



Accademia Nazionale dell'Olivo e dell'Olio
Spoleto

Collana divulgativa dell'Accademia

Volume XXVII

OLIO D'OLIVA EXTRA VERGINE E TUMORI



A cura di
Guido Morozzi e Roberto Fabiani

Realizzato nell'ambito del progetto "Ricerca ed Innovazione per l'Olivicoltura Meridionale", finanziato dal MiPAAF



Accademia Nazionale dell'Olivo e dell'Olio
Spoleto

Collana divulgativa dell'Accademia

Volume XXVII

OLIO D'OLIVA EXTRA VERGINE E TUMORI

A cura di

Guido Morozzi e Roberto Fabiani

* Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche e Sanità Pubblica

Università degli Studi di Perugia

in via del Giochetto

06126 Perugia (PG)

E-mail: morozzi@unipg.it, fabrirob@unipg.it

Realizzazione editoriale

Accademia Nazionale dell'Olivo e dell'Olio

Palazzo Ancajani - Piazza della Libertà, 12

06049 Spoleto (PG)

Tel/ Fax 0743-223603 – e-mail: andulivo@virgilio.it

Realizzato nell'ambito del progetto "Ricerca ed Innovazione per l'Olivicoltura Meridionale", finanziato dal MiPAAF

ISSN 2281-4930

Publicato online nel mese di settembre 2012

PREFAZIONE

Sono trascorsi cinquanta anni dalla fondazione dell'Accademia Nazionale dell'Olio e dell'Olio. Cinquanta anni che hanno visto alla sua guida personaggi, di cui alcuni, purtroppo, non più presenti tra noi, che attraverso i loro alti comportamenti etici, morali, politici e professionali hanno realizzato le strutture portanti dell'Accademia e dato lustro alle attività svolte.

L'attuale Consiglio Accademico, per celebrare questo importante traguardo, ha deciso, in linea anche con gli obiettivi del "Progetto Network", di realizzare una Collana dell'Accademia, sottoforma di opuscoli, riguardante tutta la filiera produttiva e commerciale dell'olio extravergine di oliva. Sono state individuate numerose tematiche, affrontate alla luce dei più recenti aggiornamenti scientifici e tecnici sia per minimizzare i costi produttivi, sia per ottimizzare la qualità e la sua valorizzazione sui mercati.

In questa direzione notevole enfasi è stata data ai nuovi modelli d'impianto, alle tecniche colturali, alle prospettive della genomica, alle tecnologie di trasformazione, alla valorizzazione dei sottoprodotti, agli aspetti di medicina preventiva e salutistica, alla gestione economica aziendale ed alle strategie di marketing. Nella scrittura degli opuscoli si è cercato di utilizzare una forma divulgativa, ma al tempo stesso rigorosa nei termini scientifici utilizzati.

In ogni opuscolo sono fornite tutte le indicazioni necessarie per contattare, per eventuali approfondimenti, gli Autori.

GianFrancesco MONTEDORO
Presidente Accademia Nazionale
dell'Olio e dell'Olio

OLIO D'OLIVA EXTRA VERGINE E TUMORI

Indice

	Pagina
Abstract	2
1. Introduzione	3
2. Aspetti epidemiologici	3
3. Studi su sistemi cellulari	6
4. Conclusioni	8
Bibliografia essenziale	8

EXTRA VIRGIN OLIVE OIL AND CARCINOGENESIS

Abstract

There is a historical tradition concerning the beneficial effects of olive oil for the Human Health. Recent epidemiological and experimental studies, these last carried out both in cellular systems and /or in animal model also employing molecular biology techniques, seem, in same extent, to confirm the healthy properties of olive oil components. The polyphenols as single component or as whole extract from olive oil seem to have a pivotal role in the chemoprevention against the carcinogenesis and the chronic inflammatory diseases. Moreover recent genomic studies indicate the ability of olive oil polyphenols to modulate the expression of a number of important genes related to carcinogenesis multistage process.

OLIO D'OLIVA EXTRA VERGINE

E TUMORI

1. Introduzione

All'olio di oliva oltre alle proprietà nutrizionali e organolettiche sono state attribuite fino dall'antichità anche proprietà terapeutiche così vaste da farlo quasi ritenere la panacea universale. Sono state attribuite infatti proprietà "fortificanti" per l'organismo (da intendersi forse come un potenziamento del sistema immunitario?) così da renderlo largamente utilizzato per fornire resistenza allo sforzo fisico ed al dolore. Il suo utilizzo come unguento è stato largamente praticato non solo per rendere più elastica e brillante la cute, ma anche per la cura di patologie dermatologiche quali la scabbia e la psoriasi.

