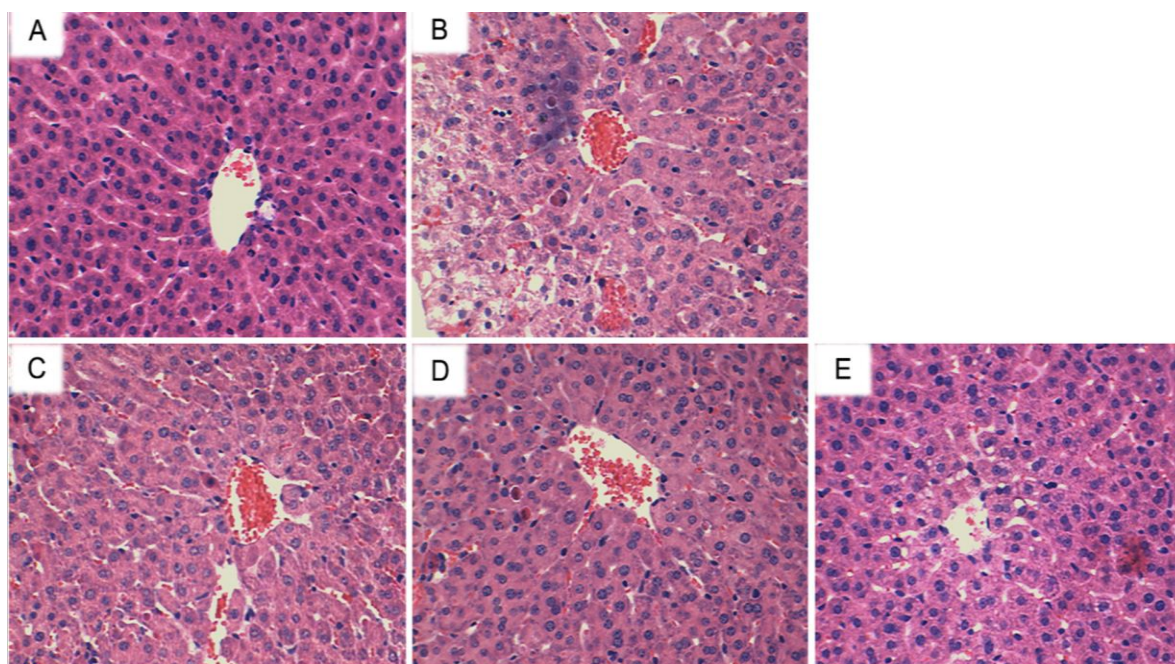


Figura 4.1.2. Secciones histopatológicas de los hígados (H&E, $\times 400$). (A) Grupo control tratado con PBS. (B) Grupo tratado con LPS/D-gal. (C) Grupo tratado previamente con 12,5 mg/kg de MA. (D) Grupo pretratado con 25 mg/kg de MA. (E) Grupo pretratado con 50 mg/kg de MA (Wang et al. 2018).

Estudios anteriores han demostrado que la inhibición de la inflamación y el estrés oxidativo puede reducir la lesión hepática aguda (inducida por lipopolisacárido/d-galactosamina) (Wang et al. 2018), lesión hepática inducida por alcohol (Yan et al. 2014) y la enfermedad del hígado graso (Liou et al. 2019).

Para investigar los efectos de MA sobre la lesión hepática, en este estudio se midieron los niveles de AST y ALT (indicadores importantes del daño hepático). Los niveles de AST y ALT en suero en el grupo de LPS/D-gal mostraron aumentos significativos en comparación con los del grupo de control. Sin embargo, con el tratamiento de MA, los niveles de AST y ALT en suero se disminuyeron significativamente.

4.2 Efecto vaso-modulador.

En una revisión reciente (Pavel et al. 2019) se obtuvieron datos sobre la relación entre angiogénesis e inflamación. Se supo que uno de los mecanismos comunes está relacionado con el estrés oxidativo y la liberación de citocinas que activan una serie de factores de transcripción que pueden modular la inflamación y actuar como promotores de la angiogénesis de manera que estos mecanismos se relacionan de manera directa con el ácido maslínico (Pavel et al. 2019).

En un artículo publicado por la revista de ciencias farmacológicas (Yan-Ling Liu et al. 2018) se quiso observar el potencial de defensa natural del ácido maslínico contra la hipertrofia cardíaca. Para llevar a cabo este estudio, sometieron a un grupo de ratones a una hipertrofia cardíaca inducida (Sham) mientras que en el segundo grupo fueron sometidos a banda aórtica (AB). Para monitorear las funciones cardíacas se realizó una ecocardiografía de Doppler para comprobar la relación entre MA y las dimensiones telediastólicas del ventrículo izquierdo (VI) y el grosor de la pared. Los resultados mostraron que el tratamiento con MA de los ratones AB condujo a una marcada reducción en el área de la sección transversal (Figura 4.2.1 A). El tratamiento con MA redujo significativamente el volumen medio de colágeno en ratones hipertróficos (Fig. 4.2.1 B).

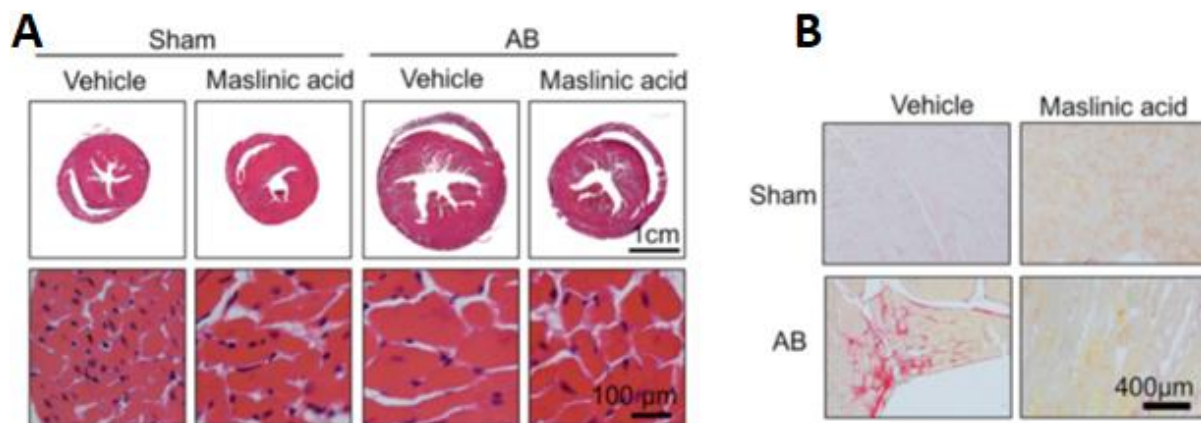


Figura 4.2.1. Tinción imagen con hematoxilina y eosina (A) de muestras de corazón en los grupos Sham y AB. Imagen B, tinción PSR (Yan-Ling Liu et al. 2018).

En este estudio, Liu et al. 2007, esclarecen los efectos de MA y OA (ácido oleanólico el cual en el capítulo 5 se hablará más en profundidad) sobre la hiperlipidemia, midiendo los niveles séricos de triacilglicéridos (TAG), colesterol total (TC), colesterol HDL y LDL.

Para realizar este estudio se indujo hiperlipidemia en ratas macho Sprague-Dawley tras alimentarlas con una dieta alta en colesterol (HCD). Se realizaron 3 grandes grupos, el primero corresponde al grupo control con ratas alimentadas con una dieta normal. Al segundo grupo se le alimentó con una dieta alta en colesterol y el último grupo corresponde a aquellas ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol y se le incluyó a esta dieta ácido maslínico (MA) y el ácido oleanólico (OA).

El análisis serológico mostró que las ratas inducidas a hipercolesterolemia presentaban niveles de TAG (triacilglicéridos), TC (colesterol total), c-HDL (colesterol HDL) y c-LDL (colesterol LDL) muy incrementados (Figura 4.2.2) a diferencia del grupo control y grupo normal. A este grupo inducido a hipercolesterolemia, se les suplementa con AM y AO (100 mg / kg peso corporal / día) durante 15 días y se obtuvieron los resultados representados en la tabla inferior (Figura 4.2.2). Tal y como se puede observar, tras el tratamiento con ácido maslínico y ácido oleanólico, los niveles de todas las lipoproteínas fueron reducidos en más del 50%.

TABLE 2. Effect of OA and MA on Serum TG, TC, HDL-C, and LDL-C Levels of Rats Fed a High-cholesterol Diet (Values are Expressed as Mean $\pm$ SD, n = 6)

	TG (mmol $\cdot$ L ⁻¹) (%)	TC (mmol $\cdot$ L ⁻¹) (%)	HDL-C (mmol $\cdot$ L ⁻¹) (%)	LDL-C (mmol $\cdot$ L ⁻¹) (%)
Naive	1.33 $\pm$ 0.29	2.12 $\pm$ 0.07	1.20 $\pm$ 0.03	0.53 $\pm$ 0.14
Induced	2.56 $\pm$ 0.30 [#] (92) [†]	19.88 $\pm$ 3.96 ^{##} (838) [†]	4.38 $\pm$ 1.31 ^{##} (265) [†]	14.28 $\pm$ 3.00 ^{##} (2594) [†]
OA	0.40 $\pm$ 0.13 ^{***} (-84)	5.32 $\pm$ 1.40 ^{***} (-73)	1.81 $\pm$ 0.15 ^{**} (-59)	3.38 $\pm$ 1.27 ^{***} (-76)
MA	0.35 $\pm$ 0.07 ^{***} (-86)	6.02 $\pm$ 1.00 ^{**} (-70)	1.86 $\pm$ 0.54 ^{***} (-57)	4.03 $\pm$ 0.50 ^{***} (-72)

Figura 4.2.2 Efectos del tratamiento con AM y OA en ratas control e inducidas a hiperlipidemia durante 15 días (Liu et al. 2007).

4.3 Propiedades anti-tumorales.

El papel anticancerígeno del ácido maslínico (Reyes-Zurita et al. 2009 y Park et al. 2012) es bien conocido gracias a numerosas investigaciones, lo que nos hace pensar que el MA guarda relación con los procesos de crecimiento. Numerosos experimentos *in vitro* han demostrado que el ácido maslínico presenta efectos proapoptóticos en muchas líneas de células cancerosas humanas, incluidas las de colon (Reyes-Zurita et al. 2009), próstata (Park et al. 2013) y pulmón (Hsia et al. 2014).

En relación a su modo de acción, se informó que el ácido maslínico inhibe la vía de señalización de supervivencia del TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) en las células pancreáticas (Liu et al. 2020). Además, se estudiaron los posibles efectos del ácido maslínico para inducir apoptosis, la generación especies reactivas de oxígeno (ROS), impedir la migración e invasión celular y la activación de la enzima caspasa (enzima que participa en la vía de señalización intracelular que conduce a la apoptosis).

En este estudio, Li et al (2010) demostraron que MA aumentó en gran medida el efecto inhibitor de TNF α sobre el crecimiento del cáncer de páncreas ya que MA activa la vía de señalización apoptótica de la caspasa y PARP inducida por TNF α mientras que la activación inducida por TNF α de NF-kB se suprime de manera dependiente de la dosis de MA.

