



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE DE

ILMA. SRA. DRA. DÑA. ESTRELLA NÚÑEZ DELICADO

CONFERENCIA DE RECEPCIÓN

“LA ENCAPSULACIÓN MOLECULAR COMO
HERRAMIENTA PARA MODIFICAR LAS
PROPIEDADES DE COMPUESTOS BIOACTIVOS”

DISCURSO DE PRESENTCIÓN

ILIMO. SR. DR. D. TOMÁS VICENTE VERA

MURCIA 7 DE MAYO DE 2014





DISCURSOS

SESIÓN EXTRAORDINARIA DE RECEPCIÓN
CELEBRADA EL DÍA 7 DE MAYO DE 2014

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE MURCIA

CONFERENCIA DE RECEPCIÓN

ILIMA. SRA. DRA. DÑA. ESTRELLA NÚÑEZ
DELICADO

“LA ENCAPSULACIÓN MOLECULAR COMO
HERRAMIENTA PARA MODIFICAR LAS
PROPIEDADES DE COMPUESTOS
BIOACTIVOS”

DISCURSO PRESENTACIÓN

ILIM. SR. DR. D. TOMÁS VICENTE VERA

SESIÓN EXTRAORDINARIA DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

Dña. ESTRELLA NUÑEZ DELICADO

**DISCURSO DE PRESENTACIÓN
ILMO. SR. D. TOMÁS VICENTE
VERA**

**Académico de Número y Tesorero de esta
Institución.**

Se traslada a Murcia con 18 años, para iniciar sus estudios universitarios de biología, muy pronto mimetizó con nuestras costumbres, olores, sabores y colores, sintiendo a nuestra región como suya, y a la recíproca, pues pronto la acogimos como nuestra por su talento y simpatía.

A su llegada a la ciudad, una de las primeras personas que conoce es a su marido el Dr. Manuel

Manjón, excelente médico y músico y una de las mejores personas que conozco. Fruto de esta unión son sus dos hijas María y Estrella, ellas son su ilusión y representan el futuro.

Considero justo hacer público un resumen de su CV. Es un curriculum que refleja un proyecto de vida, metódico y bien planificado, y que con tenacidad ha ido consiguiendo sus objetivos, ampliando constantemente sus conocimientos; de él podemos destacar, además, su decisiva vocación docente, así como su entrega a las tareas con responsabilidad y organizativas en el ámbito universitario.

Por estas razones, su ingreso en la Real Academia de Medicina de Murcia añade además motivos de peso para reivindicar el justo papel de la mujer en la Sociedad científica actual. Por lo tanto, su ingreso en esta Real Academia es pertinente y adecuado. Quizás se me puede argüir que estas reflexiones no son imparciales, reconozco que están impregnadas por el profundo afecto que profeso a la Dra. Núñez, pero también convendrán conmigo que están basadas en los datos objetivos de su carrera profesional, accesible a cualquier observador y que han sido evaluados previamente por esta Academia.

Su formación académica la inicia en la Universidad de Murcia en la que estudió la Licenciatura en Biología con las máximas calificaciones, alcanzando en solo 5 años el grado de doctora obteniendo “premio extraordinario de Doctorado”.

Si analizamos su vertiente docente, observamos el progresivo ascenso en su magistral carrera, habiendo pasado por todos los escalafones de profesorado y obteniendo la evaluación positiva de la ANECA en todas las categorías docentes: Ayudante Doctor, Contratado Doctor y Profesor de Universidad Privada en Enero de 2004, posteriormente Titular de Universidad en Febrero de 2010 y Catedrático de Universidad en Febrero de 2013. Siendo actualmente Catedrática de Bioquímica de la Universidad Católica San Antonio de Murcia e impartiendo su docencia en el Grado en Medicina de dicha Universidad.

Ha dirigido varias Tesis doctorales. Siendo una docente muy activa, impartiendo su sapiencia en diversas licenciaturas y grados relacionados con su especialidad, así como en postgrado.

Esta joven mujer de ciencia, profundamente creativa, innovadora y descubridora, ha hecho aportaciones transcendentales en el ámbito de su labor investigadora, en una línea claramente definida en el estudio de la purificación y caracterización de enzimas, encapsulación de compuestos bioactivos y biotecnológicos.

Fruto de esta gran preparación académica, de su carácter dinamizador, y de su capacidad para formar grupos de trabajo, aunado a su profunda reflexión y conocimiento del método científico, le ha supuesto:

- Participar en más de 25 proyectos de investigación, siendo la investigadora

principal en 15 de ellos y liderando actualmente un proyecto europeo.

- Publicar más de 50 artículos originales en revistas internacionales de gran impacto científico, siendo citada reiteradamente como investigadora, con un índice H muy elevado y de un gran impacto científico. Por cierto, ha colaborado en algunos de los más recientes, con uno de los académicos correspondientes de esta Institución, de gran prestigio y valía, el Dr. Julián Castillo.
- Ha contribuido con más de 100 comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales

Es una firme y sólida realidad como investigadora, pero al mismo tiempo es una promesa, pues la ciencia se crea, pero nunca esta creada. Sigue luchando por conseguir objetivos que generen un futuro esperanzador.

En el apartado de gestión, ha ocupado cargos de distintas responsabilidades en la Universidad Católica San Antonio de Murcia, siendo desde el año 2010 hasta la actualidad Vicerrectora de Investigación de dicha Institución. En el año 2013, es nombrada Directora de la Escuela Internacional de doctorado de la UCAM, entre otras actividades de gran relevancia

dentro del marco de la excelencia universitaria.

La Dra. Núñez, también ha canalizado sus esfuerzos en estrechar lazos de unión y colaboración entre la Universidad Católica San Antonio y la Universidad de Murcia; en este sentido es de destacar, que presidió con gran éxito, junto con la Dra. María Jesús Periago (Catedrática de la Universidad de Murcia), el V Congreso Nacional de Ciencia y Tecnología de los Alimentos celebrado en Murcia en el año 2009.

Pero uno de los aspectos que más destacan en la nueva Académica es su gran categoría humana, su disponibilidad permanente al trabajo; su capacidad de entrega y liderazgo, es una emprendedora infatigable, siempre con buen talante en los momentos difíciles; dentro de su aparente fragilidad armónica, es sin duda una persona de gran fortaleza física e intelectual, donde de forma impecable ha realizado el trabajo y ha tenido el tesón necesario en la consecución de los objetivos. Estarán ustedes de acuerdo que sumando sus logros, en ella confluye esfuerzo, tesón y talento.