Attraverso diverse modalità di applicazione è stato ritenuto un rimedio nei riguardi di gravi malattie infettive quali il tifo e addirittura il tetano. Ha trovato applicazioni anche per l'attenuazione del dolore di tipo odontalgico, nelle cefalee e nei dolori intestinali, come cicatrizzante di ulcere, in campo oftalmico e nelle affezioni del naso e dell'orecchio.

Oltre ai trattamenti topici ed alle somministrazioni per via orale sopra riportati ed i cui effetti benefici sono da riferire in parte alle sue proprietà anti infiammatorie, sono stati considerati anche trattamenti più invasivi e complessi quali l'inoculazione diretta nel polmone per il trattamento dell'empima conseguente alla polmonite o l'uso in enteroclistmi per lo svuotamento intestinale. Ulteriori applicazioni come vermifugo, espettorante ed emetico nonché in campo ginecologico emergono dall'analisi storica delle applicazioni terapeutiche dell'olio di oliva.

Oggi lo studio delle proprietà salutistiche dell'olio di oliva ha avuto un notevole impulso, da un lato poiché le moderne tecniche analitiche hanno permesso di acquisire conoscenze

approfondite sulla sua composizione chimica, non solo relativamente ai costituenti principali, ma anche ai componenti minori (così definiti in base alla loro bassa concentrazione rispetto a quella dei componenti principali e non certo in base alle loro importanti proprietà biologiche) e dall'altro poiché le recenti tecniche di biologia molecolare sono in grado di evidenziare caratteristiche biologiche di estremo interesse. L'utilizzo di quest'ultime tecniche ha permesso di condurre ricerche sia *in vitro* che *in vivo* le quali sembrano fornire il supporto biologico alle osservazioni derivanti da studi epidemiologici, i quali mettono in evidenza proprietà importanti per la salute sia di diete che contemplino un largo uso di olio di oliva, come la dieta mediterranea, sia dell'olio di oliva di per se.

2. Aspetti epidemiologici

Un classico studio epidemiologico condotto da Trichopoulou nel 2000, riguardante l'incidenza dei tumori in diverse sedi in differenti aree geografiche, ha messo in evidenza che nell'area mediterranea l'incidenza dei tumori del colon, della mammella, del pancreas e della prostata era molto inferiore rispetto a quella di paesi delle altre aree considerate (paesi dell'Area Scandinava, del Regno Unito e degli Stati Uniti) (Tabella 1). Naturalmente la correlazione con il tipo di dieta, e tanto meno con uno dei suoi costituenti, non è certo immediata ma è comunque una indicazione importante che suggerisce che la dieta è un fattore da considerare attentamente anche alla luce del fatto che alcuni tumori ed in particolare quelli del grosso intestino e della mammella, sembrano riconoscere come importante fattore di rischio l'assunzione elevata di grassi di origine animale.

Tabella 1. Incidenza di tumori di alcune sedi in diverse aree geografiche.

Area Geografica	Stomaco		Colon		Mammella	Pancreas		Prostata
	M	F	M	F	F	M	F	M
Mediterranea	19	8	18	14	43	6	4	17
Scandinava	14	7	22	18	64	8	6	48
Regno Unito	16	6	34	22	70	8	6	30
Stati Uniti	8	3	37	26	90	8	6	100

Considerato che nella dieta mediterranea la frazione più rilevante dei grassi è assunta con l'olio di oliva, sono stati condotti numerosi studi epidemiologici di tipo analitico caso-controllo mirati alla individuazione dei possibili effetti protettivi dell'olio di oliva nei riguardi della patologia tumorale. Tali studi, condotti principalmente ma non solo nei paesi maggiori produttori di olio (Spagna, Italia e Grecia), hanno evidenziato una correlazione inversa, talora di livello elevato, tra consumo di olio e mortalità e morbosità per tumori di diverse sedi ed in particolare della mammella, del colon e della prostata. Infatti, come riportato nella Tabella 2, i valori del rapporto di Odd (OR) sono, tranne in due casi, sempre minori di 1 il che significa che l'olio di oliva sembra esercitare un effetto protettivo nei riguardi della patologia tumorale. In alcuni lavori sembra evidenziarsi un effetto dose-risposta, cioè all'aumentare della quantità di olio d'oliva assunta diminuisce parallelamente il valore dell'OR e quindi aumenta il livello di protezione.