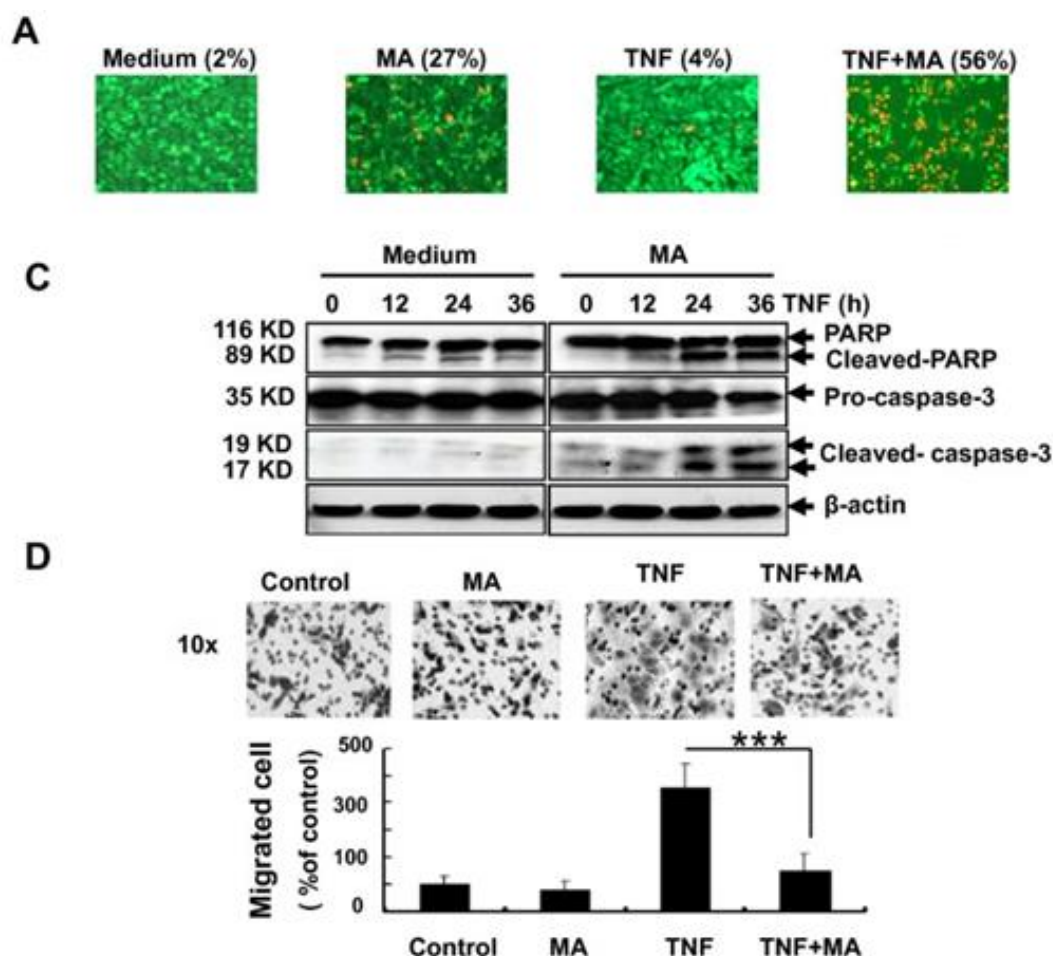


Figura 4.3.1 MA potencia la apoptosis de células de cáncer de páncreas inducida por TNF α y suprime la invasión inducida por TNF α . (A), MA inhibe la viabilidad celular inducida por TNF α mediante el ensayo Vivo/Muerto. Las células Panc-28 se pretrataron con o sin MA 25 microM durante 12 h, y luego se incubaron con TNF α 0,1 nM durante 24 h. (C) MA potencia la escisión de PARP y caspasa-3. Las células Panc-28 se pretrataron con o sin MA 25 microM durante 6 h, y luego se incubaron con o sin TNF α 0,1 nM durante el tiempo indicado. Los lisados celulares se recolectaron y analizaron mediante transferencia Western. (D) MA suprime la invasión de células de cáncer de páncreas inducida por TNF α (Li et al. 2010).

CAPÍTULO 5.- ÁCIDO OLEANÓLICO

El ácido oleanólico (3 β -hidroxiolean-12-en-28-oico) es un compuesto triterpenoide pentacíclico con una generalizada presencia en el reino vegetal (Pollier y Goossens, 2012). En las hojas de olivo se encuentra el ácido oleanólico y está presente tanto como un ácido libre como precursor de aglicona para las saponinas triterpenoides, en las que está unido a una o más cadenas de azúcar (Liu, 1995, Szakiel et al. 2005).

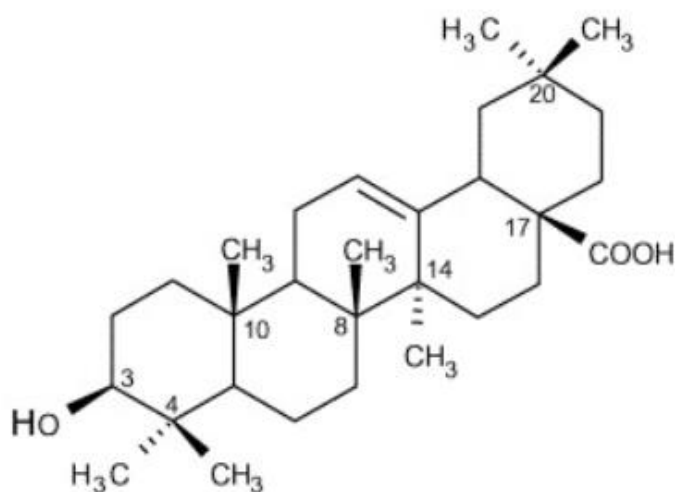


Figura 5.1 Estructura química del ácido oleanólico (Ovesná et al. 2006).

El ácido oleanólico (OA) es un producto natural que se ha aislado de varias plantas alimenticias y medicinales (Fai et al. 2009), sin embargo, se encuentra en abundancia en plantas de la familia Oleaceae como la planta del olivo (Guinda et al. 2004). Este compuesto y sus derivados poseen numerosas actividades farmacológicas prometedoras como son actividades hepatoprotectoras (Pollier et al. 2012, Chai et al. 2015, Reisman et al. 2009, Wang et al. 2010), anti-cancerígena (Wang et al. 2013; Amara et al. 2016), acción antimicrobiana (Jiménez-Arellanes et al. 2013; Kim et al. 2015) efecto antiviral (Medina-O'Donnell et al. 2019) y propiedades cardioprotectoras (Treadway et al. 2001; Oyenihí et al. 2015; Taylor, 2012).

5.1 Actividad anticancerígena

La actividad anticancerígena del ácido oleanólico se estudió inicialmente a través de la supresión de la promoción tumoral de las células cancerosas de piel de ratón en condiciones in vivo (Tokuda et al. 1986). En otro modelo similar utilizando de igual manera a ratones como grupos de estudio, el OA inhibió la carcinogénesis inducida químicamente a través de la supresión de la expresión génica irregular de varios genes implicados en el cáncer de piel (Oguro et al. 1998).

Estudios posteriores demostraron que el ácido oleanólico suprimió, de manera dependiente de la dosis, la producción de células tumorales mediante la detención

del ciclo celular en la fase G0/G1 en las células cancerosas de la vesícula biliar (Li et al. 2015) y cáncer de próstata (Li et al. 2016).

La detección del ciclo celular de fases G0/G1 en células del cáncer de próstata humano (Lagunas et al. 2014) se determinó mediante ensayos de actividad caspasa y un posterior análisis de transferencia Western con el fin de evaluar los niveles de expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis y con el ciclo celular. Los resultados mostraron que OA promovió la liberación del citocromo c de las mitocondrias al citoplasma de las células cancerosas y el análisis de Western blot mostró que OA disminuyó los niveles de expresión de PI3K, p-Akt Ser473. Esto es importante ya que PI3K/Akt es una de las vías de señalización activadas con mayor frecuencia en cánceres humanos (Pinzón et al. 2009; Lagunas et al. 2014)

5.2 Efecto cardioprotector

Se ha demostrado que OA está estrechamente relacionado con la regulación del equilibrio de líquidos y la homeostasis cardiovascular. Esto se debe a que el ácido oleanólico puede incrementar los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular (ANP) a través del aumento de la síntesis y secreción cardíacas (Ahn et al. 2017). El sistema NPS que está formado por péptidos natriuréticos (en este caso ANP) y sus receptores selectivos, está implicado en la regulación del equilibrio de fluidos corporales y el equilibrio de la presión arterial directa e indirectamente a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina (RAS).

Para poder definir los efectos del OA sobre el sistema hormonal renal que regula el equilibrio de fluidos corporales, se realizaron dos grandes grupos de estudio; ratas normotensas y ratas hipertensas alojadas individualmente en jaulas metabólicas (Ahn et al. 2017). Se quiso identificar el efecto de la OA en el sistema renina-angiotensina analizando los cambios en el RAS sistémico e intrarrenal. Los resultados fueron que el ácido oleanólico modula RAS y aumenta la excreción urinaria de sal, agua y disminuye el equilibrio de Na^+ en ratas normotensas. Por otra parte, se observó que el ácido oleanólico acentuó los niveles plasmáticos tanto de ANP como de NPS cardíaco en las cámaras cardíacas de ratas Sham tanto normotensas como hipertensas. El efecto de OA sobre los niveles de ANP ya se

estudió anteriormente (Kim. et al. 2013) y de igual manera afirmando el efecto positivo del ácido oleanólico sobre el aumento de ANP.

Teodoro et al. (2008) publicaron un artículo sobre el ácido oleanólico y su capacidad de estimular la secreción de insulina tanto en condiciones basales como estimuladas por glucosa en células cultivadas. La insulina funciona como medio de transporte para que la glucosa pueda entrar a las células y sea utilizada a modo de energía. Por otro lado, un aumento de la glucosa en sangre puede conducir a la generación de reactivos especies de oxígeno (ROS) que está estrechamente relacionado con la disfunción del endotelio vascular (Hsieh et al. 2014). Esto se asocia con complicaciones cardiovasculares como la hipertensión y una posterior hipertrofia cardíaca (Foran et al. 2015).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y debido al gran conocimiento que se tiene del ácido oleanólico como cardioprotector, en un estudio reciente, se quiso saber su función en enfermedades relacionadas con la diabetes mediante la inducción a ratas Sprague Dawley a una dieta alta en grasas y carbohidratos (Liao et al. 2018). Se hicieron varios grupos de estudio de los cuáles sólo nos interesan tres. El primer grupo se trata del grupo control (NC) en el cual se le suministró pienso estándar para ratas. El segundo grupo fue tratado únicamente con ácido oleanólico (grupo denominado OA) y un tercer grupo tratado con ácido oleanólico y se le suministró también una dieta alta en grasas y carbohidratos (denominado OA+DI). Al final del período de tratamiento (semana 12), se analizaron los lípidos plasmáticos (Figura 5.2.2) en todos los grupos de estudio.

Experimental Groups (n = 6)	TGs (mmol/L)	Total-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
NC	1.23 ± 0.03	4.15 ± 0.05	1.71 ± 0.12	2.39 ± 0.03
PC	5.62 ± 0.32 *	4.12 ± 0.08	0.85 ± 0.04 *	8.88 ± 0.19 *
Met	3.29 ± 0.19 * α	4.12 ± 0.03	0.97 ± 0.04	5.93 ± 0.04 * α
Met + DI	0.91 ± 0.04 * α	4.10 ± 0.01	1.23 ± 0.04 α	1.89 ± 0.05 α
OA	1.94 ± 0.15 α	4.05 ± 0.06	1.88 ± 0.02 α	5.69 ± 0.07 *
OA+DI	1.08 ± 0.05 α	4.10 ± 0.04	1.76 ± 0.02 α	2.04 ± 0.05 α

* $p < 0.05$ denotes comparison with NC; $\alpha p < 0.05$ denotes comparison with PC.

Figura 5.2.2. Los valores presentados como error estándar de la media $\pm$ SEM (mean $\pm$ SEM). Grupo control (NC). Grupo tratado con ácido oleanólico en una dieta de pienso estándar (OA). Grupo tratado con OA y dieta alta en grasas y carbohidratos (OA+DI) (Liao et al. 2018).

El grupo tratado con OA y AO + DI mostró una disminución significativa en LDL-C y en TAG. Además, el grupo tratado únicamente con ácido oleanólico mejoró significativamente los valores de HDL-C ($p < 0,05$) hasta situarse en el rango del grupo control.

5.3 Propiedades hepatoprotectoras

Una de las propiedades farmacológicas más importantes del ácido oleanólico y sus derivados es la hepatoprotección generalizada (Pollier et al. 2012). Estos efectos hepatoprotectores del OA han permitido su uso como medicamento de venta libre en China para tratar ciertos trastornos hepáticos como la hepatitis viral en humanos (Liu, 1995 , Liu, 2005, Reisman et al. 2009 , Wang et al. 2010). El ácido oleanólico además de ser un compuesto eficaz frente a la protección del hígado de una lesión hepática aguda inducida químicamente (hepatotoxicidad por abuso de fármacos, drogas, alcohol...), también protege frente a patologías hepáticas crónicas (Chai et al. 2015; Pollier et al. 2012).

Se ha establecido la importancia del mecanismo de acción Nrf2 (factor regulador de transcripción de genes crioprotectores) en el hígado como protector contra el estrés oxidativo/electrofílico o el papel directo de Nrf2 en la distribución, el metabolismo y la excreción de xenobióticos (Klaasen y Reisman 2010). La función del ácido oleanólico en este caso es aumentar la acumulación nuclear de Nrf2 lo que conlleva a la inducción de genes dependientes de Nrf2 cuya función es la protección del hígado (Liu et al. 2008; Klaassen y Reisman, 2010; Reisman et al. 2009).