Parafraseando a Payot:

.....Toda obra grande, en arte o en ciencia, es el resultado de una gran pasión al servicio de una gran idea”.....

Muchas felicidades a tu grupo investigador,
a tus compañeros de Universidad, y muy
especialmente a tu familia.

Te conmino a que colabores mucho con la
Academia, que hoy te recibe con todos los
honores.

He dicho

Edita:



Depósito legal:

CONFERENCIA DE RECEPCIÓN POR LA

Ilma. Sra. Dra. Dña. Estrella Núñez Delicado

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de
Medicina y Cirugía de Murcia
Ilma. Secretaria General de la Real Academia de
Medicina y Cirugía de Murcia
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos
Excmas. e Ilmas. Autoridades
Familiares y amigos

Todas las personas tienen su historia, quien les habla también y sin duda, una historia que se configura tal y como es, gracias a todos aquellos compañeros de viaje con los que he recorrido el camino de mi vida.

Esta tarde se mezclan en mi interior sentimientos de profunda emoción, satisfacción y, sobre todo, agradecimiento hacia quienes han hecho posible que hoy tenga la oportunidad de dirigirme a todos ustedes para ser recibida en tan prestigiosa institución bicentenaria.

Desde el momento en que recibí la noticia de mi admisión en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, fui consciente de la dificultad de encontrar las palabras adecuadas para expresar los sentimientos, las emociones y las ideas que quería poner de manifiesto en este discurso. Sin embargo, al contrario de lo que pensaba y pese a lo solemne de la ocasión, no necesité esforzarme demasiado para empezar a confeccionarlo. Y es que al alcance de la mano y ahora de la voz, la

palabra “gracias”, es la que mejor resume lo que antes que nada les quiero transmitir:

- En primer lugar, gracias a los miembros de esta Academia por acogerme hoy en tan prestigiosa Institución. Y de manera muy especial a los Drs. D. Tomás Vicente Vera, D. Manuel Clavel Sainz-Nolla y Dña. Trinidad Herrero Ezquerro, quienes me propusieron para pertenecer a esta Institución, no siendo merecedora, a mi juicio, de tan distinguida consideración.
- En segundo lugar, gracias a todos ustedes por acompañarme en este solemne acto que, sin duda, es para mí tan importante como emotivo.

Como la vida de un investigador está unida covalentemente al desarrollo, lectura e interpretación de trabajos científicos, me he permitido organizar este discurso como uno de ellos. De tal manera que dividiré mi intervención en introducción, materiales y métodos, resultados y discusión, y conclusión. Y espero, con esta estructura, poder demostrar que la ciencia de la vida está marcada por lo que somos, con quien lo compartimos y, por supuesto, lo que podemos aportar para mejorar el mundo que nos rodea.

INTRODUCCIÓN

“Todos los lugares tienen su historia, esta Villa también, y en ella una persona caritativa y humilde en la cual Bonete tiene su maestra, ...”. Así empezaba el relato sobre mi pueblo, Bonete, que con 12 años me llevó a conseguir un premio literario de la provincia de Albacete. En este momento, imaginaba que mi futuro profesional, posiblemente, se desarrollaría fuera de allí, pero no que, finalmente, estaría ligado a la enseñanza tal y como describía en aquella composición para la que fuera la maestra de mi madre.

Soy la menor de dos hermanos que crecimos con los principios del esfuerzo y el respeto por los demás como valores ineludibles en nuestra educación, y eso marcaría tanto nuestro desarrollo personal como profesional.

Con 18 años salí de Bonete y vine a Murcia para estudiar Biología. Llegué aquí en Septiembre del 87 y descubrí una ciudad cálida y agradable que me ofrecía un sin fin de posibilidades hasta entonces desconocidas para mí. Durante los 5 años que fui estudiante universitaria tuve experiencias inolvidables, algunas de las cuales han marcado mi vida. Sin duda, merece la pena comentar que en aquella época conocí a un grupo de tunos de Medicina de Murcia, entre los que se encuentra mi marido, Manolo, que me deslumbraron, cautivaron

y mostraron una parte de la vida universitaria, que de otra manera jamás hubiera conocido. Años después nos casamos y nacieron nuestras dos hijas, María y Estrella, que sin duda son el motor de nuestra vida.

Corría el 1992, año en que Barcelona era ciudad olímpica, cuando me licencié en la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia, única Universidad de la Región en aquella época. Por aquel entonces, ya empezaba a decantarme por todo lo referente al ámbito de la Bioquímica, y no me atraía nada lo relacionado con la Biología de “bota”, sector, no obstante, en el que cuento con grandes amigos. En ese momento, tenía que decidir: si volver a mi pueblo, opción que no me atraía mucho, tras cinco años de vida universitaria; o buscarme la vida en esta ciudad llena de bullicio, que tantos buenos ratos me había proporcionado durante mi etapa de estudiante. Por supuesto, elegí la segunda opción y éste fue el punto inicial de mi carrera investigadora que describiré seguidamente.

Como punto final de la introducción, y tal y como se suele hacer en todo trabajo científico, diré que el objetivo de este trabajo, el de mi vida personal y profesional, ha sido contribuir al desarrollo de la ciencia, y mi sueño, como el de todo científico, que mis trabajos sirvan para que la investigación redunde, finalmente, en beneficio para la sociedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado, lejos de materializar todo lo que voy a describir a continuación, mi intención es incluir todo aquello imprescindible para llegar al punto del camino en el que hoy me encuentro. Y que, como en todo trabajo científico, sólo la persona que lo ha realizado es capaz de plasmar de forma inteligible, y con el detalle preciso, para que el receptor entienda los resultados derivados de dicha investigación.

Me siento una persona muy afortunada, ya que la vida ha puesto a mi disposición los recursos materiales necesarios para desarrollarme profesionalmente. Y, por otro lado, y mucho más importante, he contado con las personas que me han formado y me han dado la oportunidad de desarrollar, junto a ellas, un trabajo que me apasiona y ocupa gran parte de las horas de mi vida.