Malgrado le evidenze epidemiologiche sopra mostrate siano di grado elevato, tuttavia vanno considerati sempre i fattori di incertezza che contraddistinguono lo studio epidemiologico ed in particolare lo studio caso-controllo di tipo retrospettivo. Va però osservato che anche studi

sia di tipo prospettico che di intervento sembrano giungere a conclusioni simili a quelle sopra riportate. In un studio prospettico al quale parteciparono 2000 donne si era evidenziato infatti che il consumo di olio di oliva era correlato inversamente con un marcatore di tumore alla mammella. In uno studio di durata decennale condotto su pazienti con tumore alla laringe si era osservata una sopravvivenza molto maggiore in coloro che consumavano elevate quantità di olio di oliva ed ancora in un altro studio condotto su un campione di 8948 soggetti di sesso femminile è stata evidenziata una diminuzione del 35% nell'incidenza di tumori alla mammella in coloro che assumevano una più elevata quantità di olio e di vegetali. Anche studi di epidemiologia molecolare sembrano confermare il ruolo protettivo dell'olio di oliva almeno nella fase di iniziazione del processo di cancerogenesi come dimostrato ad esempio dalla riduzione associata al consumo di olio di oliva e all'assunzione stimata di acido oleico del numero di addotti al DNA da parte di sostanze cancerogene. E' appena il caso di osservare che la formazione di addotti al DNA (legame tra il DNA ed una sostanza xenobiotica di origine ambientale o alimentare) è una fase precoce che può iniziare il processo di cancerogenesi.

Tabella 2. Studi epidemiologici CASO-CONTROLLO relativi agli effetti protettivi dell'olio di oliva nei riguardi dei tumori in diverse sedi.

Autore	Anno	Paese	Sede	Casi	Controlli	OR
Buiatti et al.	1989	Italia	Stomaco	1016	1159	<1
Martin Moreno et al.	1994	Spagna	Mammella	762	988	0,60
Tricopoulou et al.	1995	Grecia	Mammella	820	1548	0,75
La Vecchia et al.	1995	Italia	Mammella	2564	2588	0,87
Tzonou et al.	1996	Grecia	Endometrio	145	298	0,74
La Vecchia et al.	1997	Italia	Pancreas	362	1502	0,60
Braga et al.	1998	Italia	Colon-Retto	1225 728	4154	0,81 -0,88
Morales et al.	1998	Spagna	Mammella	65	78	0,50
Soler et al.	1998	Italia	Pancreas	362	1552	0,58
Tzonou et al.	1999	Grecia	Prostata	320	246	1
Franceschi et al.	1999	Italia	Cavità orale	598	1491	0.50
Franceschi et al.	1999	Italia	Colon retto	1953	4454	1
Bosetti et al.	2000	Italia	Esofago	304	743	0.40
Norrish et al.	2000	Nuova Zelanda	Prostata	317	480	0,50
Petridou et al.	2002	Grecia	Cavità orale	106	106	0,85
Bosetti et al.	2002	Italia-Svizzera	Laringe	527	1297	0,40
Bosetti et al.	2002	Italia	Ovaio	1030	2411	0,60
Gallus et al.	2003	Italia-Svizzera	Laringe	68	340	0,30
Fortes et al.	2003	Italia	Polmone	342	292	0,67
Hodge et al.	2004	Australia	Prostata	858	905	0,80
Roullier et al.	2005	Francia	Piccoli adenomi del colon	154	426	0,4
Garcia-Segovia	2006	Gran Canaria	Mammella	291	464	0,27
Bosetti et al.	2009	Italia	Oro-faringe	10000	17000	0.7-0.4*
Bosetti et al.	2009	Italia	Esofago	10000	17000	0.3
Bosetti et al.	2009	Italia	Laringe	10000	17000	0,8-0,4*
Brinkman et.al.	2011	Belgio	Prostata	200	386	0,62- 0,47*

*L'intervallo di OR riportato dipende dalla quantità di olio assunta giornalmente.