En estudios posteriores ha quedado comprobado que la acumulación nuclear de Nrf2 por el ácido oleanólico se debe a la activación de cascadas de señalización intracelular a través de las vías PI3K/Akt, JNK y ERK (Wang et al. 2010; Feng et al. 2011). Sin embargo, también se observó que el ácido oleanólico era hepatotóxico en dosis altas (Liu. et al. 2019). Un ejemplo de ello sería la activación de TRG5

(receptor de membrana de ácido biliar) por OA ya que altas dosis de ácido oleanólico ya sea por vía oral como sistémica, puede producir, a largo plazo, colestasis (Sato et al. 2007; Liu et al 2013).

Estudios recientes han demostrado que el ácido oleanólico también está presente en mecanismos hepatoprotectores independientes de Nrf2. Uno de los mecanismos hepatoprotectores independientes de Nrf2 podría ser la inhibición de la síntesis de ácidos biliares en el hígado ya que su acumulación produce efectos citotóxicos que pueden llegar a causar daño hepático (Hofmann 1999). Un factor clave de la homeostasis de los ácidos biliares es el receptor X farnesoide (FXR) el cual regula la síntesis de los ácidos biliares así como su excreción de las células hepáticas (Caudel et al, 2005). La activación de FXR ocurre tras la unión de los ácidos biliares al dominio de unión del ligando (LBD) de la proteína FXR, alterando la conformación del factor de transcripción y de esta manera se unen coactivadores que activan la transcripción de los genes diana de FXR (Caudel et al. 2005, Ananthanarayanan et al. 2001).

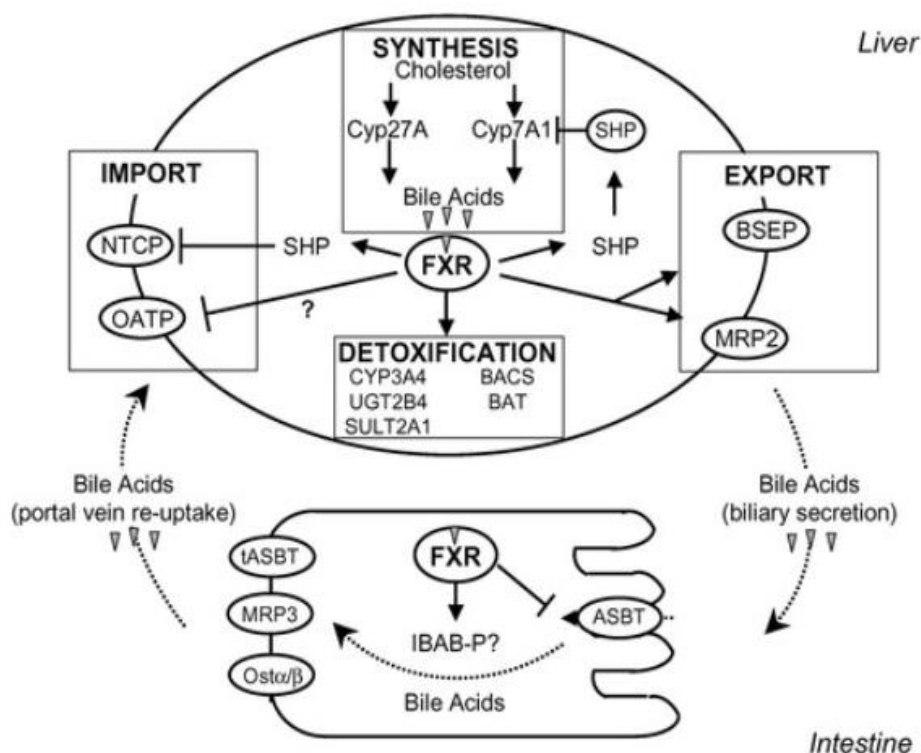


Figura 5.3.1. Descripción general de la circulación de la bilis entre el hígado y el intestino (Caudel et al., 2005).

Unos años más tarde (Liu y Wong, 2010) se demostró que el ácido oleanólico se une al LBD del receptor X farnesoide (FXR) en un estudio *in vitro* y los resultados mostraron que el OA modula la expresión de ciertos genes diana del FXR, como puede ser la supresión del gen CYP7A1 que está implicado en la relación tasa-enzima biosintética limitante de ácidos biliares (Figura 5.3.1).

5.4 Propiedades antimicrobianas y antivíricas

Frecuentemente el ácido oleanólico está presente en combinación con su isómero, el ácido ursólico (ácido 3 β -hidroxiurs-12-en-28-oico) (Figura 6.1) con el que comparte muchas propiedades farmacológicas (Liu, 1995). La OA y la AU son compuestos activos contra un alto número de especies bacterianas, en particular especies grampositivas, en las que se incluye el género *Mycobacterium* ya que son sensibles a los triterpenoides, incluidos OA y UA, debido su alta concentración en esteroides de sus envolturas celulares (Wolska et al. 2010).

Se sabe que OA y UA son inhibidores eficaces de bacterias como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente a *metilicina* (MRSA), *Mycobacterium tuberculosis* y enterococos resistentes a vancomicina (Kozai et al. 1999; Horiuchi et al. 2007; Fontanay et al. 2008).

Kurek et al. en 2010 quisieron comprobar el efecto antibacteriano de OA y UA sobre el patógeno humano *Listeria monocytogenes* (Kurek et al. 2010). En este ensayo se confirmó que las envolturas celulares de las bacterias son el principal objetivo de la actividad del ácido oleanólico y el ursólico (Kurek et al. 2010).

Los triterpenoides pentacíclicos OA y UA afectan directamente a las enzimas que participan en el metabolismo del peptidoglicano como son las proteínas implicadas en la hidrólisis, síntesis o modificación de la pared celular, esto podría reducir la reticulación del peptidoglicano y de esta manera aumentar la susceptibilidad a la mutanolisina. Dado a que ambos triterpenoides OA y UA no se unen a *L. monocytogenes* PBP que son sintetasas que participan en etapas finales de la síntesis de la pared celular, el cambio que se observó en los perfiles de muropéptidos proporciona un apoyo a la hipótesis de que las hidrolasas de

peptidoglicano son el objetivo principal de estos triterpenos pentacíclicos. Los resultados de este experimento en *Listeria monocytogenes*, mostraron un aumento en muropéptidos monoméricos y diméricos que apoyaba la hipótesis de los investigadores, ya que también se encuentran resultados similares en otro estudio (Korsak et al. 2005).

Por otra parte, el ácido oleanólico así como sus derivados también tiene una gran actividad antiviral. Se han descrito un número grande de actividades inhibitorias frente a VIH (Medina-O'Donnell et al. 2019), virus de la influenza (Yang et al. 2018; Ye et al. 2020), virus de la hepatitis C (Kong et al. 2013) y virus de la hepatitis B (Yan et al. 2016) entre otros.

La proteasa del VIH-1 (aspartil proteasa) es la responsable de catalizar el corte de los precursor de Gag-Pol (poliproteína precursora del VIH-1) y esto es un paso fundamental para la generación de partículas infecciosas (viriones) (Mailler et al. 2016). Por ello son necesarios inhibidores de esta proteasa ya que reducen la mortalidad y mejoran la calidad de vida de los pacientes (Mehellou y De Clercq, 2010).

Medina-O'Donnell et al. en 2019 evaluaron la influencia de los derivados del ácido oleanólico, conjugados con uno o dos aminoácidos y un grupo acilo, sobre la inhibición de la proteasa del VIH-1. En primer lugar, se demostró que el acoplamiento de un aminoácido de cadena más corta ω -aminoácido (GABA o 6AHA) al andamio (OA) en C-28 mejoró la inhibición de la proteasa del VIH-1, mientras que la presencia de un ω -aminoácido de cadena más larga (11AUA) disminuyó este efecto. El estudio in vitro que se llevó a cabo sugirió que la presencia de un grupo carboxiacilo generalmente mejoraba la inhibición de la VIH-1 proteasa, especialmente cuando un grupo ftaloyl está presente con valores de concentración por debajo de 5 μ M.

CAPÍTULO 6.- ÁCIDO URSÓLICO

El ácido ursólico (ácido 3 β -hidroxi-urs-12-en-28-oico) es un triterpenoide pentacíclico compuesto por una estructura química C-30 construida a partir de unidades isoprenoides. El ácido ursólico puede estar presente como una aglicona o

un ácido libre de saponinas (Shanmugan et al. 2013). Junto con el ácido oleanólico, son triterpenos pentacíclicos presentes en cantidades significativas en diferentes plantas de importancia médica y comercial (Kurek et al. 2010). El ácido ursólico es uno de los principales activos presentes en la hoja del olivo (Mlala et al. 2019).

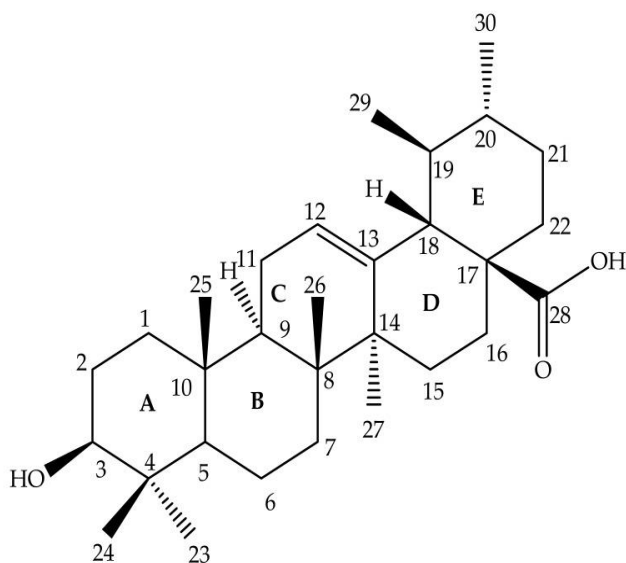


Figura 6.1 Estructura química del ácido ursólico (Mlala et al. 2019).

6.1 Propiedades anticancerígenas

Estudios previos han indicado que el efecto anticancerígeno que posee el ácido ursólico se atribuye, en gran medida, a su capacidad para promover la apoptosis en diferentes líneas celulares, inhibir la proliferación de las células cancerosas y detención del ciclo celular (Shanmugam et al. 2013, Chen et al. 2015). Las dianas moleculares sobre las que el ácido ursólico tiene un efecto directo son las vías p53 (Prasad et al. 2016, Wang et al. 2019); la señalización Ras (Kim et al. 2019); y vías de transcripción como factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de células B activadas (NF-Kb) (Shishodia et al. 2003; Jiang et al. 2018).

La poca solubilidad del ácido ursólico en agua dificulta su eficacia y su potencial como un fármaco terapéutico (Mlala et al. 2019) y para suplir este defecto, se han estudiado varias relaciones estructura-actividad (SAR) para una modificación estructural de UA dando lugar a derivados del mismo. El impacto estos derivados de UA se ha evulado en la actividad transcripcional de NF-κB inducida por TNF-α, que se considera una diana terapéutica notoria en el cáncer hematológico y las

neoplasias malignas (Shono et al. 2016) así como en el cáncer de pulmón (Blakely et al. 2015). La línea celular A549 del cáncer de pulmón humano cotransfectada transitoriamente con NF- κ B-luc se utilizó para poder estudiar los posibles efectos de los derivados de UA sobre la activación de NF- κ B inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Jiang et al. 2018).

Estos compuestos sintéticos mostraron una mejoría en la inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF- α en comparación con el compuesto original, aumentando la entrada de los residuos de diamida de cadena larga que posteriormente condujeron a un aumento de la actividad.

6.2 Efecto sobre el sistema nervioso

Los defectos ya sean leves o graves en el sistema nervioso se producen debido al estrés oxidativo y la excitotoxicidad (Zhang et al. 2014; Woźniak et al. 2015). Un desequilibrio en la homeostasis celular puede reducir permanentemente la función cognitiva y causar grandes daños cerebrales (Bondy et al. 1993) dando lugar a diferentes enfermedades cerebrales (Castega et al. 2002; De liliis et al. 2005).

Ha quedado demostrado (Shih et al. 2004) que el ácido ursólico inhibe la excitotoxicidad y el estrés oxidativo (Zhang et al. 2014), lo que suscita que UA puede desempeñar un papel protector en diferentes enfermedades cerebrales promovidas por el estrés oxidativo y la excitotoxicidad. Además, el ácido ursólico suprime la señalización apoptótica (Zhang et al. 2014) y ejerce claros efectos antiinflamatorios en el cerebro (Huang et al. 2009; Lu et al. 2010).