Haré referencia a las dos etapas principales que he vivido en mi trayectoria profesional desde que terminé mi licenciatura en Biología en 1992.

Desde Septiembre de ese mismo año y hasta Septiembre de 2002, estuve integrada en el grupo de investigación del Dr. García Carmona de la Universidad de Murcia. Durante esos diez años tuve el privilegio de trabajar bajo la dirección de

los doctores García Carmona y Sánchez Ferrer, quienes me iniciaron en el mundo de la investigación, me inculcaron el espíritu investigador, la ética en el trabajo y el servicio y dedicación a la institución a la que uno pertenece. Para mí son un ejemplo a seguir y parte de sus actitudes y reflexiones calaron en mi persona, de tal manera, que siguen marcando mi quehacer diario.

Recuerdo de mis maestros expresiones como:

- “cada nuevo proyecto es un reto que hay que llevar con éxito hasta el final”, o
- “ante la adversidad lo mejor que puedes hacer es trabajar más y más duro”, o
- “el expediente académico no es lo único a tener en cuenta, hay otros valores muy importantes a la hora de incorporar personas en un equipo de trabajo”

Las he escuchado tantas veces de su boca, que las recuerdo prácticamente a diario y las aplico de forma permanente, no sólo en mi vida profesional, sino también en la personal.

Muchas gracias a los dos por creer en mí desde el principio. Formarme en el seno de vuestro grupo me permitió adquirir una serie de competencias transversales y específicas (terminología que en aquel momento no era tan utilizada en nuestro ámbito) que me han servido para desarrollar mi vida profesional posteriormente y hacer lo propio

con los doctorandos a los que he formado y formo actualmente.

Y el destino me llevó a la UCAM en Septiembre de 2002, una Institución muy joven y poco conocida en aquel momento en nuestra Región, pero a la que se le auguraba un gran futuro por delante. Pronto entendí que una Institución pequeña por fuera, como era la UCAM en aquel momento, podía ser muy grande por dentro. Puntualizaré, diciendo que ese año fui aceptada en la familia de la UCAM ya que éste es el sentimiento que percibí cuando llegué y sigo percibiendo día a día en el trabajo que desarrollo en esta Institución que, bajo la sabia dirección de su Presidente, José Luis Mendoza está superando barreras y cotas, impensables hace pocos años.

Pues bien, esta Institución que confió en mí hace ya más de doce años, ha puesto a mi alcance los medios necesarios para desarrollar mi trabajo docente, investigador y de gestión con libertad y profesionalidad:

- Trabajar al lado de mis compañeros del Departamento de Tecnología Alimentaria y Nutrición es un aprendizaje constante.
- Dirigir el Grupo de Investigación de “Reconocimiento y Encapsulación Molecular” ha sido, y es, un placer y un

privilegio que me hace sentir muy afortunada.

- Estar al frente del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad, me ha permitido trabajar con un grupo de personas excepcionales, comprometidas con la calidad y el servicio constante hacia los investigadores.
- Y, por supuesto, pertenecer al Consejo de Gobierno de la Universidad, presidido por nuestro Presidente y a la Comisión de Planificación y Acreditación, presidida por nuestra Rectora, me ha permitido aprender a gestionar y a tomar decisiones estratégicas para el desarrollo de la Institución.

Durante los años que llevo en la UCAM he entendido la necesidad de la existencia de esta Institución en la oferta formativa universitaria regional y su apuesta por una regia educación en valores. Valores que pueden ser transmitidos a nuestros estudiantes, gracias a que se respiran, de forma constante, entre todo el personal perteneciente a la Institución.

Teniendo en cuenta las premisas que acabo de describir, y que son la esencia del desarrollo mi labor profesional, paso a exponer parte de los resultados obtenidos en mi trayectoria científica en el apartado de Resultados y Discusión; y que están

ligados a “La encapsulación molecular como herramienta para modificar las propiedades de compuestos bioactivos”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mi trayectoria investigadora ha estado ligada, mayoritariamente, al estudio de la complejación en ciclodextrinas de diferentes tipos de compuestos con actividad biológica, y a ellas dedicaré la parte más científica de mi discurso.

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos naturales, derivados del almidón, formados por 6, 7 u 8 unidades de glucosa, unidas por enlace α (1-4) y que se denominan α - , β - y γ -CDs, respectivamente. Fueron descubiertas por Villiers en 1891, pero no fue hasta 1948 cuando, por difracción de rayos X, se dilucidó su estructura.

Se observó que tienen una estructura troncocónica en la que, orientados hacia la boca ancha del cono se encuentran los hidroxilos secundarios de los carbonos 2 y 3 de los azúcares y hacia la boca estrecha del mismo se encuentran orientados los hidroxilos primarios del carbono 6 de cada molécula de glucosa, quedando los hidrógenos de los carbonos más apolares y el oxígeno de los enlaces glucosídicos orientados hacia la cara interna del cono. Esta orientación espacial de los átomos que las conforman, dan lugar a moléculas con una superficie externa hidrofílica, por lo que son solubles en agua, y una cavidad interna hidrofóbica que les permite formar

complejos de inclusión con una amplia variedad de compuestos de diferente naturaleza.

α - , β - y γ -CDs, son las denominadas ciclodextrinas naturales o parentales, ya que son las obtenidas directamente del almidón por acción de la enzima ciclodextringlucanotransferasa. Y a partir de ellas, mediante modificación química o enzimática, se obtienen otros tipos de ciclodextrinas, llamadas modificadas, cuyas propiedades físicas y/o químicas son diferentes a las de sus parentales. De esta manera, existen actualmente multitud de tipos de ciclodextrinas con diferente grado de solubilidad acuosa, reactividad química o capacidad para formar complejos de inclusión y/o estructuras supramoleculares. Las ciclodextrinas modificadas se pueden clasificar en tres grupos: hidrofílicas, hidrofóbicas e ionizables, siendo utilizadas cada una de ellas con una finalidad diferente. De los cientos de ciclodextrinas diferentes que existen, sólo algunas de ellas son sintetizadas a nivel industrial a precios competitivos, debido a la complejidad de sus reacciones de síntesis y de los procesos necesarios para su purificación.