Dato per acquisito, sia pure con le riserve citate, il ruolo protettivo dell'olio di oliva, il passo successivo consistente nell'individuare quali siano le componenti che possono avere un ruolo prioritario, o quantomeno importante, nel determinare gli effetti nei riguardi della cancerogenesi anche se a tale effetto possono concorrere più componenti che trovano il loro equilibrio ottimale nell'alimento agendo in maniera additiva o sinergica o favorendo l'assorbimento di composti biologicamente attivi. Da questo punto di vista assume particolare

importanza uno studio multicentrico condotto in diversi paesi Europei volto ad individuare l'esistenza di una eventuale correlazione inversa tra la % di acido oleico nella massa grassa di soggetti di sesso femminile e tumori della mammella. Mentre nei paesi del Nord Europa non venne trovata alcuna correlazione significativa, si trovò una correlazione inversa di elevato livello tra concentrazione di acido oleico nella massa grassa e incidenza di tumori in Spagna là dove l'acido oleico è associato essenzialmente al consumo di olio. Ciò ha portato

ad ipotizzare il ruolo di altri componenti dell'olio responsabili dell'effetto riscontrato.

In alcuni dei lavori citati nella Tabella 2, l'effetto protettivo è riferito alla sostituzione nella dieta di grassi saturi o dei carboidrati complessi con i grassi insaturi dell'olio di oliva. Va sottolineato che i lipidi dell'olio di oliva sembrano indurre l'espressione, sia a livello di mRNA che di proteina, di geni correlati con il differenziamento e possono rappresentare il meccanismo attraverso il quale diete ad elevato contenuto di olio di oliva esercitano un effetto modulatore nei riguardi della cancerogenesi. In alcuni studi è stato evidenziato infatti come l'acido oleico sia in grado di modulare negativamente alcuni oncogeni legati alla cancerogenesi ed, in particolare, l'oncogene HER2 la cui over-espressione è implicata nei tumori della mammella come risulta da studi sul modello animale e da studi epidemiologici. Recentemente si è osservato che anche l'oleuropeina aglicone sembra in grado di inibire l'attivazione del proto oncogene HER2.

Quanto ora riportato in aggiunta ai risultati dello studio epidemiologico multicentrico introducono il discorso su altri costituenti dell'olio ai quali recentemente è stata rivolta l'attenzione e che vengono definiti come una componente minore, nel significato precedentemente citato. Si tratta della frazione polifenolica, i cui componenti sono stati identificati e la cui concentrazione è ampiamente variabile a seconda delle cultivar da cui l'olio proviene. Sono costituenti importanti di questa frazione gli acidi fenolici, gli alcoli fenolici, i flavonoidi, i secoiridoidi ed i lignani.

3. Studi su sistemi cellulari

L'attività biologica di tali composti, ampiamente studiata *in vitro*, sembra davvero di notevole importanza in quanto essi svolgono la loro azione in tutti gli stadi del processo di cancerogenesi. E' infatti dimostrata la loro capacità di intervenire nella fase di iniziazione inibendo, anche a basse concentrazioni, il danno ossidativo al DNA causato dalle specie reattive dell'ossigeno, i così

detti ROS, prodotti fisiologicamente dal nostro organismo in condizioni di stress. Anche nelle fasi successive del processo multistadio della cancerogenesi i fenoli dell'olio di oliva sembrano esercitare effetti altamente positivi inibendo la proliferazione e inducendo il fenomeno della apoptosi, o morte cellulare programmata, di cellule tumorali in % molto elevata (circa il 90%), mentre l'effetto su cellule normali, quali i linfociti raggiunge % molto più basse. E' importante sottolineare che in uno studio da noi condotto su una linea derivata da una leucemia promielocitica umana, si è osservato che le cellule che non andavano incontro ad apoptosi tendevano a differenziarsi a granulociti. L'importanza di tale comportamento, ove confermato anche su altre linee cellulari, è di tutta evidenza. A questo proposito è da sottolineare che le cellule tumorali sono cellule indifferenziate e soggette ad una proliferazione molto attiva ed incontrollata.