Huang et al. 2010, en su ensayo informaron AU inhibía la actividad de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), que es una causa potencial de varios cánceres, en las células de glioma C6 (Rao et al. 1993). Este ocurre porque el AU suprime las vías dependientes de NF- κ B que son activadas por el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) o la interleucina 1 beta (IL-1 β). Esto demuestra que el AU tiene un efecto protector contra diversas afecciones inflamatorias del cerebro.

6.3 Propiedades antimicrobianas y antivíricas

El ácido ursólico presenta contra numerosas cepas de bacterias y virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (Queré et al. 1996), el virus de la hepatitis C (Kong et al. 2013) y bacterias gam-positivas como *Listeria monocytogenes* (Kurek et al. 2010). El impacto del ácido ursólico administrado por vía oral en la microbiota intestinal fue estudiado por Feng et al (2015) y sus resultados mostraron que disminuyó la diversidad microbiana en el intestino proximal. El ácido ursólico pudo inhibir la colonización por microbios relacionados con la recolección de energía y podría mejorar la salud intestinal al inhibir la colonización por *Proteobacteria*.

Las infecciones por el virus de la hepatitis C humana (VHC) es una enfermedad generalizada que representan graves problemas de salud pública (Woźniak et al. 2015). Kong et al (2013), informaron sobre la actividad anti-VCH (virus hepatitis C) del ácido ursólico. Los resultados obtenidos mostraron que la propagación del virus se inhibió, al menos en parte, mediante la supresión de la ARN polimerasa dependiente de ARN de NS5B.

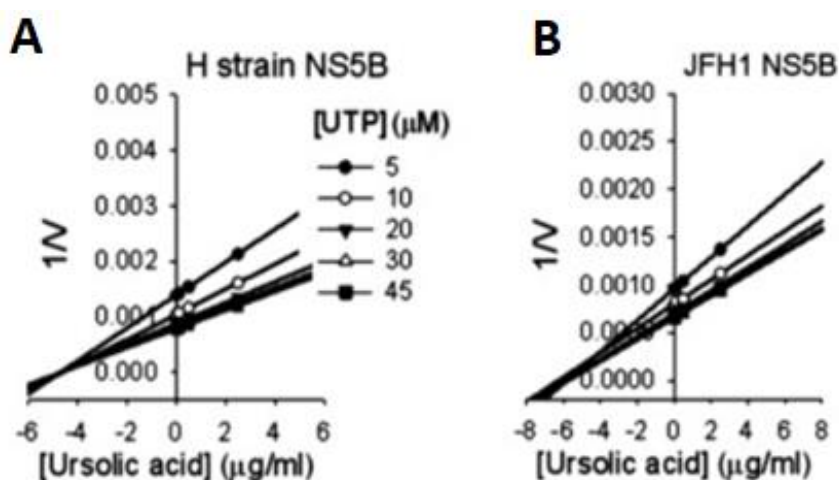


Figura 6.3.1 Gráfico de Dixon de la inhibición de la polimerasa NS5B en presencia de ácido ursólico (A y B). La actividad de la cepa NS5B (A) del VHC de genotipo 1a H y JFH1 NS5B (B) se midió usando poli (rA)/oligo (dT) 15 como molde/cebador. Las reacciones se realizaron en presencia de concentraciones crecientes de sustrato de UTP (5-45 μ M) y concentraciones crecientes (0-2.5 μ g) de inhibidores. Los valores representan medias $\pm$ DE ($n=3$) (Kong et al. 2013).

CAPÍTULO 7.- ALCOHOLES TRITERPÉNICOS

El uvaol (UV) y el eritrodiol (ER) son los alcoholes triterpénicos más abundantes presentes en hojas del olivo (Peragón, 2013). Estos dos compuestos difieren únicamente en la ubicación de un grupo metilo (Sánchez-Quesada et al. 2015).

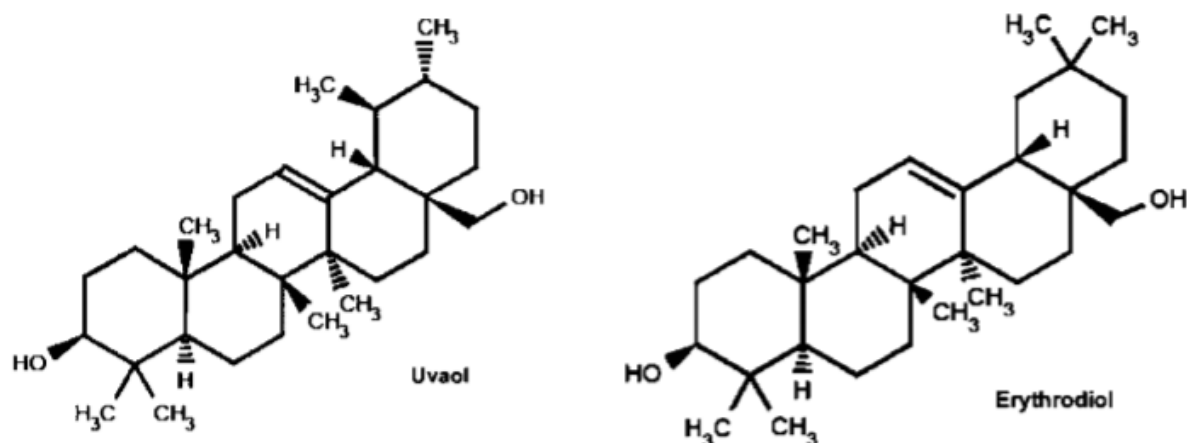


Figura 7.1 Estructura química del uvaol y eritrodiol (Sánchez-Quesada et al. 2013).

7.1 Eritrodiol:

7.1.1 Propiedades cardioprotectoras

Las actividades vaso relajantes y cardioprotectoras del eritrodiol se han informado en muchos estudios (Rodríguez-Rodríguez et al. 2004; Rodríguez-Rodríguez et al. 2006; Allouche et al. 2010; Lou-Bonafonte et al. 2012). Se ha demostrado que el eritrodiol es capaz de relajar, de forma dependiente de la concentración, las contracciones inducidas por la fenilefrina en anillos aórticos de rata con endotelio funcional (Rodríguez-Rodríguez et al. 2004). Esto ocurre ya que ERI aumenta la liberación de factores relajantes endógenos y/o inhibiendo la producción de factores de contracción derivados del endotelio. En un modelo in vitro de vasomoción se ha informado previamente de que los compuestos relacionados con los triterpenos, que se encuentran habitualmente en las especies vegetales, provocan la liberación de factores a través de la liberación de monóxido de nitrógeno del endotelio vascular (Tanner et al. 1999).

Sumado a esto, los diol triterpenos como son el eritrodiol y uvaol inhiben los efectos profibróticos de la angiotensina II y protegieron el sistema cardiovascular frente a la hipertrofia cardíaca (Martín et al. 2012).

7.1.2 Propiedades anticancerígenas

Juan et al. en 2008, describieron la actividad apoptótica y antiproliferativa del eritrodiol en las células de adenocarcinoma humano HT-29. El crecimiento celular fue completamente inhibido por el eritrodiol a concentraciones $>100\mu\text{M}$, mientras que a 25 y 75 μM el número de células se redujo en un 18 y 68%, respectivamente. Se empleó un ensayo fluorogénico para determinar si la disminución del crecimiento celular observada después del tratamiento con eritrodiol era el resultado de un aumento de la apoptosis en las células HT29. La actividad de la enzima caspasa 3 se evaluó como la principal de la vía apoptótica y se considera un marcador válido de la muerte celular programada (Hoshi et al. 1998).

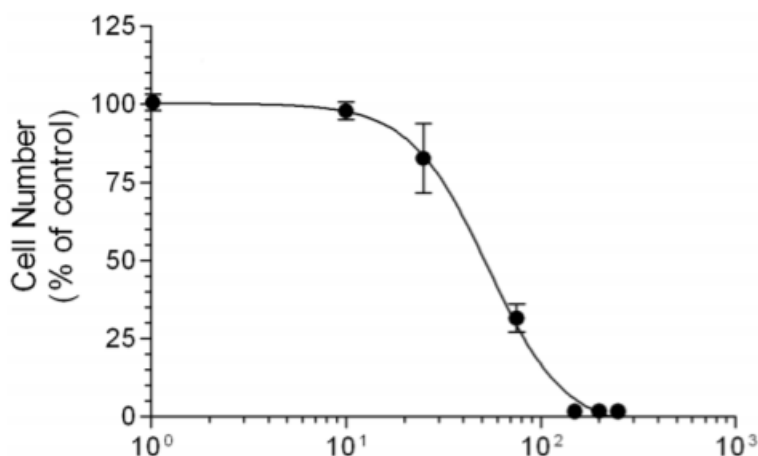


Figura 7.1.2.1 Efectos del eritrodiol en la proliferación de las células HT-29. La proliferación se midió durante 72 h en ausencia (control) o en presencia de cada compuesto a diferentes concentraciones. El número de células se determinó posteriormente mediante la tinción con ácido nucleico SYTOX-Green. Los valores son medias $\pm$ SEM, $n = 3$ (Juan et al. 2008).

La línea celular humana de cáncer de mama MCF-7 (Allouche et al. 2011) y la línea celular de astrocitoma humano 1321N1 (Martín et al. 2009) también fueron estudiadas para poder observar y determinar el posible efecto por parte del uvaol. También se informó que el eritrodiol tiene actividades antioxidantes y citotóxicas contra la línea celular de cáncer de hígado HEPG2 (Gedara y Galala 2014).

7.2 Uvaol:

7.2.1 Propiedades anticancerígenas

Carmo et al (2020) mostraron los efectos positivos del uvaol sobre la migración de fibroblastos y células endoteliales en el ensayo de raspado. Mecánicamente, los efectos del uvaol sobre la migración celular involucraron la vía de señalización de PKA y p38-MAPK en las células endoteliales pero no en los fibroblastos. Por lo tanto, la respuesta migratoria inducida por uvaol dependía de la vía PKA (Figura 7.2.1.1). Una investigación in vitro mostró que los triterpenos como uvaol también posee un efecto apoptótico sobre las células de cáncer de mama humano (MDA-MB-231) y células de mama epiteliales humanas (MCF10A) (Sánchez-Quesada, 2016).

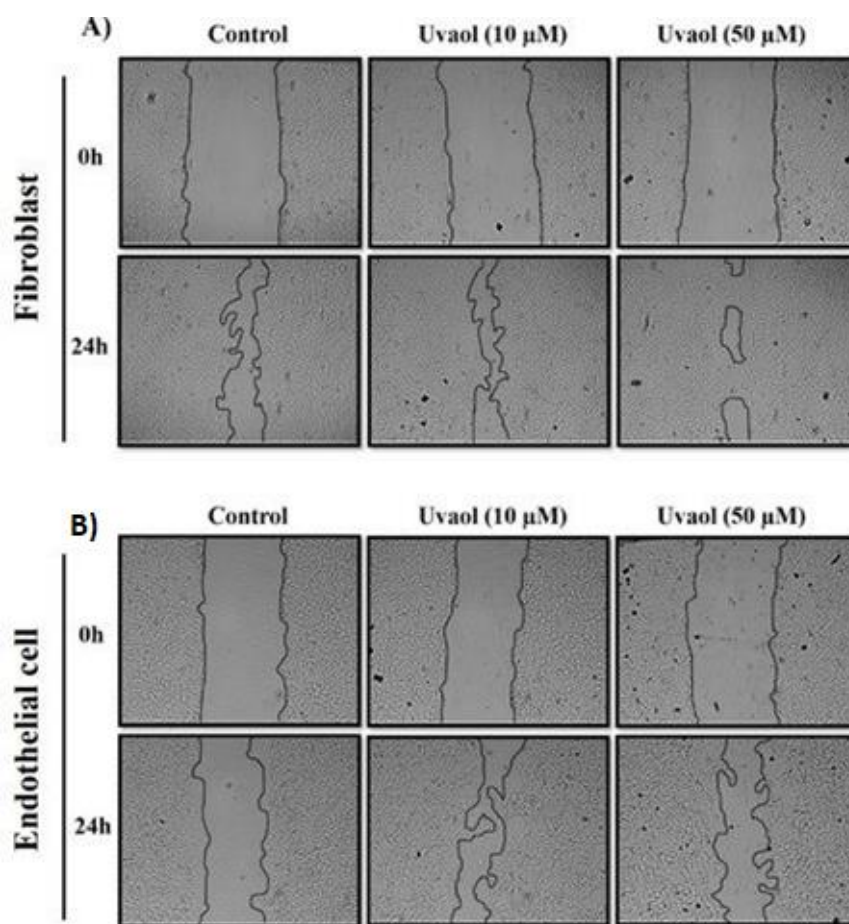


Figura 7.2.1.1 Efecto del uvaol sobre la migración celular de fibroblastos y células endoteliales en el ensayo de raspado. Imágenes de fotomicrografía representativas que muestran el área rayada de fibroblastos (A) y células endoteliales (C) tratadas con medio (control) o uvaol (a concentraciones de 10 y 50 μ M) y migración celular hacia el área libre de células después de 24 h (Carmo et al. 2020).