Aunque el inicio de la investigación con ciclodextrinas estuvo directamente ligado a la farmacología y medicina, su tecnología pronto se extendió al mundo de la alimentación, biotecnología, cosmética, agricultura o industria textil. Fármacos como omeprazol, cefalosporina,

piroxicam o hidrocortisona han sido encapsulados en ciclodextrinas, con diferentes fines. Sin embargo, la mayor cantidad de estos azúcares cíclicos se utilizan en la industria alimentaria debido a las cantidades relativas necesarias para la elaboración de alimentos, frente a las que se usan para la elaboración de fármacos.

La propiedad más importante de las ciclodextrinas es su capacidad para formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas o grupos funcionales, lo que conlleva diferentes cambios en las propiedades físicas y/o químicas del compuesto encapsulado. Éste puede ser un fármaco, un compuesto antioxidante, un aroma, un colorante u otro tipo de molécula que tenga una actividad biológica, o que le confiera determinadas propiedades a un alimento.

Hay que destacar que la formación de los complejos de inclusión cumple un equilibrio dinámico, gobernado por una constante de complejación que permite que el compuesto encapsulado sea liberado al medio de forma progresiva, ya que en la formación del complejo no intervienen enlaces covalentes, sino que la estructura está estabilizada por interacciones hidrofóbicas y enlaces de Van der Waals. La estabilidad de estos complejos y, por tanto, la magnitud de su constante de complejación, depende del grado de acoplamiento entre la molécula huésped y la ciclodextrina.

La investigación en el campo de las ciclodextrinas es intensa y constante y, de forma permanente, resuelven problemas asociados con la cinética de liberación de nuevos fármacos. Son capaces de aumentar la biodisponibilidad de compuestos poco solubles gracias al aumento que provocan en su solubilidad acuosa, velocidad de disolución y permeabilidad, ya que hacen que el compuesto esté más en contacto con la superficie de la membrana plasmática, por ejemplo, en células epidérmicas, de la mucosa o de la córnea. Por otra parte, las ciclodextrinas también se usan para disminuir la toxicidad causada por determinados fármacos. El hecho de que las ciclodextrinas aumenten la solubilidad acuosa de un fármaco, hace que pueda aumentar su eficacia y, por lo tanto, se pueda reducir la dosis terapéutica óptima, lo que redundará en una disminución de su toxicidad.

Otro de los efectos que tienen las ciclodextrinas en la formulación de fármacos, es el aumento de la estabilidad frente a la deshidratación, hidrólisis, oxidación o fotodescomposición, aumentando así su vida útil. Esta capacidad de las ciclodextrinas depende de la naturaleza y de la influencia del grupo funcional encapsulado en la estabilidad de la molécula.

Debido a su capacidad para formar complejos de inclusión, las ciclodextrinas actúan como depósitos de liberación controlada de

fármacos o compuestos bioactivos, liberando, de forma eficiente las cantidades necesarias, en el sitio adecuado y durante el periodo de tiempo preciso.

Por todos estos motivos, las ciclodextrinas se usan en la formulación de fármacos con diferentes vías de administración: digestiva (oral, sublingual, gastroentérica y rectal), parenteral, respiratoria o tópica (transdérmica y oftálmica).

En todos los casos, el efecto que provocan es un aumento de la biodisponibilidad del compuesto encapsulado debido a que aumenta su solubilidad acuosa, su velocidad de disolución, su disponibilidad en la superficie de absorción y su estabilidad tanto en la formulación como en el tracto digestivo. También disminuyen el sabor amargo, importante en el caso de muchos fármacos orales y la irritación en el lugar de la administración en el caso de fármacos inyectables y tópicos.

Es interesante resaltar su uso como portadoras de fármacos cuya diana se encuentra en el colon, ya que a penas son hidrolizadas y absorbidas en el estómago y el intestino delgado, pero sí son absorbidas en el intestino grueso después de haber sido fermentadas y convertidas en pequeños oligosacáridos por la microflora del colon.

Otra de las capacidades de las ciclodextrinas es la de retirar del medio compuestos indeseables.

Como ejemplo podemos hablar de la eliminación del colesterol en alimentos de origen animal, como por ejemplo en leche o huevo.

El primer estudio que realicé con ciclodextrinas, bajo la dirección de los Dres. García Carmona y Sánchez Ferrer, formó parte de mi tesis doctoral y se publicó en 1997 en la revista *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. En este trabajo se definieron las ciclodextrinas, por primera vez, como antioxidantes secundarios, ya que eran capaces de proteger al ácido ascórbico de su degradación y, por lo tanto, potenciar su capacidad antioxidante.

Para demostrar este efecto utilizamos como modelo el sistema formado por PMC (2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ol), un análogo estructural de la vitamina E, peróxido de hidrógeno, lipoxigenasa de soja y ácido ascórbico. En este sistema, el ácido ascórbico era oxidado por los radicales libres del PMC, producidos por la oxidación del compuesto mediante la actividad hidroperoxidasa de lipoxigenasa, generando una curva bifásica, cuyo vértice representaba el tiempo de permanencia del ácido ascórbico en el medio. Cuando se añadieron ciclodextrinas al medio de reacción, el vértice de la curva se desplazó hacia la derecha, indicando un aumento del tiempo de permanencia del ácido ascórbico en el medio de reacción. Este aumento estuvo directamente relacionado con la concentración de ciclodextrinas presentes en el

medio, lo que demostraba el papel protector que las ciclodextrinas ejercían sobre el ácido ascórbico. Este efecto era debido a la complejación del PMC en la cavidad hidrofóbica de las ciclodextrinas, lo que producía una inhibición de la oxidación del compuesto por lipoxigenasa y, por lo tanto, de la generación de radicales libres que oxidaran al ácido ascórbico.

Otro de los estudios llevados a cabo en mi etapa predoctoral en el campo de las ciclodextrinas fue la complejación del estrógeno sintético dietilstilbestrol (DES), que se publicó en la revista *Pharmaceutical Research* en 1999. Este compuesto tiene propiedades antitumorales y se utiliza con éxito, en bajas dosis, para el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, se han descrito efectos colaterales adversos asociados a él, como son eventos tromboembólicos o cardiovasculares.

La complejación del DES en ciclodextrinas se llevó a cabo con el objetivo de poder aumentar la dosis terapéutica del compuesto y, por tanto, su actividad antitumoral minimizando sus efectos colaterales adversos, al estar complejoado en el interior de los azúcares cíclicos, tal y como se había descrito previamente para otros fármacos.