Le osservazioni ora riportate hanno trovato un supporto nell'analisi dei processi a livello molecolare. E' stato infatti dimostrato che l'arresto del ciclo cellulare nella sua fase iniziale (G0/G1) è legato alla ridotta espressione di alcune proteine fondamentali per l'avanzamento del ciclo ed, in particolare, per il passaggio delle cellule tumorali dalla fase iniziale alla fase di proliferazione attiva. Si tratta delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK). Si è osservata inoltre una up-regolazione di 2 proteine (p21 e p27) inibitrici delle CDK che come conseguenza porta ad una ridotta fosforilazione di altre importanti proteine quali quella del retino-blastoma (Rb) le quali in presenza di polifenoli dell'olio si ritrovano in una forma ipo-fosforilata in diversi siti aminoacidici. Lo stato di fosforilazione di Rb controlla l'attività della proteina codificata dal gene E2F la quale è un importante fattore di trascrizione che guida la transizione dalla fase di riposo delle cellule alla fase di proliferazione attiva. Tutti questi aspetti: l'inibizione delle CDK, l'aumentata espressione delle proteine inibitrici delle CDK e la ridotta fosforilazione di Rb e le sue conseguenze

forniscono altrettante spiegazioni a livello molecolare del blocco della proliferazione delle cellule tumorali indotta dai fenoli dell'olio.

Un ulteriore e importante caratteristica dei polifenoli da considerare è quella relativa alla attività anti-infiammatoria. I fenomeni infiammatori cronici, come ormai ampiamente dimostrato, sono altamente predisponenti allo sviluppo di tumori agendo da induttori di tutti gli stadi della cancerogenesi compresi: il danno al DNA, la mancanza di regolazione nella proliferazione cellulare e la insensibilità ai segnali antiproliferazione, la resistenza all'apoptosi, il potenziamento dell'angiogenesi e l'invasione dei tessuti.

Recenti ricerche hanno dimostrato che i fenoli, ed in particolare l'idrossitirosole sono in grado di ridurre fortemente sia a livello di messaggero che di proteina, l'espressione della ciclo ossigenasi 2 (COX2), un enzima inducibile coinvolto nella mediazione dei processi infiammatori attraverso la produzione del suo principale metabolita la Prostaglandina E2 (PGE2). E' appena il caso di accennare al fatto che molti farmaci anti-infiammatori hanno come meccanismo di azione l'inibizione della COX2. Per quanto sopra riportato risulta evidente che la ridotta espressione di tale enzima provoca una forte riduzione della produzione della PGE2, coinvolta nei fenomeni infiammatori come è risultato da esperimenti condotti su monociti isolati dal sangue periferico di soggetti sani esposti per 24 h a sostanze in grado di evocare forti fenomeni infiammatori. Anche la produzione di ROS, in particolare dell'anione radicale superossido, responsabili del danno ossidativo al DNA, risulta ridotta dai fenoli dell'olio in maniera più o meno marcata a seconda del composto considerato. Anche in questo caso l'idrossitirosole sembra essere il composto più attivo.

Un aspetto che va considerato, e che a tutt'oggi non è ancora chiarito in modo definitivo, malgrado siano stati condotti diversi studi è quello relativo alla biodisponibilità dei fenoli. La

conoscenza del loro destino metabolico dopo l'ingestione è fondamentale per chiarire i meccanismi alla base della loro attività nell'organismo. Il problema è quello di chiarire se le concentrazioni plasmatiche e/o quelle raggiungibili in altri distretti dell'organismo siano tali da essere confrontabili con quelle generalmente utilizzate negli esperimenti *in vitro*. Pur se in alcuni studi vengono riportati livelli plasmatici di fenoli confrontabili a quelli utilizzati in studi *in vitro* su sistemi cellulari, va tuttavia ricordato che studi recenti sembrano dimostrare che i livelli plasmatici ottenibili dopo assunzione di olio di oliva contenete quantità variabili di fenoli siano molto inferiori.

Il problema può trovare una soluzione considerando i risultati di esperimenti sul modello animale. Malgrado i risultati ottenuti in diversi studi di cancerogenesi sugli animali non siano sempre concordanti, si può ragionevolmente affermare che anche da questi tipi di studi sembra emergere il ruolo protettivo dell'olio di oliva e/o di suoi componenti (acidi grassi insaturi e fenoli) nei riguardi della cancerogenesi indotta da noti cancerogeni. In particolare i composti sopra citati sembrano esercitare gli effetti anti cancerogeni inducendo modificazioni nell'espressioni di geni responsabili della proliferazione cellulare, dell'induzione dell'apoptosi e del differenziamento, confermando anche nel modello animale quanto riscontrato negli esperimenti *in vitro*. A conferma di quanto appena detto e del ruolo dei processi infiammatori nella cancerogenesi, esperimenti condotti su ratti hanno evidenziato come l'olio di oliva sia in grado di prevenire la cancerogenesi colica modulando la sintesi locale della prostaglandina 2 (PGE 2), molecola mediatrice dei processi infiammatori, come precedentemente riportato, a proposito degli studi *in vitro*. E' stato dimostrato inoltre che l'idrossitirosole esercita *in vivo* una azione antitumorale attraverso l'attività antiinfiammatoria ed antiangiogenica (inibizione della vascolarizzazione della massa tumorale)

come risultato della down regolazione di alcuni geni implicati nei processi ora descritti.