Bonel-Pérez et al en 2020, en su estudio quisieron comprender el mecanismo anticancerígeno del uvaol en la línea celular HepG2. Los resultados de citotoxicidad mostraron un efecto de selectividad del uvaol con mayor influencia en HepG2 que las células WRL68 utilizadas como control. En este mismo artículo, se demostró que el uvaol indujo la detención en la fase G0/G1 y provocó un aumento de apoptosis. Según los investigadores, (Bonel-Pérez et al. 2020) estos resultados están respaldados por la regulación a la baja de la vía de señalización de AKT / PI3K.

7.2.2 Efecto antiinflamatorio

Se ha demostrado que el uvaol presenta tanto propiedades antiinflamatorias como efectos antioxidantes (Márquez-Martín et al. 2006; Allouche et al., 2011; Agra et al. 2016) y por ello se quiso evaluar los efectos antiinflamatorios del uvaol en un modelo de ratón de alergia caracterizada por inflamación dominante de eosinófilos (Agra et al. 2016). El impacto del uvaol sobre este tipo de patología, se analizó en dos modelos murinos de inflamación alérgica (pleuresía y asma). La inyección intrapleural de ovoalbúmina (OVA) en ratones sensibilizados provocó una reacción inflamatoria, caracterizada por una intensa migración de leucocitos totales en la cavidad pleural, mientras que los ratones tratados con uvaol mostraron infiltración de eosinófilos suprimida en la cavidad pleural después de la exposición a OVA (Agra et al. 2016).

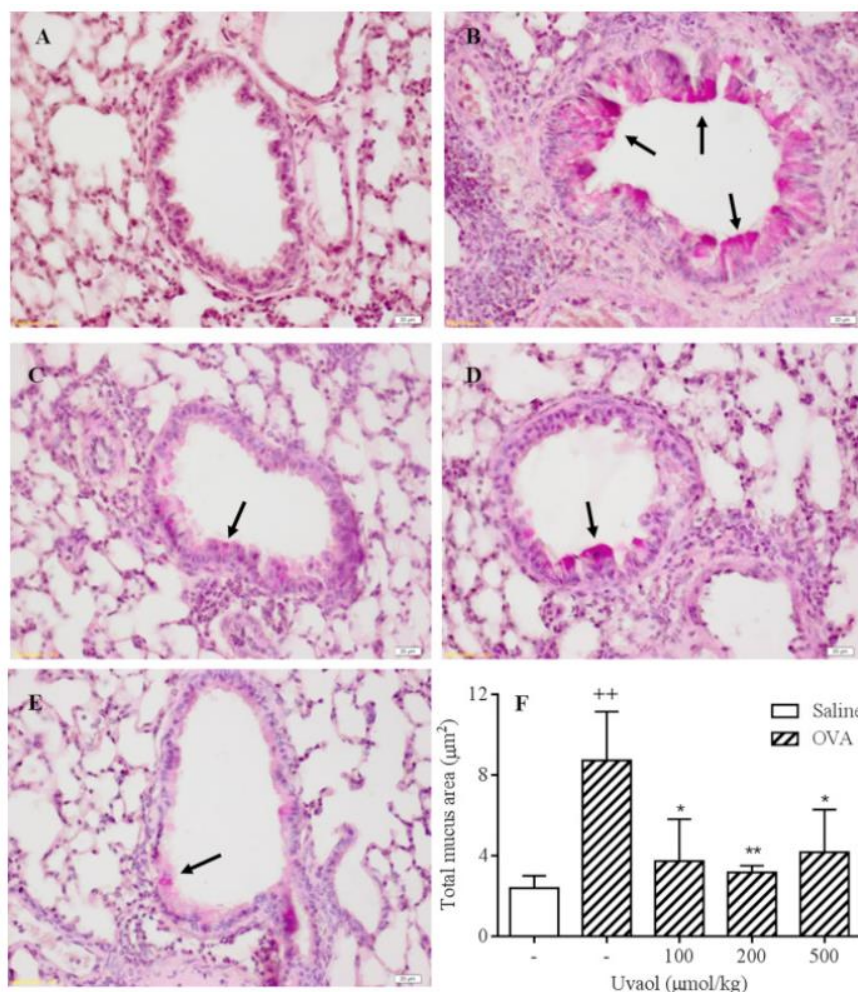


Figura 7.2.2.1 Efecto del uvaol sobre la producción de moco en ratones expuestos a OVA. Ratones desafiados con solución salina (A), desafiados con OVA (B), tratados con uvaol (100 µmol / kg) y ratones desafiados con OVA (C), uvaol ratones expuestos a OVA tratados (200 µmol / kg) (D), ratones expuestos a OVA tratados con uvaol (500 µmol / kg) (E). La producción de moco cuantitativa se mostró en el panel (F). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM de 6 ratones. ++ $P < 0,01$ en comparación con el grupo desafiado con solución salina. * $P < 0,05$ y ** $P < 0,01$ en comparación con el grupo desafiado con OVA (Agra et al. 2016).

Gracias a numerosos estudios sobre el papel del uvaol frente a la inflamación, Du et al (2020), estimaron que UV podría atenuar el índice de actividad de la enfermedad la lesión del colon y la actividad de la mieloperoxidasa del colon en ratones con colitis inducida por dextrano sulfato de sodio (DSS). Se descubrió que el uvaol disminuye significativamente la expresión de ARNm y la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-18 y MCP-1), así como la infiltración de macrófagos en tejidos colónicos de ratones con colitis. El uvaol en este caso inhibía el eje proinflamatorio ERK /STAT3.

7.2.3 Efecto cardiovascular

Allouche et al (2010), en su trabajo quisieron determinar el potencial actividad cardioprotectora de cuatro triterpenos pentacíclicos entre los cuales se encontraba el uvaol. Se analizaron *in vitro* sus actividades antioxidantes así como las antitrombóticas relacionadas con las partículas de colesterol LDL. Los resultados demostraron que uvaol junto con el eritrodiol ejercían un efecto antiaterogénico. En este ensayo también quedó demostrado que el uvaol y el eritrodiol exhibían actividades tanto antioxidantes como antitrombóticas.

La angiotensina II es bien conocida por tener un efecto estimulador sobre el angiotensinógeno y actúa como agente profibrótico y participa en la estimulación y proliferación de los fibroblastos (Sanz, 2014). Martín et al (2012) quisieron investigar los efectos preventivos que presentaban los triterpenos naturales como el eritrodiol y uvaol sobre la proliferación y la producción de colágeno inducidas por la angiotensina II en los miofibroblastos cardíacos y sus acciones sobre la hipertrofia. También se estudiaron sus acciones sobre la hipertrofia cardíaca desencadenada por la angiotensina II.

Se evaluó el efecto del eritrodiol y el uvaol sobre la proliferación inducida por la angiotensina II en miofibroblastos cardíacos de ratas adultas en presencia o ausencia de los inhibidores de PPAR-c, GW9662 o JNK SP600125.

La presencia de dosis bajas de ambos triterpenos redujo la proliferación de miofibroblastos cardíacos inducida por la angiotensina II. El pretratamiento con GW9662 revirtió el efecto provocado por ambos triterpenos, mientras que SP600125 no lo modificó. Sin embargo, a dosis elevadas de uvaol y eritrodiol se produjo el efecto contrario. Por último, la hipertrofia cardíaca, la remodelación ventricular, la fibrosis y los aumentos de los miocitos y los niveles de péptidos natriuréticos cerebrales observados en ratones infundidos con angiotensina II se redujeron en los grupos experimentales tratados con triterpenos.

Inhiben la proliferación inducida por la angiotensina II de forma dependiente de PPAR-c, mientras que a dosis elevadas activan vías de muerte celular programada que dependen de JNK y PPAR-c.

CAPÍTULO 8.- CONCLUSIONES

Enfermedades como el cáncer, la diabetes y las enfermedades tanto cardiovasculares como respiratorias, siguen siendo una amenaza según ha informado la OMS (Organización Mundial de la Salud). La resistencia y los efectos secundarios de los fármacos conocidos para el tratamiento de estas patologías aumentan aún más el problema, mientras que al mismo tiempo los científicos deben buscar fuentes alternativas provenientes de la naturaleza. Los triterpenoides pentacíclicos de plantas medicinales se han identificado como una clase de metabolitos secundarios que podrían desempeñar un papel fundamental en el tratamiento y manejo de varias enfermedades no transmisibles. En esta memoria se han recogido aquellas aplicaciones más esenciales de los compuestos triterpenoides pentacíclicos del olivo que se encuentran muy presentes en nuestra dieta.

Si hablamos del cáncer, todos los triterpénicos recogidos en esta memoria, presentan una gran protección frente a diferentes líneas tumorales. Existen diferentes mecanismos que están implicados como la inhibición del ciclo celular en fase G0/G1, apoptosis, inhibición de IL-1 β y disminución de los niveles de expresión de PI3K, p-Akt Ser473, entre otros.

Actualmente, hay mucha esperanza en el uso de productos naturales que pueden producir un mayor efecto terapéutico y prometedor como es en el caso de los compuestos pentacíclicos triterpénicos. En esta memoria se han recogido varias aplicaciones de estos compuestos frente a numerosas cepas de bacterias y virus. De todos los compuestos triterpénicos, son el ácido oleanólico y el ursólico, junto con sus derivados, los más prometedores en cuanto a agentes microbianos y víricos.

Además, se destacan aquellas propiedades vasomoduladoras, y hepatoprotectoras que presentan estos triterpenos pentacíclicos ya que son componentes bioactivos en

la prevención de algunas enfermedades de base oxidativa, inflamatoria y proliferativa.

BIBLIOGRAFÍA.-

Agra, L. C., Lins, M. P., da Silva Marques, P., Smaniotto, S., de Melo, C. B., Lagente, V., & Barreto, E. (2016). Uvaol attenuates pleuritis and eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced allergy in mice. *European journal of pharmacology*, 780, 232-242. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.03.056>

Ahn, Y. M., Choi, Y. H., Yoon, J. J., Lee, Y. J., Cho, K. W., Kang, D. G., & Lee, H. S. (2017). Oleanolic acid modulates the renin-angiotensin system and cardiac natriuretic hormone concomitantly with volume and pressure balance in rats. *European journal of pharmacology*, 809, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.030>

Allouche, Y., Jimenez, A., Uceda, M., Aguilera, M. P., Gaforio, J. J., & Beltran, G. (2009). Triterpenic content and chemometric analysis of virgin olive oils from forty olive cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(9), 3604-3610. <https://doi.org/10.1021/jf803237z>

Allouche, Y., Beltrán, G., Gaforio, J. J., Uceda, M., & Mesa, M. D. (2010). Antioxidant and antiatherogenic activities of pentacyclic triterpenic diols and acids. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 48(10), 2885–2890. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.022>

Allouche, Y., Warleta, F., Campos, M., Sanchez-Quesada, C., Uceda, M., Beltran, G., & Gaforio, J. J. (2011). Antioxidant, antiproliferative, and pro-apoptotic capacities of pentacyclic triterpenes found in the skin of olives on MCF-7 human breast cancer cells and their effects on DNA damage. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(1), 121-130.

Alqahtani, A., Hamid, K., Kam, A., Wong, K. H., Abdelhak, Z., Razmovski-Naumovski, V., Chan, K., Li, K. M., Groundwater, P. W., & Li, G. Q. (2013). The pentacyclic

triterpenoids in herbal medicines and their pharmacological activities in diabetes and diabetic complications. *Current medicinal chemistry*, 20(7), 908–931. <https://doi.org/10.2174/0929867311320070007>

Amara, S., Zheng, M., & Tiriveedhi, V. (2016). Oleanolic Acid Inhibits High Salt-Induced Exaggeration of Warburg-like Metabolism in Breast Cancer Cells. *Cell biochemistry and biophysics*, 74(3), 427–434. <https://doi.org/10.1007/s12013-016-0736-7>

Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D. J., & Suchy, F. J. (2001). Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 276(31), 28857–28865. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011610200>

Ávila-Rodríguez, D., Segura-Villalobos, D. L., Ibarra-Sánchez, A., González-Espinosa, C., & Macías-Silva, M. (2020). TGF- β y células cebadas: reguladores del desarrollo del tumor. *Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 23 1-11. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.200>

Armesto, R. A., Díaz, J. L. D., Peromingo, J. A. D., González, A. R., Mao, M. C., & Martínez, F. D. L. (2011). Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clínica*, 72(1), 7-17.