Para comprobar la capacidad de las ciclodextrinas para complejar el DES, se utilizó la capacidad de lipoxigenasa para oxidar el estrógeno sintético en presencia de peróxido de hidrógeno. Y

se observó cómo la presencia de ciclodextrinas en el medio de reacción inhibía su velocidad de oxidación. Este resultado nos condujo a dos conclusiones:

- la ciclodextrinas complejan al DES en su cavidad hidrofóbica, protegiéndolo de su oxidación por enzimas oxidativas
- las enzimas oxidativas actúan sólo sobre el DES libre y no sobre el complejo.

Otro de los experimentos llevados a cabo con este compuesto, demostró cómo, en presencia de ciclodextrinas, podíamos aumentar la concentración de DES en disolución acuosa hasta 1000 veces, sin que aumentara su velocidad de oxidación. Este resultado indicó, que la concentración de DES libre en el medio, y por tanto accesible para la enzima, permanecía constante, mientras que una gran cantidad del compuesto permanecía complejo en el interior de las ciclodextrinas y, por lo tanto, no accesible para la enzima.

La conclusión obtenida de este estudio fue que las ciclodextrinas actúan como un reservorio de liberación controlada, de tal manera que la concentración de DES libre, y por lo tanto activo para desarrollar su actividad antitumoral, es constante, y el compuesto complejo se libera al medio de forma progresiva, conforme el DES libre está siendo metabolizado. De esta manera se evita

alcanzar concentraciones elevadas de DES libre en el medio, que puedan causar efectos adversos en los pacientes.

Siguiendo con el estudio de diferentes aplicaciones de ciclodextrinas, las utilizamos para demostrar que la modulación de la actividad de determinadas enzimas por moléculas detergentes, era un proceso reversible. Los detergentes son moléculas anfipáticas capaces de provocar pequeños cambios conformacionales en la estructura de algunas proteínas, que afectan a su actividad biológica. En el caso de enzimas pueden provocar su activación o inhibición.

En este caso, estudiamos la reversibilidad del proceso de activación de polifenol oxidasa de melocotón por el detergente SDS, analizando la capacidad de las ciclodextrinas para secuestrar, en su cavidad hidrofóbica, las moléculas del detergente, con el fin de retirarlas del medio de reacción. Para ello, una vez activada la enzima con SDS, se adicionaron concentraciones crecientes de ciclodextrinas al medio de reacción y, como resultado, se observó un descenso de la actividad enzimática. Este resultado nos estaba indicando que las ciclodextrinas habían secuestrado las moléculas de detergente y, por lo tanto, dejaban de ejercer su acción sobre la actividad de polifenol oxidasa. En este trabajo, se publicó en la revista *Archives of Biochemistry and Biophysics* en el año 2000.

Otra serie de estudios llevados a cabo con ciclodextrinas durante mi trayectoria investigadora, se han centrado en su utilización como agentes inhibidores del pardeamiento enzimático de zumos mínimamente procesados. En esta serie de trabajos se ha demostrado cómo las ciclodextrinas actúan como agentes complejantes de compuestos fenólicos, sustratos de las enzimas responsables de este tipo de pardeamiento. Estos estudios se llevaron a cabo con diferentes fuentes vegetales, como plátano, persimón, uva o manzana. En la mayoría de los casos, la adición de ciclodextrinas conlleva una disminución en el pardeamiento del zumo obtenido y una inhibición de las enzimas polifenol oxidasa y peroxidasa, debido a la complejación de los compuestos fenólicos presentes en el medio, que son los sustratos de dichas enzimas oxidativas. La inhibición de estas enzimas conlleva la disminución en la formación de los compuestos coloreados responsables del pardeamiento enzimático de frutas y verduras. Los trabajos derivados de estos estudios se publicaron en diferentes revistas como *Journal of Agricultural and Food Chemistry* y *Food Chemistry*.

En el año 2006, tras una conversación, como siempre interesante, con el Dr. Sánchez Ferrer, decidimos estudiar la complejación del resveratrol en ciclodextrinas. En aquel momento, las publicaciones sobre el resveratrol proliferaban a velocidad de vértigo y se seguían anunciando todas las propiedades que, actualmente conocemos de él.

Además, este compuesto reunía tres características que lo convertían en objetivo ineludible para ser complejado:

- su estructura química
- su inestabilidad
- su baja solubilidad acuosa

El estudio de la complejación de esta molécula marcó un antes y un después en las investigaciones del grupo que, en ese momento, empecé a liderar en la Universidad Católica San Antonio.

El resveratrol es una fitoalexina ampliamente estudiada en los últimos años, que está presente en una gran variedad de especies vegetales, especialmente uvas, moras y pistachos. Su síntesis se lleva a cabo como respuesta a situaciones estresantes para la planta, como pueden ser la infección por hongos o la exposición a luz ultravioleta. Se han descrito una gran cantidad de propiedades beneficiosas para la salud asociadas a este compuesto, entre las que se encuentran su elevada capacidad antioxidante, por lo que podría utilizarse para prevenir enfermedades degenerativas, su capacidad inhibidora, de forma dosis-dependiente, del proceso de carcinogénesis en diferentes tipos de cáncer, su efecto cardioprotector y su capacidad para activar las sirtuinas, proteínas implicadas en el proceso de envejecimiento celular. También se le asocia

actividad antiinflamatoria, ya que interviene en el metabolismo del ácido araquidónico de dos maneras:

- reduciendo los niveles de leucotrienos generados por la vía de lipoxigenasa, ya que es un potente inhibidor de la actividad dioxigenasa de la enzima,
- reduciendo los niveles de prostaglandinas generadas por la vía de ciclooxigenasa (COX), ya que provoca el bloqueo del gen que codifica COX-2, además de inhibir a la propia enzima.

Por todas las propiedades descritas anteriormente, el resveratrol es un compuesto idóneo para utilizarse como agente terapéutico. Sin embargo, su elevada hidrofobicidad y su poca estabilidad hacen que su biodisponibilidad sea baja y, por lo tanto, sus aplicaciones se vean limitadas en la práctica.