4. Conclusioni

A conclusione ed in estrema sintesi si può affermare, come riportato nel “Sommario della seconda conferenza sull’olio di oliva e salute” tenutasi nel 2008 a Jaen e Cordoba, che l’olio di oliva esercita la sua azione chemio preventiva nei riguardi della cancerogenesi attraverso:

- Le proprietà anti ossidanti;
- Gli effetti antiinfiammatori e immunomodulatori;
- La modulazione dell’espressione di geni coinvolti nella proliferazione, nel differenziamento e nell’angiogenesi;
- Le modificazioni delle vie di trasduzione del segnale nelle cellule tumorali.

Bibliografia essenziale

- Trichopoulou A., Lagiou P., Kuper H., Trichopoulos D. (2000). *Cancer and Mediterranean dietary traditions*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 9(9):869-73.
- López-Miranda J., Pérez-Jiménez F., Ros E., De Caterina R., Badimón L., Covas M.I., Escrich E., Ordovás J.M., Soriguer F., Abiá R., de la Lastra C.A., Battino M., Corella D., Chamorro-Quirós J., Delgado-Lista J., Giugliano D., Esposito K., Estruch R., Fernandez-Real J.M., Gaforio J.J., La Vecchia C., Lairon D., López-Segura F., Mata P., Menéndez J.A., Muriana F.J., Osada J., Panagiotakos D.B., Paniagua J.A., Pérez-Martínez P., Perona J., Peinado M.A., Pineda-Priego M., Poulsen H.E., Quiles J.L., Ramírez-Tortosa M.C., Ruano J., Serra-Majem L., Solá R., Solanas M., Solfrizzi V., de la Torre-Fornell R., Trichopoulou A., Uceda M., Villalba-Montoro J.M., Villar-Ortiz J.R., Visioli F., Yiannakouris N. (2010). *Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (2008)*. *Nut. Metab. Cardiovasc. Dis.*; 20:284–94.
- Fabiani R.¹; De Bartolomeo A.¹; Rosignoli P.¹; Servili M.²; Montedoro GF.²; Morozzi G.¹ (2002). *Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis*. *European Journal of Cancer Prevention*. 11(4): 351-358.
- Fabiani R.^{3,*}, Rosignoli P.³, De Bartolomeo A.³, Fuccelli R.³, Servili M.⁴, Montedoro GF.⁴ and Morozzi G.³ (2008). *Oxidative DNA Damage Is Prevented by Extracts of Olive Oil, Hydroxytyrosol, and Other Olive Phenolic Compounds in Human Blood Mononuclear Cells and HL60 Cells^{1,2}*. *The Journal of Nutrition Biochemical, Molecular, and Genetic Mechanisms*. 138: 1411-1416.
- Goya L., Mateos R., Bravo L. (2007). *Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells: protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide*. *Eur J Nutr.*;46:70 – 8.
- Fabiani R., Morozzi G. (2010). *Anti-carcinogenic properties of olive oil phenols: effects on proliferation, apoptosis and differentiation*. Pubblicato su “Olives and olive oil in health and disease prevention”, edito da Victor R. Preedy and Ronald Ross Watson – Elsevier.
- Menendez J.A., Vazquez-Martin A., Garcia Vilalba R., Carrasco Pancorbo A, Oliveras- Ferraros C, Fernandez-Gutierrez A., Segura- Carretero A. (2008). *Anti-HER2(erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO)*. *BMC Cancer* 8:377-399.
- Kostantinidou V., Khimenets O., Fito M., De la Torre R., Anglada R., Dopazo A., Covas M.I. (2009). *Characterization Of Human Gene Expression Changes after Olive Oil Ingestion: an Exploratory Approach*. *Folia Biologica* 55:85-91.