Ayeleso, TB, Matumba, MG y Mukwevho, E. (2017). Ácido oleanólico y sus derivados: actividades biológicas y potencial terapéutico en enfermedades crónicas. *Moléculas* (Basilea, Suiza), 22 (11), 1915. <https://doi.org/10.3390/molecules22111915>

Blakely, C. M., Pazarentzos, E., Olivas, V., Asthana, S., Yan, J. J., Tan, I., ... & Bivona, T. G. (2015). NF- κ B-activating complex engaged in response to EGFR oncogene inhibition drives tumor cell survival and residual disease in lung cancer. *Cell reports*, 11(1), 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.012>

Bianchi G, Pozzi N., Vlahov G. (1994). Pentacyclic triterpene acids in olives. *Phytochemistry*, 37 (1), 205-207. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)85026-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)85026-7)

Bonel-Pérez, G. C., Pérez-Jiménez, A., Gris-Cárdenas, I., Parra-Pérez, A. M., Lupiáñez, J. A., Reyes-Zurita, F. J., Siles, E., Csuk, R., Peragón, J. & Rufino-Palomares, E. E. (2020). Uvaol Exerts Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effects on Human Hepatocarcinoma Cells by Modulating AKT/PI3K Signaling Pathway.

Carmo, J., Cavalcante-Araújo, P., Silva, J., Ferro, J., Correia, A. C., Lagente, V., & Barreto, E. (2020). Uvaol Improves the Functioning of Fibroblasts and Endothelial Cells and Accelerates the Healing of Cutaneous Wounds in Mice. *Molecules*, 25(21), 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules25214982>

Castegna, A., Aksenov, M., Aksenova, M., Thongboonkerd, V., Klein, J. B., Pierce, W. M., Booze, R., Markesbery, W. R., & Butterfield, D. A. (2002). Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free radical biology & medicine*, 33(4), 562–571. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00914-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00914-0)

Chai, J., Du, X., Chen, S., Feng, X., Cheng, Y., Zhang, L., Gao, Y., Li, S., He, X., Wang, R., Zhou, X., Yang, Y., Luo, W., & Chen, W. (2015). Oral administration of oleanolic acid, isolated from *Swertia mussotii* Franch, attenuates liver injury, inflammation, and cholestasis in bile duct-ligated rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(2), 1691–1702.

Charles S Sell (2003). A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry. *Royal Society of Chemistry*. 1-18. <https://doi.org/10.1039/9781847550019>

Charles S Sell (2003). A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry. *Royal Society of Chemistry*. 19 - 42. <https://doi.org/10.1039/9781847550019>

Chen, H., Gao, Y., Wang, A., Zhou, X., Zheng, Y. y Zhou, J. (2015). Evolución en la química médica de los derivados del ácido ursólico como agentes anticancerígenos. *Revista europea de química medicinal*, 92, 648–655. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.031>

Claudel, T., Staels, B., & Kuipers, F. (2005). The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(10), 2020-2030. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7>

Cichewicz, R. H., & Kouzi, S. A. (2004). Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. *Medicinal research reviews*, 24(1), 90–114. <https://doi.org/10.1002/med.10053>

Cossart P. (2007). Listeriology (1926-2007): the rise of a model pathogen. *Microbes and infection*, 9(10), 1143–1146. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.001>

Croteau, R. (1998). The discovery of terpenes. In *Discoveries In Plant Biology: (Volume I)* (pp. 329-343). https://doi.org/10.1142/9789812817563_0020

De Iuliis, A., Grigoletto, J., Recchia, A., Giusti, P., & Arslan, P. (2005). A proteomic approach in the study of an animal model of Parkinson's disease. *Clinica chimica acta*, 357(2), 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.03.028>

Du, S. Y., Huang, H. F., Li, X. Q., Zhai, L. X., Zhu, Q. C., Zheng, K., Song, X., Xu C.S., Li, C.S., He, Z.D., & Xiao, H. T. (2020). Anti-inflammatory properties of uvaol on DSS-induced colitis and LPS-stimulated macrophages. *Chinese medicine*, 15, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00322-0>

Fai, Y. M., & Tao, C. C. (2009). A review of presence of oleanolic acid in natural products. *Natura Proda Medica*, 2, 77-290.

Feng, J., Zhang, P., Chen, X., & He, G. (2011). PI3K and ERK/Nrf2 pathways are involved in oleanolic acid-induced heme oxygenase-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of cellular biochemistry*, 112(6), 1524–1531. <https://doi.org/10.1002/jcb.23065>

Feng, Z., Wu, C., Zhou, J., Wu, F., Li, J., Li, T., & Yin, Y. (2015). Disturbance of the intestinal microbial community by ursolic acid contributes to its function as a regulator of fat deposition. *Journal of functional foods*, 14, 456–468. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.02.015>

Flórez, A. Q., MAZA, G. B., & GAFORIO, J. J. (2017). *Potencial bioactivo del aceite de oliva virgen en función de su variedad* (Doctoral dissertation, Universidad de Jaén).

Fontanay, S., Grare, M., Mayer, J., Finance, C., & Duval, R. E. (2008). Ursolic, oleanolic and betulinic acids: antibacterial spectra and selectivity indexes. *Journal of ethnopharmacology*, 120(2), 272–276. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.001>

Foran, J. P., Jain, A. K., Casserly, I. P., Kandzari, D. E., Rocha-Singh, K. J., Witkowski, A., Katzen, B. T., Deaton, D., Balmforth, P., & Sobotka, P. A. (2015). The ROX coupler: creation of a fixed iliac arteriovenous anastomosis for the treatment of uncontrolled systemic arterial hypertension, exploiting the physical properties of the arterial vasculature. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 85(5), 880–886. <https://doi.org/10.1002/ccd.25707>

Fukumitsu, S., Villareal, M. O., Fujitsuka, T., Aida, K., & Isoda, H. (2016). Anti-inflammatory and anti-arthritic effects of pentacyclic triterpenoids maslinic acid through NF- κ B inactivation. *Molecular nutrition & food research*, 60(2), 399–409. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500465>

Gedara, S. R., & Galala, A. A. (2014). New cytotoxic spirostane saponin and biflavonoid glycoside from the leaves of *Acacia saligna* (Labill.) HL Wendl. *Natural product research*, 28(5), 324–329. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.863200>

Goulas, V., & Manganaris, G. A. (2012). Towards an efficient protocol for the determination of triterpenic acids in olive fruit: a comparative study of drying and extraction methods. *Phytochemical analysis: PCA*, 23(5), 444–449. <https://doi.org/10.1002/pca.1378>

Guinda, A., Rada, M., Delgado, T., Gutiérrez-Adánez, P., & Castellano, J. M. (2010). Pentacyclic triterpenoids from olive fruit and leaf. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(17), 9685–9691. <https://doi.org/10.1021/jf102039t>

Guinda, Á., Pérez-Camino, M. C., & Lanzón, A. (2004). Supplementation of oils with oleanolic acid from the olive leaf (*Olea europaea*). *European journal of lipid science and technology*, 106(1), 22-26. <https://doi.org-10.1002/ejlt.200300769>

Habib, L., Jraij, A., Khreich, N., Charcosset, C., & Greige-Gerges, H. (2015). Effect of erythrodiol, a natural pentacyclic triterpene from olive oil, on the lipid membrane properties. *The Journal of membrane biology*, 248(6), 1079-1087. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9821-x>

Hofmann A. F. (1999). The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Archives of internal medicine*, 159(22), 2647–2658. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2647>

Horiuchi, K., Shiota, S., Hatano, T., Yoshida, T., Kuroda, T., & Tsuchiya, T. (2007). Antimicrobial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Biological & pharmaceutical bulletin*, 30(6), 1147–1149. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1147>

Hoshi, T., Sasano, H., Kato, K., Yabuki, N., Ohara, S., Konno, R., Asaki, S., Toyota, T & Nagura, H. (1998). Immunohistochemistry of Caspase3/CPP32 in human stomach and its correlation with cell proliferation and apoptosis. *Anticancer research*, 18(6A), 4347-4353.

Huang, H. C., Huang, C. Y., Lin-Shiau, S. Y., & Lin, J. K. (2009). Ursolic acid inhibits IL-1beta or TNF-alpha-induced C6 glioma invasion through suppressing the association ZIP/p62 with PKC-zeta and downregulating the MMP-9 expression. *Molecular carcinogenesis*, 48(6), 517–531. <https://doi.org/10.1002/mc.20490>

Hung, Y. C., Yang, H. T., & Yin, M. C. (2015). Asiatic acid and maslinic acid protected heart via anti-glycative and anti-coagulatory activities in diabetic mice. *Food & function*, 6(9), 2967–2974. <https://doi.org/10.1039/c5fo00549c>

Hsia, T. C., Liu, W. H., Qiu, W. W., Luo, J., & Yin, M. C. (2014). Maslinic acid induces mitochondrial apoptosis and suppresses HIF-1 α expression in A549 lung cancer cells under normoxic and hypoxic conditions. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(12), 19892–19906. <https://doi.org/10.3390/molecules191219892>

Hsieh, H. J., Liu, C. A., Huang, B., Tseng, A. H., & Wang, D. L. (2014). Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *Journal of biomedical science*, 21(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>

Jiang, W., Huang, R. Z., Zhang, J., Guo, T., Zhang, M. T., Huang, X. C., Zhang, B., Liao, Z. X., Sun, J., & Wang, H. S. (2018). Discovery of antitumor ursolic acid long-chain diamine derivatives as potent inhibitors of NF- κ B. *Bioorganic chemistry*, 79, 265–276. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.05.005>

Jiménez-Arellanes, A., Luna-Herrera, J., Cornejo-Garrido, J., López-García, S., Castro-Mussot, M. E., Meckes-Fischer, M., Mata-Espinosa, D., Marquina, B., Torres, J., & Hernández-Pando, R. (2013). Ursolic and oleanolic acids as antimicrobial and immunomodulatory compounds for tuberculosis treatment. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 258. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-258>

Juan, M. E., Wenzel, U., Daniel, H., & Planas, J. M. (2008). Erythrodiol, a natural triterpenoid from olives, has antiproliferative and apoptotic activity in HT-29 human adenocarcinoma cells. *Molecular nutrition & food research*, 52(5), 595–599. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700300>

Klaassen, C. D., & Reisman, S. A. (2010). Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver. *Toxicology and applied pharmacology*, 244(1), 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.01.013>

- Kim, H. Y., Cho, K. W., Kang, D. G., & Lee, H. S. (2013). Oleanolic acid increases plasma ANP levels via an accentuation of cardiac ANP synthesis and secretion in rats. *European journal of pharmacology*, 710(1-3), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.04.005>
- Kim, S. H., Jin, H., Meng, R. Y., Kim, D. Y., Liu, Y. C., Chai, O. H., Park, B. H., & Kim, S. M. (2019). Activating Hippo Pathway via Rassf1 by Ursolic Acid Suppresses the Tumorigenesis of Gastric Cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4709. <https://doi.org/10.3390/ijms20194709>
- Kim, S., Lee, H., Lee, S., Yoon, Y., & Choi, K. H. (2015). Antimicrobial action of oleanolic acid on *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecium*, and *Enterococcus faecalis*. *PloS one*, 10(3), e0118800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118800>
- Kim, K. M., Kim, J., Baek, M. C., & Bae, J. S. (2020). Novel factor Xa inhibitor, maslinic acid, with antiplatelet aggregation activity. *Journal of cellular physiology*, 235(12), 9445–9456. <https://doi.org/10.1002/jcp.29749>
- Kong, L., Li, S., Liao, Q., Zhang, Y., Sun, R., Zhu, X., Zhang, Q., Wang, J., Wu, X., Fang, X., & Zhu, Y. (2013). Oleanolic acid and ursolic acid: novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity. *Antiviral research*, 98(1), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.02.003>
- Korsak, D., Popowska, M., & Markiewicz, Z. (2005). Analysis of the murein of a *Listeria monocytogenes* EGD mutant lacking functional penicillin binding protein 5 (PBP5). *Polish journal of microbiology*, 54(4), 339–342.
- Kubo, I., & Matsumoto, A. (1984). Secreted oleanolic acid on the cuticle *Olea europaea* L. (Oleaceae); a chemical barrier to fungal attack. *Experientia* 40, 937–938. <https://doi.org/10.1007/BF01946446>
- Kurek, A., Grudniak, A. M., Szwed, M., Klicka, A., Samluk, L., Wolska, K. I., ... & Popowska, M. (2010). Oleanolic acid and ursolic acid affect peptidoglycan metabolism in *Listeria monocytogenes*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 97(1), 61–68. <https://doi.org/10.1007/s10482-009-9388-6>

Lagunas Cruz, M. D. C., Valle Mendiola, A., & Soto Cruz, I. (2014). Ciclo celular: Mecanismos de regulación. *Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2).