Estudiamos la capacidad de diferentes tipos de ciclodextrinas nativas y modificadas para complejar el resveratrol y calculamos las constantes de complejación que gobernaban dichos equilibrios. Los resultados mostraron que todas las ciclodextrinas estudiadas eran capaces de complejarlo, siendo las hidroxipropil- β -ciclodextrinas las más idóneas para ello, debido a

su mayor constante de complejación. Este resultado abría una puerta importante para la formulación de fármacos, nutracéuticos, alimentos funcionales o productos cosméticos en los cuales las ciclodextrinas pueden actuar como un reservorio de liberación controlada de resveratrol.

Una vez complejo el resveratrol, se estudió el efecto de esta complejación sobre algunas de sus propiedades físicas y químicas, como, por ejemplo: su solubilidad acuosa, su estabilidad y su actividad antioxidante.

Analizando la solubilidad acuosa del resveratrol se observó que ésta aumentaba hasta 1000 veces en presencia de HP- β -ciclodextrinas. Además, el aumento lineal de su solubilidad en función de la concentración de ciclodextrinas indicó la formación de complejos 1:1 en todos los casos estudiados. Es decir, que cada molécula de ciclodextrina compleja en su interior una única molécula de resveratrol.

Para estudiar la estabilidad del resveratrol complejo en ciclodextrinas, se estudió la oxidación del estilbeno por diferentes enzimas oxidativas: polifenol oxidasa, lipoxigenasa y peroxidasa. En todos los casos se pudo comprobar cómo la presencia de ciclodextrinas en el medio inhibía la velocidad de la reacción, poniendo de manifiesto el papel protector de las ciclodextrinas sobre la oxidación enzimática del compuesto y por

lo tanto concluyendo que la complejación del resveratrol aumenta su estabilidad frente a agentes oxidantes.

Respecto a su actividad antioxidante, ésta también aumentó conforme lo hacía la concentración de ciclodextrinas en el medio de reacción, hasta alcanzar el doble de su actividad inicial, cuando todo el resveratrol había sido complejoado en el interior de la cavidad hidrofóbica. Este resultado demostró que las ciclodextrinas actúan protegiendo al resveratrol de su rápida oxidación por radicales libres y, por lo tanto, potenciando su actividad antioxidante.

Los resultados obtenidos sobre la complejación de resveratrol en ciclodextrinas se publicaron en diferentes revistas como: *Food Chemistry*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* y *Food and Chemical Toxicology*.

Seguidamente nos centramos en el estudio de la complejación de diferentes flavonoides en ciclodextrinas, tema que seguimos desarrollando actualmente en colaboración con el Dr. Castillo. Los flavonoides son el mayor grupo de polifenoles presentes en frutas y hortalizas, y los efectos beneficiosos para la salud que se les han atribuido son muy numerosos, todos ellos asociados a su capacidad antioxidante, entre los que se encuentran: actividad anticarcinogénica, protectores cardiovasculares (actividad como

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), actividad radioprotectora, actividad neuroprotectora e inhibidores de la agregación de la proteína- β -amiloide (principal agente citotóxico responsable de la progresión del Alzheimer).

Dentro de los flavonoides, todos ellos compuestos con baja solubilidad acuosa, hemos trabajado con diferentes grupos como son: flavonoles (miricetina, quercetina y kaempferol), flavonas (apigenina y luteolina) y flavanonas (hesperidina y naringenina). Todos ellos son complejados por diferentes tipos de ciclodextrinas, tanto nativas como modificadas, presentando una amplia variedad de valores de constantes de complejación en función de su solubilidad acuosa, estructura y pH del medio. Todos ellos han mostrado un aumento de su actividad antioxidante una vez complejados y, por supuesto, en todos se ha producido un aumento de su solubilidad acuosa y estabilidad frente a su oxidación enzimática o por radicales libres. Parte de estos resultados han sido ya publicados en revistas como *Journal of Agricultural and Food Chemistry* y *Food Chemistry*. Y otra parte de los resultados derivados de este estudio, están siendo completados con estudios de “docking molecular”, mediante los cuales esperamos poder dilucidar cual es la conformación tridimensional precisa para la complejación de cada tipo de flavonoide en la cavidad hidrofóbica de las ciclodextrinas parentales y modificadas.

El estudio de la complejación de este tipo de moléculas nos abre un gran horizonte en el desarrollo de otro tipo de estudios en los que, utilizando cultivos celulares, modelos animales, o incluso ensayos en humanos, podamos comprobar si su complejación en ciclodextrinas aumenta su biodisponibilidad y, por lo tanto, potencia sus actividades terapéuticas.

CONCLUSIÓN

Señoras y señores, como habrán podido comprobar a lo largo de esta sección, el potencial de las ciclodextrinas como agentes complejantes de fármacos y compuestos bioactivos es enorme, y los estudios por realizar sobre la complejación de todos ellos prácticamente inagotables. Por lo tanto, es imprescindible seguir trabajando en este campo para poder potenciar las propiedades de determinadas moléculas y minimizar sus efectos colaterales adversos.

Señor Presidente, señoras y señores, voy acabando mi discurso y no quiero perder la ocasión de hacer una breve y humilde reflexión sobre la coexistencia de universidades públicas y privadas, ya que en mi persona confluyen circunstancias que me permiten tener una visión desde dentro de ambos tipos de instituciones.

Comencé mi andadura investigadora en la Universidad pública en la que me había formado, la Universidad de Murcia. Fue esta Institución la que me brindó la posibilidad de iniciarme en el apasionante mundo de la investigación.

Seguí desarrollando mi trabajo como docente e investigadora en una universidad privada, la Universidad Católica San Antonio de Murcia, que puso a mi alcance todos los medios necesarios para desarrollar mi labor con éxito, hecho que

valoro enormemente y gracias al cual hoy estoy aquí dirigiéndome a todos ustedes.

Ambas instituciones comparten, como no puede ser de otra manera, las mismas premisas de calidad tanto en docencia como en investigación y de hecho, tanto sus titulaciones como su profesorado son evaluados por los mismos organismos y bajo los mismos parámetros de calidad.

La experiencia me dice que no hay diferencias significativas entre ambas instituciones en cuanto al desarrollo de la actividad docente e investigadora de su personal, ni tampoco en la pasión por potenciar una docencia e investigación de calidad que redunde en beneficio de nuestra sociedad.