Lai, K. C., Peng, S. F., Liu, C. C., Huang, J. Y., Kuo, J. Y., Cheng, Z. Y., Wu, R. S., Lin, C. C., Chen, J. K., & Chung, J. G. (2019). Maslinic Acid Enhances Immune Responses in Leukemic Mice Through Macrophage Phagocytosis and Natural Killer Cell Activities *In Vivo*. *In vivo (Athens, Greece)*, 33(1), 65–73. <https://doi.org/10.21873/invivo.11440>

Laszczyk M. N. (2009). Pentacyclic triterpenes of the lupane, oleanane and ursane group as tools in cancer therapy. *Planta medica*, 75(15), 1549–1560. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186102>

Li, C., Yang, Z., Zhai, C., Qiu, W., Li, D., Yi, Z., Wang, L., Tang, J., Qian, M., Luo, J., & Liu, M. (2010). Maslinic acid potentiates the anti-tumor activity of tumor necrosis factor alpha by inhibiting NF-kappaB signaling pathway. *Molecular cancer*, 9, 73. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-73>

Liao, H. H., Zhang, N., Feng, H., Zhang, N., Ma, Z. G., Yang, Z., Yuan, Y., Bian, Z. Y., & Tang, Q. Z. (2015). Oleanolic acid alleviated pressure overload-induced cardiac remodeling. *Molecular and cellular biochemistry*, 409(1-2), 145–154. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2520-1>

Li, H. F., Wang, X. A., Xiang, S. S., Hu, Y. P., Jiang, L., Shu, Y. J., Li, M. L., Wu, X. S., Zhang, F., Ye, Y. Y., Weng, H., Bao, R. F., Cao, Y., Lu, W., Dong, Q., & Liu, Y. B. (2015). Oleanolic acid induces mitochondrial-dependent apoptosis and G0/G1 phase arrest in gallbladder cancer cells. *Drug design, development and therapy*, 9, 3017–3030. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84448>

Li, X., Song, Y., Zhang, P., Zhu, H., Chen, L., Xiao, Y., & Xing, Y. (2016). Oleanolic acid inhibits cell survival and proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo through the PI3K/Akt pathway. *Tumour biology : the journal of the International*

Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 37(6), 7599–7613.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-4655-9>

Liu J. (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*, 49(2), 57–68. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)90032-2](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)90032-2)

Liu J. (2005). Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 92–94. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.024>

Liu, J., Lu, Y. F., Zhang, Y., Wu, K. C., Fan, F., & Klaassen, C. D. (2013). Oleanolic acid alters bile acid metabolism and produces cholestatic liver injury in mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 272(3), 816–824.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.08.003>

Liu, J., Lu, Y. F., Wu, Q., Xu, S. F., Shi, F. G., & Klaassen, C. D. (2019). Oleanolic acid reprograms the liver to protect against hepatotoxins, but is hepatotoxic at high doses. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(3), 427–439. <https://doi.org/10.1111/liv.13940>

Liu, J., Sun, H., Wang, X., Mu, D., Liao, H., & Zhang, L. (2007). Effects of oleanolic acid and maslinic acid on hyperlipidemia. *Drug Development Research*, 68(5), 261–266. <https://doi.org/10.1002/ddr.20187>

Liu, J., Wu, Q., Lu, Y. F., & Pi, J. (2008). New insights into generalized hepatoprotective effects of oleanolic acid: key roles of metallothionein and Nrf2 induction. *Biochemical pharmacology*, 76(7), 922–928.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.021>

Liu, W., & Wong, C. (2010). Oleanolic acid is a selective farnesoid X receptor modulator. *Phytotherapy research: PTR*, 24(3), 369–373.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2948>

Liu, Y., Lu, H., Dong, Q., Hao, X., & Qiao, L. (2020). Maslinic acid induces anticancer effects in human neuroblastoma cells mediated via apoptosis induction and caspase

activation, inhibition of cell migration and invasion and targeting MAPK/ERK signaling pathway. *AMB Express*, 10(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01035-1>

Lou-Bonafonte, J. M., Arnal, C., Navarro, M. A., & Osada, J. (2012). Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Molecular nutrition & food research*, 56(7), 1043–1057. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100668>

Lozano-Mena, G., Sánchez-González, M., Juan, M. E., & Planas, J. M. (2014). Maslinic acid, a natural phytoalexin-type triterpene from olives--a promising nutraceutical?. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(8), 11538–11559. <https://doi.org/10.3390/molecules190811538>

Lu, J., Wu, D. M., Zheng, Y. L., Hu, B., Zhang, Z. F., Ye, Q., Liu, C. M., Shan, Q., & Wang, Y. J. (2010). Ursolic acid attenuates D-galactose-induced inflammatory response in mouse prefrontal cortex through inhibiting AGEs/RAGE/NF- κ B pathway activation. *Cerebral cortex (New York, N.Y.:1991)*, 20(11), 2540–2548. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq002>

Mailler, E., Bernacchi, S., Marquet, R., Paillart, J. C., Vivet-Boudou, V., & Smyth, R. P. (2016). The life-cycle of the HIV-1 Gag–RNA complex. *Viruses*, 8(9), 248. <https://doi.org/10.3390/v8090248>

Manterola, Carlos, Asenjo-Lobos, Claudla, & Otzen, Tamara. (2014). Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 705-718. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>

Marinovic, M. A. (2008). Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas. *Medwave*, 8(06). <https://doi.org/10.5867/medwave.2008.06.502>

Marquez-Martin, A., De La Puerta, R., Fernandez-Arche, A., Ruiz-Gutierrez, V., & Yaqoob, P. (2006). Modulation of cytokine secretion by pentacyclic triterpenes from olive pomace oil in human mononuclear cells. *Cytokine*, 36(5-6), 211-217.

Martín, R., Ibeas, E., Carvalho-Tavares, J., Hernández, M., Ruiz-Gutierrez, V., & Nieto, M. L. (2009). Natural triterpenic diols promote apoptosis in astrocytoma cells through ROS-mediated mitochondrial depolarization and JNK activation. *PLoS One*, 4(6), e5975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005975>

Martín, R., Hernández, M., Córdova, C., & Nieto, M. L. (2012). Natural triterpenes modulate immune-inflammatory markers of experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis. *British journal of pharmacology*, 166(5), 1708–1723. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01869.x>

Martín, R., Miana, M., Jurado-López, R., Martínez-Martínez, E., Gómez-Hurtado, N., Delgado, C., Bartolomé, M. V., San Román, J. A., Cordova, C., Lahera, V., Nieto, M. L., & Cachafeiro, V. (2012). DIOL triterpenes block profibrotic effects of angiotensin II and protect from cardiac hypertrophy. *PloS one*, 7(7), e41545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041545>

Medina-O'Donnell, M., Rivas, F., Reyes-Zurita, F. J., Cano-Muñoz, M., Martinez, A., Lupiañez, J. A., & Parra, A. (2019). Oleanolic Acid Derivatives as Potential Inhibitors of HIV-1 Protease. *Journal of natural products*, 82(10), 2886–2896. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00649>

Mehellou, Y., & De Clercq, E. (2010). Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: where do we stand and where do we go?. *Journal of medicinal chemistry*, 53(2), 521-538. <https://doi.org/10.1021/jm900492g>

Mendes, V., Bartholomeusz, G. A., Ayres, M., Gandhi, V., & Salvador, J. (2016). Synthesis and cytotoxic activity of novel A-ring cleaved ursolic acid derivatives in human non-small cell lung cancer cells. *European journal of medicinal chemistry*, 123, 317–331. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.045>

Mlala, S., Oyediji, A. O., Gondwe, M., & Oyediji, O. O. (2019). Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(15), 2751. <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>

Nagai, N., Yagyu, S., Hata, A., Nirengi, S., Kotani, K., Moritani, T., & Sakane, N. (2019). Maslinic acid derived from olive fruit in combination with resistance training improves muscle mass and mobility functions in the elderly. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 64(3), 224–230. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.18-104>

Navin, R., & Kim, S. M. (2016). Therapeutic interventions using ursolic acid for cancer treatment. *Med. Chem*, 6, 339-344.

O. Wallach (1887) *Zur Kenntnifs der Terpene und ätherischen Oele*. Volume 238, Issue 1-2 . <https://doi.org/10.1002/jlac.18872380104>

Oguro, T., Liu, J., Klaassen, C. D., & Yoshida, T. (1998). Inhibitory effect of oleanolic acid on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced gene expression in mouse skin. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 45(1), 88–93. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2485>

Ovesná, Z., Kozics, K., & Slameňová, D. (2006). Protective effects of ursolic acid and oleanolic acid in leukemic cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 600(1-2), 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.03.008>

Oyenihi, A. B., Ayeleso, A. O., Mukwevho, E., & Masola, B. (2015). Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed research international*, 2015, 515042. <https://doi.org/10.1155/2015/515042>

Pathak, A. K., Bhutani, M., Nair, A. S., Ahn, K. S., Chakraborty, A., Kadara, H., Guha, S., Sethi, G., & Aggarwal, B. B. (2007). Ursolic acid inhibits STAT3 activation pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human multiple myeloma cells. *Molecular cancer research: MCR*, 5(9), 943–955. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0348>

Pavel, I. Z., Csuk, R., Danciu, C., Avram, S., Baderca, F., Cioca, A., Moacă, E. A., Mihali, C. V., Pinzaru, I., Muntean, D. M., & Dehelean, C. A. (2019). Assessment of the Antiangiogenic and Anti-Inflammatory Properties of a Maslinic Acid Derivative

and its Potentiation using Zinc Chloride. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2828. <https://doi.org/10.3390/ijms20112828>

Pinzón, C. E., Serrano, M. L., & Sanabria, M. C. (2009). Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud*, 7(2).

Prasad, S., Yadav, V. R., Kannappan, R., & Aggarwal, B. B. (2016). Ursolic acid, a pentacyclin triterpene, potentiates TRAIL-induced apoptosis through p53-independent up-regulation of death receptors. Evidence for the role of reactive oxygen species and JNK. *The Journal of biological chemistry*, 291(32), 16924. <https://doi.org/10.1074/jbc.A110.183699>

Pollier, J., & Goossens, A. (2012). Oleanolic acid. *Phytochemistry*, 77, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.12.022>

Prades, J., Vögler, O., Alemany, R., Gomez-Florit, M., Funari, S. S., Ruiz-Gutiérrez, V., & Barceló, F. (2011). Plant pentacyclic triterpenic acids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochimica et biophysica acta*, 1808(3), 752–760. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.12.007>

Quéré, L., Wenger, T., & Schramm, H. J. (1996). Triterpenes as potential dimerization inhibitors of HIV-1 protease. *Biochemical and biophysical research communications*, 227(2), 484–488. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1533>

Rao, J. S., Steck, P. A., Mohanam, S., Stetler-Stevenson, W. G., Liotta, L. A., & Sawaya, R. (1993). Elevated levels of M(r) 92,000 type IV collagenase in human brain tumors. *Cancer research*, 53(10 Suppl), 2208–2211.

Reisman, S. A., Aleksunes, L. M., & Klaassen, C. D. (2009). Oleanolic acid activates Nrf2 and protects from acetaminophen hepatotoxicity via Nrf2-dependent and Nrf2-independent processes. *Biochemical pharmacology*, 77(7), 1273–1282. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.12.028>

Reyes-Zurita, F. J., Rufino-Palomares, E. E., Lupiáñez, J. A., & Cascante, M. (2009). Maslinic acid, a natural triterpene from *Olea europaea* L., induces apoptosis in HT29

human colon-cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *Cancer letters*, 273(1), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.07.033>

Reyes-Zurita, FJ, Rufino-Palomares, EE, García-Salguero, L., Peragón, J., Medina, PP, Parra, A., Cascante, M., y Lupiáñez, JA (2016). El ácido maslínico, un triterpeno natural, induce un mecanismo apoptótico mediado por un receptor de muerte en células de adenocarcinoma de colon deficientes en Caco-2 p53. *PloS uno*, 11 (1), e0146178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146178>

Rodríguez-Rodríguez, R., Herrera, M. D., Perona, J. S., & Ruiz-Gutiérrez, V. (2004). Potential vasorelaxant effects of oleanolic acid and erythrodiol, two triterpenoids contained in 'orujo' olive oil, on rat aorta. *The British journal of nutrition*, 92(4), 635–642. <https://doi.org/10.1079/bjn20041231>

Rodriguez-Rodriguez, R., Perona, J. S., Herrera, M. D., & Ruiz-Gutierrez, V. (2006). Triterpenic compounds from "orujo" olive oil elicit vasorelaxation in aorta from spontaneously hypertensive rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(6), 2096–2102. <https://doi.org/10.1021/jf0528512>

Rufino-Palomares, E. E., Reyes-Zurita, F. J., García-Salguero, L., Mokhtari, K., Medina, P. P., Lupiáñez, J. A., & Peragón, J. (2013). Maslinic acid, a triterpenic anti-tumoural agent, interferes with cytoskeleton protein expression in HT29 human colon-cancer cells. *Journal of proteomics*, 83, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.02.031>

Sánchez-Quesada, C., López-Biedma, A., & Gaforio, J. J. (2015). The differential localization of a methyl group confers a different anti-breast cancer activity to two triterpenes present in olives. *Food & function*, 6(1), 249–256. <https://doi.org/10.1039/c4fo00675e>

Sánchez-Quesada, C. (2016). Estudio de las propiedades antitumorales, antioxidantes y antiinflamatorias de los principales triterpenos del Aceite de Oliva Virgen utilizando modelos experimentales celulares de mama.

Sánchez-Rodríguez E., D. Mesa, M (2018). Compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen. *Nutrición clínica en medicina.* . XII (2), 80-94. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.2.5064>

Sato, H., Genet, C., Strehle, A., Thomas, C., Lobstein, A., Wagner, A., Mioskowski, C., Auwerx, J., & Saladin, R. (2007). Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(4), 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.130>

Sanz Rosa, D. (2014). Disfunción endotelial e inflamación en la hipertensión experimental: papel de la angiotensina II.

Seo, S., Yoshimura, Y., Uomori, A., Takeda, K., Seto, H., Ebizuka, Y., Sankawa, U. (1988). *Biosynthesis of triterpenes, ursolic acid and oleanolic acid in tissue cultures of Rabdosa japonica Hara fed [5-13C2H2] mevalonolactone and [2-13C2H3] acetate* *Journal of the American Chemical Society* 110 (6), 1740-174 <https://doi.org/10.1021/ja00214a013>

Shanmugam, M. K., Dai, X., Kumar, A. P., Tan, B. K., Sethi, G., & Bishayee, A. (2013). Ursolic acid in cancer prevention and treatment: molecular targets, pharmacokinetics and clinical studies. *Biochemical pharmacology*, 85(11), 1579–1587. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.03.006>

Shaik, A. H., Rasool, S. N., Vikram Kumar Reddy, A., Abdul Kareem, M., Saayi Krushna, G., & Lakshmi Devi, K. (2012). Cardioprotective effect of HPLC standardized ethanolic extract of *Terminalia pallida* fruits against isoproterenol-induced myocardial infarction in albino rats. *Journal of ethnopharmacology*, 141(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.011>

Shih, Y. H., Chein, Y. C., Wang, J. Y., & Fu, Y. S. (2004). Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats. *Neuroscience letters*, 362(2), 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.03.011>

Shishodia, S., Majumdar, S., Banerjee, S., & Aggarwal, B. B. (2003). Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappaB activation induced by carcinogenic agents through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. *Cancer research*, 63(15), 4375–4383.

Shono, Y., Tuckett, A. Z., Liou, H. C., Doubrovina, E., Derenzini, E., Ouk, S., ... & Zakrzewski, J. L. (2016). Characterization of a c-Rel inhibitor that mediates anticancer properties in hematologic malignancies by blocking NF-κB-controlled oxidative stress responses. *Cancer research*, 76(2), 377-389. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2814>

Shyu, M. H., Kao, T. C., & Yen, G. C. (2010). Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in HuH7 human hepatocellular carcinoma cells through a mitochondrial-dependent pathway and downregulation of XIAP. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(10), 6110–6118. <https://doi.org/10.1021/jf100574j>

Siddique, H. R., & Saleem, M. (2011). Beneficial health effects of lupeol triterpene: a review of preclinical studies. *Life sciences*, 88(7-8), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.11.020>

Smith, J. A., Das, A., Ray, S. K., & Banik, N. L. (2012). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain research bulletin*, 87(1), 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.10.004>

Stiti, N., Triki, S., & Hartmann, M. A. (2007). Formation of triterpenoids throughout *Olea europaea* fruit ontogeny. *Lipids*, 42(1), 55–67. <https://doi.org/10.1007/s11745-006-3002-8>

Stiti, N., & Hartmann, M. A. (2012). Nonsterol Triterpenoids as Major Constituents of *Olea europaea*. *Journal of lipids*, 2012, 476595. <https://doi.org/10.1155/2012/476595>

Szakiel, A., Ruszkowski, D. & Janiszowska, W. (2005). Saponins in *Calendula officinalis* L. – Structure, Biosynthesis, Transport and Biological Activity. *Phytochem Rev* 4, 151–158. <https://doi.org/10.1007/s11101-005-4053-9>

Tanner, M. A., Bu, X., Steimle, J. A., & Myers, P. R. (1999). The direct release of nitric oxide by gypenosides derived from the herb *Gynostemma pentaphyllum*. *Nitric oxide*, 3(5), 359-365.

Tang, D., Tao, D., Fang, Y., Deng, C., Xu, Q. y Zhou, J. (2017). TNF-alfa promueve la invasión y la metástasis a través de la vía NF-Kappa B en el carcinoma oral de células escamosas. *Investigación básica del monitor de ciencias médicas* , 23 , 141-149. <https://doi.org/10.12659/msmbr.903910>

Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M. I., & Wang, W. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*, 139, 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001>

Teodoro, T., Zhang, L., Alexander, T., Yue, J., Vranic, M., & Volchuk, A. (2008). Oleanolic acid enhances insulin secretion in pancreatic beta-cells. *FEBS letters*, 582(9), 1375–1380. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.03.026>

Tokuda, H., Ohigashi, H., Koshimizu, K., & Ito, Y. (1986). Inhibitory effects of ursolic and oleanolic acid on skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer letters*, 33(3), 279–285. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(86\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0304-3835(86)90067-4)

Treadway, J. L., Mendys, P., & Hoover, D. J. (2001). Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on investigational drugs*, 10(3), 439–454. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.3.439>

Wang, C. Y., Lin, C. S., Hua, C. H., Jou, Y. J., Liao, C. R., Chang, Y. S., Wan, L., Huang, S. H., Hour, M. J., & Lin, C. W. (2019). *Cis*-3-*O*-*p*-hydroxycinnamoyl Ursolic Acid Induced ROS-Dependent p53-Mediated Mitochondrial Apoptosis in Oral Cancer

Cells. *Biomolecules & therapeutics*, 27(1), 54–62.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.237>

Wang, X., Bai, H., Zhang, X., Liu, J., Cao, P., Liao, N., Zhang, W., Wang, Z., & Hai, C. (2013). Inhibitory effect of oleanolic acid on hepatocellular carcinoma via ERK-p53-mediated cell cycle arrest and mitochondrial-dependent apoptosis. *Carcinogenesis*, 34(6), 1323–1330. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt058>

Wang, X., Ye, XL, Liu, R., Chen, HL, Bai, H., Liang, X., ... y Hai, CX (2010). Actividades antioxidantes del ácido oleanólico in vitro: posible papel de las quinasas Nrf2 y MAP. *Interacciones químico-biológicas*, 184 (3), 328-337. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.01.034>

Wang, Y. Y., Diao, B. Z., Zhong, L. H., Lu, B. L., Cheng, Y., Yu, L., & Zhu, L. Y. (2018). Maslinic acid protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice. *Microbial pathogenesis*, 119, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.002>

Wei, J., Liu, M., Liu, H., Wang, H., Wang, F., Zhang, Y., Han, L., & Lin, X. (2013). Oleanolic acid arrests cell cycle and induces apoptosis via ROS-mediated mitochondrial depolarization and lysosomal membrane permeabilization in human pancreatic cancer cells. *Journal of applied toxicology: JAT*, 33(8), 756–765. <https://doi.org/10.1002/jat.2725>

Wolska, KI, Grudniak, AM, Fiecek, B., Krackiewicz-Dowjat, A. & Kurek , A. (2010). Actividad antibacteriana de los ácidos oleanólico y ursólico y sus derivados. *Central European Journal of Biology*, 5, 543–553. <https://doi.org/10.2478/s11535-010-0045-x>

Woźniak, Ł., Skąpska, S. y Marszałek, K. (2015). Ácido ursólico: un triterpenoide pentacíclico con un amplio espectro de actividades farmacológicas. *Moléculas (Basilea, Suiza)*, 20 (11), 20614–20641. <https://doi.org/10.3390/molecules201119721>

Wu, P. P., Zhang, B. J., Cui, X. P., Yang, Y., Jiang, Z. Y., Zhou, Z. H., Zhong, Y. Y., Mai, Y. Y., Ouyang, Z., Chen, H. S., Zheng, J., Zhao, S. Q., & Zhang, K. (2017).

Synthesis and biological evaluation of novel ursolic acid analogues as potential α -glucosidase inhibitors. *Scientific reports*, 7, 45578. <https://doi.org/10.1038/srep45578>

Yan, S. L., Yang, H. T., Lee, H. L., & Yin, M. C. (2014). Protective effects of maslinic acid against alcohol-induced acute liver injury in mice. *Food and chemical toxicology :an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 74, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.09.018>

Yan, W., Zhang, C., Li, B., Xu, X., Liang, M., Gu, S., Chu, F., Xu, B., Ren, J., Wang, P., & Lei, H. (2016). A Series of Oleanolic Acid Derivatives as Anti-Hepatitis B Virus Agents: Design, Synthesis, and in Vitro and in Vivo Biological Evaluation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(4), 402. <https://doi.org/10.3390/molecules21040402>

Yang, G. E., Chen, B., Zhang, Z., Gong, J., Bai, H., Li, J., & Li, B. (2009). Cytotoxic activities of extracts and compounds from *Viscum coloratum* and its transformation products by *Rhodobacter sphaeroides*. *Applied biochemistry and biotechnology*, 152(3), 353-365.

Yan-Ling Liu., Chun-Yan Kong., Peng Song., Heng Zhou., Xing-Sheng Zhao., Qi-Zhu Tang (2018). Maslinic acid protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 138(2), 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.08.014>

Yang, E. J., Lee, W., Ku, S. K., Song, K. S., & Bae, J. S. (2012). Anti-inflammatory activities of oleanolic acid on HMGB1 activated HUVECs. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(5), 1288–1294. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.026>

Yang, Y., He, H. J., Chang, H., Yu, Y., Yang, M. B., He, Y., Fan, Z. C., Iyer, S. S., & Yu, P. (2018). Multivalent oleanolic acid human serum albumin conjugate as nonglycosylated neomucin for influenza virus capture and entry inhibition. *European journal of medicinal chemistry*, 143, 1723–1731. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.070>

Yap, W. H., & Lim, Y. M. (2015). Mechanistic Perspectives of Maslinic Acid in Targeting Inflammation. *Biochemistry research international*, 2015, 279356. <https://doi.org/10.1155/2015/279356>

Ye, M., Liao, Y., Wu, L., Qi, W., Choudhry, N., Liu, Y., Chen, W., Song, G. y Chen, J. (2020). Un derivado del ácido oleanólico inhibe la entrada del virus de la influenza A mediada por hemaglutinina. *Virus*, 12 (2), 225. <https://doi.org/10.3390/v120202254>

Zhang, T., Su, J., Wang, K., Zhu, T., & Li, X. (2014). Ursolic acid reduces oxidative stress to alleviate early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience letters*, 579, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.005>

Žiberna, L., Šamec, D., Mocan, A., Nabavi, S. F., Bishayee, A., Farooqi, A. A., Sureda, A., & Nabavi, S. M. (2017). Oleanolic Acid Alters Multiple Cell Signaling Pathways: Implication in Cancer Prevention and Therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 643. <https://doi.org/10.3390/ijms18030643>