Si he aprendido algo trabajando en la UCAM, es que cualquier esfuerzo suma en un equipo de trabajo, y la UCAM suma en nuestra Región, tanto en docencia como en investigación.

Reflexionemos juntos sobre las siguientes cuestiones:

- ¿Conocemos la gran cantidad de proyectos de investigación que se desarrollan en la UCAM?
- ¿Somos conscientes de la cantidad de empresas, hospitales y centros de

investigación con los que colabora la UCAM?

- ¿Conocemos la participación que la UCAM tiene en Europa en proyectos de investigación?

Las respuestas a todos estos interrogantes componen el caldo de cultivo necesario para entender el potencial investigador que tiene la UCAM como agente Regional de Ciencia y Tecnología.

Otro aspecto a resaltar de la UCAM, desconocido para toda persona que no ha tenido contacto con la Institución es la estrecha relación existente entre todos los miembros que la componen. Este hecho favorece el desarrollo de trabajo en equipo, imprescindible para coordinar tanto docencia como investigación y hace posible la transmisión de este valor a nuestros alumnos. De hecho, esta característica ha sido captada y resaltada recientemente, de forma muy positiva, por los Comités de ANECA que han evaluado 6 de nuestras titulaciones para su acreditación, proceso al que, por cierto, nos hemos sometido de forma voluntaria.

Por lo tanto, hablemos de docencia, de investigación, sumemos esfuerzos a la hora de atraer y retener talento y riqueza en nuestra Región, porque esta será la base de nuestro éxito. Y, sobre todo, entendamos que, trabajando juntos y

aportando, cada uno, nuestro mejor hacer, podremos ofrecer las mejores oportunidades a nuestros jóvenes, ya que ellos, son el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Y como “de bien nacidos es ser agradecidos”, quiero terminar mi intervención tal y como empecé: agradeciendo a La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia el permitirme formar parte de tan prestigiosa Institución. También quiero, felicitar a la Institución por la labor que realiza en “pro” de la Ciencia en nuestra Región. Vivimos tiempos difíciles, pero no debemos olvidar que el conocimiento es la base del éxito y que los pueblos que más prosperan son los que más conocen e investigan, por lo tanto, una de las bases del desarrollo y del progreso se encuentra en la comunidad científica e investigadora.

Seguidamente, quisiera agradecer a la UCAM, y en especial a su Presidente, José Luis Mendoza, el apoyo y confianza que ha depositado en mí, así como su buen hacer con todos los investigadores que a ella pertenecen. Gracias por generar un ambiente agradable y motivador de trabajo.

Y, como dentro de las Instituciones están las personas, es a todas y cada una de ellas a las que quisiera dar mis más sinceras gracias.

Y llego a lo más importante, mi familia, los que siempre están ahí. Me gustaría empezar por mis padres. Las razones para darles las gracias son

innumerables, pero no hace falta relatarlas. Basta decir que lo han dado todo como lo dan los padres, incondicionalmente. Mi marido y mis hijas, gracias por centrar mi vida cada día, por apoyarme siempre y por ser el motor que me permite seguir adelante con fuerza. Mi hermano, sobrinos, tíos y primos, con quienes he crecido y he madurado, gracias por hacerme ver que, sobre todo hay que ser persona. Y mis amigos, porque algunos de ellos son “como de la familia”, gracias por apoyarme siempre.

Y como las cosas se dicen, dicho queda, muchas gracias a todos.

BIBLIOGRAFÍA

Astray, G., González-Barreiro, C., Mejuto, J.C., Rial-Otero, R., Simal-Gándara, J. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Foods Hydrocol.* **2009**: 23, 1631-1640.

Benavente-García, O., Castillo, J., Alcaraz, M., Vicente, V., Del Río, J.A., Ortuño, A. Beneficial action of citrus flavonoids on multiple cancer-related biological pathways. *Curr. Cancer Drug. Targ.* **2007**: 7, 325-334.

Benavente-García, O., Castillo, J. Update on uses and properties of citrus flavonoids. New findings in anticancer, cardiovascular and anti-inflammatory activity. *J. Agric. Food Chem.* **2008**: 56, 6185-6205.

Bru, R., López-Nicolás, J.M., Núñez-Delicado, E., Nortes-Ruipérez, D., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Cyclodextrins as hosts for poorly

water-soluble compounds in enzyme catalysis. *Appl. Biochem. Biotech.* **1996**: 61, 189-198.

Castillo, J., Benavente-García, O., Lorente, J., Alcaraz, M., Redondo, A., Ortuño, A., Del Río, J.A. Antioxidant activity and radioprotective effects against to chromosomal damage induced *in vivo* by X-rays of flavan-3-ols (procyanidins) from grape seeds (*Vitisvinifera*). Comparative study versus other phenolic and organic compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2000**: 48, 1738-1745.

Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2005**: 6, E329-E357.

Edges, A.R. Industrial applications on cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**: 98, 2035-2044.

Guerrero, L., Lozano, J.A., Castillo, J., Benavente-García, O., Martínez, C., Vicente, V., Rivera, J.

Flavonoids inhibit platelet function through binding the thromboxane A₂ receptor. *J. Thromb. Haem.* **2005**: 3, 369-376.

Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., García-Vallve, S., Arola, L., Pujadas, G., Muguerza, B. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE-I) activity by flavonoids. Structure-activity relationship. *Plos One* **2012**: 7, e49493.

Hernández, P., López-Miranda, S., Lucas-Abellán, C., Núñez-Delicado, E. Complexation of Eugenol (EG), as main component of clove oil as pour compound, with beta- and HP- β -CDs. *Food Nutr. Sci.* **2012**: 3, 716-723.

Hubbard, B.P., Gomes, A.P., Sinclair, D.A. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science* **2013**: 339, 1216-1219.

Hubbard, B.P., Sinclair, D.A. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharm. Sci.* **2014**: 35, 146-154.

Laveda, F., Núñez-Delicado, E., García-Carmona, F., Sánchez-Ferrer, A. Reversible sodium dodecyl sulfate activation of latent peach polyphenol oxidase by cyclodextrins. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**: 379, 1-6.

Loftsson, T., Duchêne, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* **2007**: 329, 1-11.

López-Nicolás, J.M., Núñez-Delicado, E., Pérez-López, A.J., Carbonell Barrachina, A., Cuadra-Crespo, P. Determination of stoichiometric coefficients and apparent formation constants for β -cyclodextrin complexes of trans-resveratrol using reversed-phase liquid chromatography. *J. Chromatog. A* **2006**: 1135, 158-165.

López-Nicolás, J., Núñez-Delicado, E., Pérez-López, A.J., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Reaction's mechanism of fresh apple juice enzymatic browning in the presence of maltosyl- β -cyclodextrin. *J. Incl. Phenom. Chem.* **2007**: 57, 219-222.

López-Nicolás, J.M., Núñez-Delicado, E., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Kinetic model of apple juice enzymatic browning in the presence of cyclodextrins: The use of maltosyl- β -cyclodextrin as secondary antioxidant. *Food Chem.* **2006**: 101, 1164-1171.

Lucas-Abellán, C., Fortea, M.I., Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E. Complexation of resveratrol by native and modified cyclodextrins: Determination of complexation constant by enzymatic, solubility and fluorimetric assays. *Food Chem.* **2008**: 111, 262-267.

Lucas-Abellán, C., Fortea, M.I., Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E. Encapsulation of Quercetin and Myricetin in Cyclodextrins at Acidic pH. *J. Agric. Food Chem.* **2008**: 56, 255-259.

Lucas-Abellán, C., Fortea, M.I., López-Nicolás, J.M., Núñez-Delicado, E. Cyclodextrins as resveratrol carrier system. *Food Chem.* **2007**: 104, 39-44.

Lucas-Abellán, C., Gabaldón, J.A., Penalva, J., Fortea, M.I., Núñez-Delicado, E. Preparation and characterization of the inclusion complex of chlorpyrifos in cyclodextrins to improve insecticide formulations. *J. Agric. Food Chem.* **2008**: 56, 8081-8085.

Lucas-Abellán, C., Guillén, I., Mercader-Ros, M.T., Serrano-Martínez, A., Nuñez-Delicado, E. , Gabaldón, J.A. Fluorimetric determination of sulphathiazole in honey by means the formation of

CDs inclusion complexes. *Carbohydr. Polym.* **2014**: 103, 87-93.

Lucas-Abellán, C, Mercader-Ros, M.T., Fortea, M.I., Serrano-Martínez, A., Gabaldón, J.A., Nuñez-Delicado, E. The effect of in vitro simulated digestion on the bioactivity of free and complexed resveratrol in orange juice and milk. *Ann. Nutr. Metab.* **2013**: 63, 1688-1670.

Lucas-Abellán, C., Mercader-Ros, M.T., Zafrilla, M.P., Fortea, M.I, Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E. ORAC-Fluorescein Assay To Determine the Oxygen Radical Absorbance Capacity of Resveratrol Complexed in Cyclodextrins. *J. Agric. Food Chem.* **2008**: 56, 2254-2259.

Lucas-Abellán, C., Mercader-Ros, M.T., Zafrilla, M.P., Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E. Comparative study of different methods to measure antioxidant activity of resveratrol in the presence of

cyclodextrins. *Food Chem. Toxicol.* **2011**: 49, 1255-12-60.

Martín del Valle, E. Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochem.* **2004**: 39: 1033-1046.

Mercader-Ros, M.T., Lucas-Abellán, C., Fortea, M.I., Gabaldón, J.A., Núñez-Delicado, E. Effect of HP-Beta-cyclodextrins complexation on the antioxidant activity of flavonols. *Food Chem.* **2009**: 118, 769-773.

Mercader-Ros M.T., Lucas-Abellán C., Fortea MI, Gabaldón JA, Martínez-Cacha A, Núñez-Delicado E. Kaempferol complexation in cyclodextrins at basic pH. *J. Agric. Food Chem.* **2010**: 58, 4675-7680.

Navarro, P., Meléndez-Martínez, A.J., Heredia, F., Gabaldón, J.A., Carbonell-Barrachina, A.A., Soler, A., Pérez-López, A.J. Effects of β -cyclodextrin

addition and farming type on vitamin C, antioxidant activity, carotenoids profile, and sensory analysis in pasteurised orange juices. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2011**: 46, 2182-2190.

Núñez-Delicado, E., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Cyclodextrins as secondary antioxidants: synergism with ascorbic acid. *J. Agric. Food Chem.* **1997**: 45, 2830-2835.

Núñez-Delicado, E., Serrano-Megías, M., Pérez-López, A.J., López-Nicolás, J.M. Characterization of polyphenol oxidase from Napoleon grape. *Food Chem.* **2005**: 100, 108-114.

Núñez-Delicado, E., Serrano-Megías, M., Pérez-López, A.J., López-Nicolas, J.M. Polyphenol Oxidase from Dominga Table Grape. *J. Agric. Food Chem.* **2005**: 53, 6087-6093.

Núñez-Delicado, E., Sojo, M.M., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Cyclodextrins as diethylstilbestrol carrier system: characterization of diethylstilbestrol-cyclodextrins complexes. *Pharm. Res.* **1999**: 16, 854-858.

Núñez-Delicado, E., Sojo, M.M., Sánchez-Ferrer, A., García-Carmona, F. Hydroperoxidase activity of lipoxygenase in the presence of cyclodextrins. *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**: 367, 274-280.

Sojo, M.M., Núñez-Delicado, E., García-Carmona, F., Sánchez-Ferrer, A. Cyclodextrins as activator and inhibitor of latent banana pulp polyphenol oxidase. *J. Agric. Food Chem.* **1999**: 47, 518-523.

Stella, S.J. Rajewski, A. Cyclodextrins: Their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.* **1997**: 14, 556-562.

Szejtli, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* **1998**: 98, 1743-1754.

Tomé-Cameiro, J., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M.J., Dávalos, A., Gil-Zamorano, J. González, M., García-Almagro, F.J., Ruiz-Ros, J.A., Tomás-Barberán, F.A., Escpín, J.C., García-Conesa, M.T. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol. Res.* **2013**: 72, 69-82.

Yuan, H, Marmostein, R. Red wine, toast of the town (again). *Biochemistry* **2013**: 339, 1156-1157.

DISCURSO DE PRESENTACIÓN POR EL

Ilmo. Sr. Dr. D. Tomás Vicente Vera



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA