

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA



Facultad de ciencias químicas e ingeniería

Elaboración y evaluación sensorial de pan de caja con ingrediente bioactivo para potencial uso en enfermedades crónico degenerativas

TESIS

Como requisito para obtener el grado de

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

QFB. Lina Natalia González Cobián

Directora de tesis:

Dra. Rocío Alejandra Chávez Santoscoy

Tijuana, B.C.

Noviembre, 2018.

ÍNDICE

I.	DEDICATORIA	4
II.	INTRODUCCIÓN	5
II.I	Objetivo	6
II.II	Alimento funcional	7
III.	ANTECEDENTES.....	8
III.I	Utilidad de los alimentos funcionales de acuerdo a los efectos que ejercen	11
III.I.I	Desarrollo temprano y crecimiento:	11
III.I.II	Regulación del balance energético y peso corporal:	12
III.I.III	Función cardiovascular:	12
III.I.IV	Defensa contra el estrés oxidativo:	14
III.I.V	Función gastrointestinal:	14
III.I.VI	Rendimiento cognitivo y mental:	16
III.I.VII	Rendimiento y mejora del estado físico:	16
III.I.VIII	Alimentos funcionales y cáncer:.....	17
III.II	Flavonoides	19
III.III	Quercetina.....	23
III.III.I	Características de la quercetina	23
III.III.II	Propiedades bioactivas de la quercetina	24
III.IV	Nanotecnología en alimentos	28
III.V	Ácido hialurónico.....	30
IV.	METODOLOGÍA.....	33
IV.I	Nanopartículas	33
IV.II	Elaboración del pan.....	34
IV.III	Pruebas sensoriales.....	37
IV.III.I	Primera Sesión	37
IV.III.II	Segunda sesión	38
V.	Resultados y discusión	39
V.I	Pan C.....	39
V.II	Pan E	40
VI.	CONCLUSIÓN	42
VII.	BIBLIOGRAFÍA	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Estructura básica de flavonoides.....	20
Figura II. Estructura de la quercetina.	24
Figura III. Estructura del ácido hialurónico.	31
Figura IV. P[C] Vs. PC[A].	35
Figura V. P[C] Vs. PC[B].	36
Figura VI. P[C] Vs. PE[A].	36
Figura VII. P[C] Vs. PE[B].	37
Figura VIII. Resultados Pan C.	40
Figura IX. Resultados Pan E.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Mecanismos de prevención de cáncer de principales productos naturales.....	18
Tabla II. Ejemplos de flavonoides y su presencia en alimentos.	21
Tabla III. Codificación para la elaboración del pan de caja enriquecido.....	34

I. DEDICATORIA

A mis padres, que han dedicado sus vidas a mi progreso, crecimiento y mejoramiento como ser humano y sin los cuales no hubiese llegado tan lejos, gracias infinitas.

“El médico del futuro no tratará más al ser humano con drogas; curará y prevendrá las enfermedades con la nutrición”

-Thomas Edison.

II. INTRODUCCIÓN

Es indiscutible como el avance de la ciencia es el pilar que ha llevado al ser humano a desarrollar nuevas metodologías encaminadas a brindar un sin número de beneficios a la sociedad con el fin de optimizar la calidad de vida, como lo son mejoras y medidas de prevención a la salud, minimizar en medida de lo posible el trabajo que se emplea para diversos procesos, o agregar valor a productos ya existentes (Maqbool, Bahadar, & Abdollahi, 2014). De la mano de la biotecnología se han alcanzado los fines anteriormente mencionados mediante aportes orientados al mejoramiento en salud, producción agrícola, producción pecuaria, prevención del deterioro y mejoramiento del ambiente, así como a la transformación industrial orientada a la producción de bienes diversos, fármacos y alimentos (Estrada, 2010). Tal es el caso de los alimentos funcionales definidos por el Consejo de Alimentación y Nutrición de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos como "alimentos modificados o que contienen ingredientes que demuestren acciones que incrementan el bienestar del individuo o que disminuyen los riesgos de enfermedades, más allá de la función tradicional de los ingredientes que contienen"(Valenzuela B, B, Valenzuela, Sanhueza, & I, 2014), los cuales han tomado mayor relevancia durante los últimos años debido a que han sabido satisfacer y prevenir las necesidades nutricionales que aquejan a la sociedad, promoviendo de esta manera la salud y el bienestar tanto físico como mental de quienes practican su consumo. (van Kleef, van Trijp, & Luning, 2005).

II.1 Objetivo

El objetivo general del presente trabajo es evaluar las propiedades sensoriales y de textura de un pan de caja a base de trigo integral suplementado con un ingrediente funcional como alternativa para la contribución en la prevención de enfermedades crónicas.

Los objetivos específicos del presente proyecto son:

- Elaborar pan de caja adicionado con el ingrediente funcional previamente desarrollado que consiste en un nanoencapsulado con ácido hialurónico a una dosis de 50 mg de quercetina, a dos concentraciones diferentes. Así como elaborar un pan control sin ingrediente funcional.
- Comparar las propiedades sensoriales de los panes adicionados con dicho ingrediente funcional con el pan control cuya característica es que no tiene dicho ingrediente funcional.
- Elaborar pan de caja adicionado con un ingrediente funcional previamente desarrollado con un nanoencapsulado con ácido hialurónico a una dosis de 25 mg de quercetina, a dos concentraciones diferentes. Así como un pan control sin ingrediente funcional.
- Comparar las propiedades sensoriales de los panes adicionados con el segundo ingrediente funcional y contrastarlos con las propiedades sensoriales del pan control.

II.II Alimento funcional

Se ha mencionado con anterioridad en el presente trabajo de manera concisa, una definición para alimentos funcionales, mas no existe una que sea universalmente aceptada (Hasler, 2002). Son diversos los organismos o instituciones alrededor del mundo que han elaborado su propia definición, englobados todos bajo un mismo entendimiento: alimentos que aportan una propiedad beneficiosa para la salud, independientemente de sus propiedades nutritivas. (Carmuega, 2009).

III. ANTECEDENTES

Por siglos, se ha tenido conciencia del aporte nutricional y preventivo de los alimentos, estando éstos ligados a un estado óptimo de salud. Incluso el médico griego Hipócrates, a quien se le considera “padre de la medicina”, reconocía hace ya más de 2000 años el gran beneficio que representaba para nuestra salud el llevar una adecuada alimentación: “permitan que los alimentos sean su medicina y que la medicina sea su alimento” (Hasler, 2002). Sin embargo, el término de alimento funcional se acuñó propiamente por primera vez a mediados de los 80’s en Japón, cuando la parte de la sociedad perteneciente a la tercera edad comenzó a manifestarse ante los crecientes costos de atención médica y se observó un incremento en la conciencia pública sobre la necesidad de prevenir lo que se llamó “enfermedades relacionadas con el estilo de vida” a través de una práctica dietética mejorada en la vida diaria (Arai et al., 2001). Esto dio un fuerte impulso a la ciencia de los alimentos en Japón, de manera que el Ministerio de Salud y Bienestar inició un sistema regulatorio para aprobar ciertos alimentos con beneficios de salud documentados con la esperanza de mejorar la salud del envejecimiento de la población (Hasler, 2002). Se introdujo así un nuevo concepto de alimentos, los que se desarrollaron específicamente para mejorar la salud y para reducir el riesgo de contraer enfermedades en este segmento de la población. Nacieron de esta forma los FOSHU, abreviatura del inglés "Food with Specific Health Uses", los cuales tienen la capacidad de reducir el riesgo de varias enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, hipertensión y osteoporosis, esto gracias a su enriquecimiento con componentes como prebióticos, probióticos, fibra dietética, edulcorantes no cariogénicos, polifenoles, calcio y promotores de su absorción, hierro, carotenos, licopenos, ácidos grasos poliinsaturados moderadores del metabolismo lipídico y de la hipertensión arterial, entre otros. (Valenzuela B et al., 2014), (López-Varela, González-Gross, & Marcos, 2002), (Durán C, C, & B, 2010).

Europa no se quedó atrás, y a mediados de los 90's, el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI, por sus siglas en inglés) coordinó un proyecto de alimentos funcionales que se presentó como una acción concertada de la Comisión Europea (CE) conocida como FUFOSSE (Ciencias funcionales de los alimentos en Europa). Iniciado en 1995, involucró, durante un período de tres años, a unos 100 expertos europeos en nutrición y medicina que evaluaron críticamente el estado de la ciencia en alimentos funcionales, llegando así en 1999, a la publicación de un documento denominado "Conceptos científicos sobre los alimentos funcionales en Europa", el cual estableció la importancia de la demostración científica de los efectos de dichos alimentos a través del uso de marcadores relevantes y cumpliendo con las exigencias de la comunidad científica. La definición propuesta indica que un alimento funcional es aquel que demuestra satisfactoriamente que afecta de manera beneficiosa una o más funciones específicas en el cuerpo, más allá de los efectos nutricionales adecuados, de una manera que es relevante para mejorar el estado de salud y bienestar y/o reducción del riesgo de enfermedad; indicando también las características de un alimento funcional (Howlett 2008):

- Un alimento natural, no modificado.
- Un alimento en el que uno de los componentes ha sido mejorado a través de condiciones especiales de cultivo, reproducción o medios biotecnológicos.
- Un alimento al que se ha agregado un componente para proporcionar beneficios.
- Un alimento del cual un componente ha sido removido por medios tecnológicos o biotecnológicos para que el alimento proporcione beneficios que no están disponibles de otra manera.
- Un alimento en el que un componente ha sido reemplazado por un componente alternativo con propiedades favorables.

- Un alimento en el que un componente ha sido modificado por medios enzimáticos, químicos o tecnológicos para proporcionar un beneficio.
- Un alimento en el que se ha modificado la biodisponibilidad de un componente.
- Una combinación de cualquiera de los anteriores.

En Estados Unidos, destacan 3 actos legislativos en los años 90 que impulsaron el concepto de alimentos funcionales, comenzando por el establecimiento de la Ley de educación y etiquetado nutricional (NLEA, por sus siglas en inglés), aprobada en 1990 y permitiendo a la FDA (Administración de alimentos y medicamentos) autorizar una declaración de propiedades saludables de alimentos o suplementos dietéticos basada en la revisión cuidadosa de la literatura científica de la misma FDA, demostrando así la existencia de una correlación entre la ingesta y la prevención o cura de ciertas enfermedades (Roberfroid, 2000), (Milner, 2002). Más adelante, en 1994, se implementó la Ley de educación y salud de suplementos dietéticos, definiendo a los suplementos como cualquier producto que contenga uno o más ingredientes dietéticos, como vitaminas minerales, hierbas u otros ingredientes botánicos, aminoácidos u otros ingredientes utilizados para complementar la dieta. Además, dicha ley creó un mecanismo para tratar los problemas de seguridad, la regulación de las declaraciones de propiedades saludables y el etiquetado de los suplementos dietéticos; estableció nuevas entidades gubernamentales para revisar las regulaciones y alentó la investigación sobre suplementos dietéticos (Porter, 1995). Finalmente, la ley de modernización de la FDA de 1997 modificó la ley federal de alimentos, medicamentos y cosméticos al permitir reclamos de salud que estén previamente autorizados por la FDA si los reclamos se basan en “declaraciones autorizadas” de agencias gubernamentales como la academia nacional de las ciencias o los institutos nacionales de salud (Golodner, 1998).

A principios de la década de 2000 en Estados Unidos, los alimentos funcionales representaban el 50% de su totalidad en el mundo y en 2015 se reportó que la

comercialización de productos funcionales en este país crece aproximadamente 5,7% cada año (Fuentes Berrio et al., 2015) (Küster-Boluda & Vidal-Capilla, 2017).

III.I Utilidad de los alimentos funcionales de acuerdo a los efectos que ejercen

A continuación se describen las principales funciones que se han querido implementar en alimentos, para generar un efecto benéfico en la salud según la organización de ciencias funcionales de los alimentos en Europa, coordinada por el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (FUFOSE e ILSI respectivamente, por sus siglas en inglés): (Howlett, 2008):

- III.I.I Desarrollo temprano y crecimiento.
- III.I.II Regulación del balance energético y peso corporal.
- III.I.III Función cardiovascular.
- III.I.IV Defensa contra el estrés oxidativo.
- III.I.V Función gastrointestinal.
- III.I.VI Rendimiento cognitivo y mental.
- III.I.VII Rendimiento y mejora del estado físico

III.I.I Desarrollo temprano y crecimiento:

Los factores nutricionales durante el desarrollo temprano, pasando por el embarazo, lactancia y los primeros años de la niñez, pueden ejercer efectos a largo plazo tanto en el crecimiento como en la composición y las funciones corporales. El desarrollo de la presión arterial alta y la enfermedad cardíaca, por ejemplo, puede verse afectado por la nutrición temprana y ofrece un potencial interesante para el desarrollo funcional de alimentos. La ingesta de nutrientes, particularmente aminoácidos, ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), ácido fólico, hierro, zinc y yodo, influyen especialmente durante estas etapas de la vida. Ingredientes como los probióticos y los oligosacáridos, que funcionan como prebióticos, pueden tener un efecto significativo sobre el crecimiento intestinal, su maduración y adaptación, así como su función a largo plazo. Se cree que la presencia de algunos

nutrientes en alimentos funcionales tiene efectos beneficiosos en la respuesta inmune en desarrollo, por ejemplo, vitaminas antioxidantes, oligoelementos, ácidos grasos, L-arginina, nucleótidos, pro, pre y simbióticos, así como componentes alergénicos alterados de alimentos infantiles. Se puede reducir el riesgo de osteoporosis en etapas posteriores de la vida por medio del incremento de la masa ósea máxima al final de la adolescencia; esto gracias a los efectos combinados de calcio y fructanos prebióticos, junto con otros componentes del hueso en crecimiento, como proteínas, fósforo, magnesio y zinc, así como vitaminas D y K y flúor, que ofrecen muchas posibilidades para el desarrollo de alimentos funcionales.

III.I.II Regulación del balance energético y peso corporal:

La ingesta y el equilibrio dietéticos influyen en todos los procesos metabólicos y fisiológicos. Una dieta óptimamente equilibrada, en términos de macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), puede proporcionar notables beneficios en problemas como la obesidad, diabetes y síndrome de resistencia a la insulina. Entre los carbohidratos, una distinción funcional y metabólica más importante es entre aquellos que son digeridos y absorbidos en el intestino delgado, por ejemplo, glucosa, sacarosa y almidón disponible, y aquellos que no son, por ejemplo, fibras dietéticas, almidón resistente, azúcar alcoholes (polioles) y ciertos oligosacáridos. Los principales componentes funcionales de los lípidos son los ácidos grasos saturados (AGS), los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI).

III.I.III Función cardiovascular:

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de enfermedades degenerativas del corazón y del sistema circulatorio de la sangre e incluyen la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica y el accidente cerebrovascular. Estas patologías conducen a la pérdida de la función cardíaca y dañan al tejido muscular del corazón que pone en peligro la vida, como consecuencia de la falta de oxígeno en el músculo cardíaco.

Entre algunos de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de ECV se encuentran: presión arterial alta, inflamación, niveles inadecuados de lipoproteína en la sangre, resistencia a la insulina y el control de la formación de coágulos sanguíneos; es en estos factores en los cuales los alimentos funcionales pueden llegar a incidir de manera que se pueda prevenir la ECV.

Los niveles de lípidos en la sangre pueden verse influenciados por los ácidos grasos de la dieta, una influencia generalmente relacionada con su tamaño molecular y forma y el grado de saturación de sus cadenas de hidrocarburos. Los ácidos grasos transinsaturados en la dieta pueden aumentar las LDL plasmáticas y reducir las concentraciones de colesterol HDL, por lo que reducir su ingesta puede conducir a reducir el riesgo de ECV.

La fibra dietética de tipo viscosa soluble tiene la capacidad de disminuir las concentraciones de colesterol LDL, particularmente en personas con altos niveles de lipoproteínas.

Los factores de adhesión célula a célula están implicados en el daño al endotelio arterial y en la formación de coágulos sanguíneos, por lo que inhibir su formación resulta vital y puede lograrse interfiriendo en la oxidación de LDL, lo cual se logra incorporando a la dieta antioxidantes, como los flavonoides vegetales.

El folato tiene el potencial de reducir el riesgo cardiovascular al disminuir el nivel plasmático de homocisteína, y de esta manera proteger la integridad vascular.

Para reducir la presión arterial, resulta beneficioso incrementar la ingesta de potasio y calcio y reducir la de sodio. El consumo de ciertos ácidos grasos y péptidos derivados de proteínas de la leche también puede ser de gran ayuda para el mismo fin.

Finalmente, es importante mencionar que dos de las áreas más importantes del desarrollo de alimentos funcionales son el uso de esteroides vegetales y ésteres de estanol y proteína de soja para reducir los niveles de colesterol LDL en una variedad de condiciones.

III.I.IV Defensa contra el estrés oxidativo:

Sabemos que el oxígeno es un elemento vital para el sostenimiento de la vida, sin embargo éste suele verse involucrado en reacciones que resultan tóxicas para el cuerpo humano dando lugar a la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) por su siglas en inglés, las cuales actúan como oxidantes y se cree que son los mayores contribuyentes al desarrollo de condiciones asociadas con el envejecimiento, como lo son las enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer, cataratas, disminución de la actividad en el sistema inmune relacionada con la edad y enfermedades degenerativas del sistema nervioso, como el Parkinson y Alzheimer.

Una línea de defensa ante esta situación son los conocidos antioxidantes, componentes de pequeño peso molecular que se encuentran en la dieta y que se cree, respaldan a las propias defensas del cuerpo. La mayoría son de origen vegetal, ya que las plantas producen una gran cantidad al estar constantemente expuestas a la luz visible y a la luz ultravioleta y a otras radiaciones que las vuelven especialmente susceptibles al daño por las formas activadas de oxígeno. Los antioxidantes más conocidos son la vitamina E, la vitamina C, los carotenoides y los polifenoles, incluidos los flavonoides.

III.I.V Función gastrointestinal:

El intestino, al funcionar como una interfaz entre la dieta y las funciones del cuerpo, se ha vuelto un importante punto de interés en la producción de alimentos funcionales. Con el fin de modificar la composición y la actividad metabólica de la microflora intestinal, se ha desarrollado el uso de probióticos y prebióticos dentro de esta área.

Los probióticos son descritos como ingredientes alimentarios microbianos vivos que suponen un beneficio para la salud del consumidor. Debido a que las bacterias probióticas son solo transitorias en el tracto intestinal y no se vuelven parte de la microflora intestinal del huésped, resulta necesario consumirlas con regularidad para mantener los efectos favorables que se han demostrado, entre ellos, una reducción de la incidencia o gravedad

de las infecciones gastrointestinales, alivio de la intolerancia a la lactosa y promoción de la salud en el tracto digestivo mediante la alteración de la respuesta inmune local, lo cual es una explicación probable de la reducción observada en el riesgo de enfermedad atópica en niños después de la ingesta de probióticos. Las principales aplicaciones de los probióticos están en los yogures y productos lácteos fermentados, donde las principales bacterias utilizadas son varias especies de lactobacilos y bifidobacterias combinadas (o no) con *Streptococcus thermophilus*.

Por otro lado, los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento o modificando la actividad metabólica de una o un número limitado de especies bacterianas ya establecidas en el colon que tienen el potencial de mejorar la salud del hospedador. Hay dos criterios con los que deben de cumplir para ser considerados como tales: no hidrolizarse ni absorberse en la parte superior del tracto gastrointestinal para de esta manera poder llegar al colon en cantidades significativas, y deben ser sustratos selectivos para una o más bacterias beneficiosas que se estimulan para crecer. Además de las funciones anteriormente mencionadas, se ha demostrado que los prebióticos están asociados a una serie de beneficios, como lo son la inhibición de lesiones precursoras de adenomas y carcinomas, aumento en la absorción de minerales como el calcio y el magnesio, aumento en la producción de ácidos butíricos y otros ácidos grasos de cadena corta y activación del sistema inmune, así como su capacidad de modular la función intestinal y el tiempo de tránsito, lo que los conduce a tener el potencial de ayudar a reducir algunos de los factores de riesgo involucrados en las causas de las enfermedades colorrectales. Los prebióticos se pueden incorporar a los productos lácteos, manteca, productos horneados y pan, cereales y barras para el desayuno, aderezos para ensaladas, productos cárnicos y algunos productos de confitería. El desarrollo de productos prebióticos como alimentos funcionales va direccionado a proporcionar sustratos fermentables específicos para bacterias tales como bifidobacterias y lactobacilos.

Se le denomina simbiótico a la mezcla entre probióticos y prebióticos.

III.I.VI Rendimiento cognitivo y mental:

Algunos efectos de los alimentos o componentes de los alimentos cumplen una función importante en el estado de ánimo cambiante o mental. Tales cambios pueden tener consecuencias en el apetito o la sensación de saciedad, el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo y la vitalidad, y la reacción de un individuo al estrés, con los consiguientes cambios en el comportamiento.

Las necesidades específicas del consumidor objetivo son de vital importancia al considerar los alimentos funcionales para promover un rendimiento mental óptimo. Por ejemplo, para una mejora general sobre el rendimiento mental, incluidas las mejoras en la memoria de trabajo y el tiempo de decisión, así como un procesamiento de información más rápido y un mejor recuerdo de palabras, se ha evidenciado que la glucosa ejerce influencias beneficiosas. La cafeína también puede conducir a una mejora en la mayoría de las medidas de rendimiento cognitivo (tiempo de reacción, vigilancia, memoria y rendimiento psicomotor), especialmente en las horas de la mañana. Por otro lado, para producir sensaciones de somnolencia y calma, las comidas ricas en carbohidratos son de gran ayuda. Además, el aminoácido triptófano reduce la latencia del sueño. La tirosina y el triptófano pueden ayudar en la recuperación del jet lag, trastorno del sueño producido al cruzar con gran rapidez husos horarios alterando el reloj circadiano.

III.I.VII Rendimiento y mejora del estado físico:

El tipo, la intensidad y la duración del esfuerzo físico, determinarán los requisitos para nutrientes específicos y agua.

Se tiene evidencia de que los productos de rehidratación oral para atletas promueven el vaciado gástrico rápido, la absorción intestinal rápida, la retención de agua mejorada, la regulación térmica mejorada, el rendimiento físico mejorado y la fatiga retrasada. Está

demostrado que las fórmulas líquidas de alimentos, con el fin de administrar líquidos y carbohidratos disponibles y electrolitos en una forma conveniente y de fácil digestión, son de gran beneficio para los atletas. Cuando las dietas de baja energía se combinan con un entrenamiento intenso o en el caso de eventos de varios días, como las competiciones de ciclismo, las pérdidas de nitrógeno, minerales, vitaminas y oligoelementos inducidas por el ejercicio pueden ser difíciles de reponer.

La administración de suplementos de micronutrientes y el consumo de comidas o productos alimenticios especiales pueden ayudar a garantizar una ingesta adecuada en estas condiciones. Se ha demostrado que los tipos específicos de carbohidratos con índice glucémico moderado a alto combinados entre sí y con proteínas influyen en el rendimiento físico y mejoran la recuperación de los atletas, y esto ofrece un potencial para el desarrollo de alimentos funcionales.

III.I.VIII Alimentos funcionales y cáncer:

Si bien ILSI no menciona la importancia de los alimentos funcionales para la prevención del desarrollo de cáncer, se ha evidenciado en diversas fuentes el potencial que éstos representan para dicho fin; por ejemplo, los flavonoides tienen efectos favorables en la prevención o terapia de cáncer de colon, ovarios, pulmones, laringe, próstata, pancreático, de mama, renal, entre otros (Aghajanjpour et al., 2017). Se puede mencionar el té verde que es rico en catequinas (Chen & Lin, 2015), las procianidinas del chocolate (Katz, Doughty, & Ali, 2011) o la apigenina presente en varias frutas y vegetales (Yan, Qi, Li, Zhan, & Shao, 2017). Por otro lado, el licopeno, carotenoide presente principalmente en tomates (y frutos de tonalidades rojizas como sandía, durazno o papaya), ha demostrado en una gran cantidad de estudios, su capacidad para prevenir el crecimiento de varias líneas de células cancerosas humanas. (Clinton, 1998; Giovannucci, Rimm, Liu, Stampfer, & Willett, 2002; Levy et al., 1995; Zhang et al., 2017).

El ajo cuenta con compuestos organosulfurados fisiológicamente activos (alicina, sulfuros

alílicos) cuyo consumo, según (Fleischauer, Poole, & Arab, 2000), se encuentra inversamente relacionado con ciertos tipos de cáncer, particularmente el de estómago.

La siguiente tabla describe los mecanismos para la prevención del cáncer de algunos compuestos que pueden ser utilizados para la elaboración de alimentos funcionales.

Tabla I. Mecanismos de prevención de cáncer de principales productos naturales.

Compuesto	Fuentes dietéticas	Efectos
α-caroteno	Vegetales amarillo-naranja y verde oscuro	En el aumento de la dosis moderada mejorar la comunicación intercelular de unión gap
β-caroteno	Verduras de hoja verde y frutas y verduras de color naranja y amarillo	Similar a α -caroteno
Licopeno	Tomates, sandía, chabacano, duraznos	El licopeno es más potente que el α y el β -caroteno para inhibir el crecimiento celular de varias líneas de células cancerosas humanas
Luteína	Vegetales de hoja verde oscuro	La luteína es eficiente en la progresión del ciclo celular e inhibe el crecimiento de varios tipos de células cancerosas
β-criptoxantina	Frutas naranjas	Efectos antiinflamatorios; inhibe los riesgos de algunos tipos de cáncer
Astaxantina	Algas verdes, salmón, trucha	Modifica las comunicaciones de uniones gap
Cantaxantina	Salmón, crustáceo	Eliminadores de radicales libres y potentes atenuadores de especies reactivas de oxígeno
Fucoxantina	Algas marrones, heterokontas	Anticancerígeno y antiinflamatorio
Isotiocianatos	Brócoli, coliflor, col rizada	Disminuye el riesgo de cáncer de pulmón, mama, hígado, esófago, estómago, intestino delgado y colon
Flavonoides	Sintetizados por plantas	Eficiente en la prevención o tratamiento de muchos cánceres
Probióticos	Yogurt y alimentos fermentados	Alivia los síntomas del cáncer
Fitoestrógenos (genisteína y daidzeína)	Alimentos ricos en Soja y fitoestrógenos	Compite con los estrógenos endógenos para unirse al receptor de estrógeno
Fibra	En la mayoría de los alimentos	Disminuir el cáncer de colon y

	(vegetales y cereales, etc.)	próstata
Omega 3	Pescado o aceite de pescado	Reducir el cáncer de mama y próstata

Tabla adaptada de Aghajpour et al., 2017

III.II Flavonoides

Durante los últimos años, se ha presentado un interés creciente dirigido hacia la investigación de flavonoides provenientes de fuentes vegetales debido a sus versátiles beneficios para la salud informados en diversos estudios epidemiológicos. Las investigaciones más recientes se han centrado en los aspectos de salud de los flavonoides para humanos. Se ha demostrado que muchos flavonoides tienen una alta capacidad para limitar el daño oxidativo de las células, capacidad de eliminación de radicales libres, prevención de enfermedades coronarias, hepatoprotección, actividades antiinflamatorias y anticancerígenas, mientras que algunos otros exhiben actividades antivirales potenciales, disminución en la incidencia de diabetes tipo 2, trastornos neuromusculares y muchas otras enfermedades y condiciones de salud. (Kumar & Pandey, 2013) (Sebastian et al., 2015) (Andersen & Markham, 2005).

Los flavonoides consisten en un gran grupo de compuestos polifenólicos que tienen una estructura de benzo-γ-pirona y se encuentran ubicuamente presentes en las plantas, las cuales los sintetizan en respuesta a la infección microbiana. (Mahomoodally, Gurib-Fakim, & Subratty, 2005). Químicamente los flavonoides se basan en un esqueleto de quince carbonos que consiste en dos anillos de benceno (A y B, como se muestra en la Figura 1) unidos a través de un anillo de pireno heterocíclico (C). Se pueden dividir en una variedad de clases tales como flavonas (por ejemplo, flavona, apigenina y luteolina), flavonoles (por ejemplo, quercetina, kaempferol, miricetina y fisetina), flavanonas (por ejemplo, flavanona, hesperetin y naringenina), entre otros. Estas clases difieren en el nivel de oxidación y el patrón de sustitución del anillo C, mientras que los compuestos individuales dentro de una

clase difieren en el patrón de sustitución de los anillos A y B (Middleton, 1998) (Heim, Tagliaferro, & Bobilya, 2002).

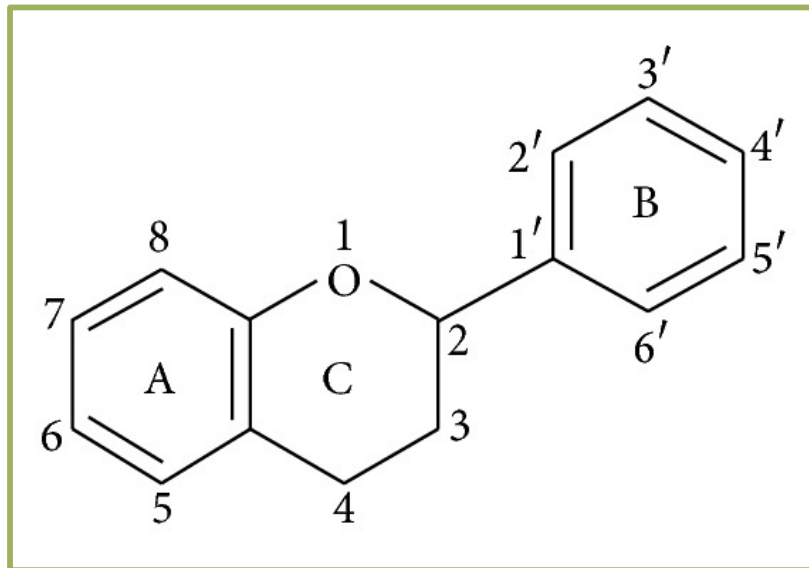


Figura I. Estructura básica de flavonoides.

La mayoría de los flavonoides están presentes en la naturaleza como glucósidos y otros conjugados (los flavanoles son una excepción), lo que contribuye a su complejidad y al gran número de moléculas individuales que se han identificado (más de 5000). (Beecher, 2003). Muchos flavonoides se reconocen fácilmente como pigmentos florales en la mayoría de las familias de angiospermas. Sin embargo, su aparición no se limita a las flores sino que se encuentran en todas las partes de las plantas (Dewick, 2011). Los flavonoides también se encuentran abundantemente en alimentos y bebidas de origen vegetal, como frutas, verduras, té, cacao y vino; por lo tanto, se denominan flavonoides dietéticos. Las diversas clases en las que se dividen los flavonoides tienen fuentes principales únicas. Por ejemplo, las cebollas y el té son las principales fuentes dietéticas de flavanoles y flavonas. Por lo anterior, los polifenoles vegetales más comunes y que se obtienen en mayor cantidad de la dieta diaria de origen vegetal. (Chun, Chung, & Song, 2007).

La tabla II ejemplifica algunos flavonoides específicos junto con las clases a las que pertenecen, así como las fuentes dietéticas de las cuales pueden ser obtenidos.

Tabla II. Ejemplos de flavonoides y su presencia en alimentos.

Flavonoide	Clase	Fuentes dietéticas
Quercetina	Flavonol	Verduras, frutas y bebidas, especias, sopas, jugos de fruta
Rutina	Flavonol	Té verde, semillas de uva, pimiento rojo, manzana, frutas cítricas, bayas, duraznos
Macluraxantona	Xantona	<i>Maclura tinctoria</i> (palo de mora)
Genisteína	Isoflavona	Grasas, aceites, carne de res, trébol rojo, soja, <i>Psoralea</i> , habas
Escopoletina	Ciumarina	Vinagre, café de diente de león
Daidzeína	Isoflavona	Soja, tofu
Taxifolina	Flavanonol	Vinagre
Naringenina	Flavanona	Uvas
Eriodictiol	Flavanona	Limonas, escaramujos
Fisetina	Flavonol	Fresas, manzanas, cebollas, pepinos
Teaflavina	Catequina	Hojas de té, té negro
Peonidina	Antocianidina	Arándanos, ciruelas, uvas, cerezas, camotes
Diosmetina	Flavona	Guisantes

Tricina	Flavona	Salvado de arroz
Hesperidina	Flavanona	Naranja, jugo de naranja, limón, lima
Epicatequina	Flavan-3-ol	Leche, chocolate, grasa reducida
Miricetina	Flavonol	Verduras, frutas, nueces, bayas, té, vino tinto
Taxifolina	Flavanonol	Frutas cítricas
Kaempferol	Flavonol	Manzanas, uvas, tomates, té verde, papas, cebollas, brócoli, coles de Bruselas, calabaza, pepinos, lechuga, ejotes, duraznos, moras, frambuesas, espinacas
Luteolina	Flavona	Apio, brócoli, pimiento verde, perejil, tomillo, diente de león, té de manzanilla, zanahorias, aceite de oliva, menta, romero, naranjas, orégano
Apigenina	Flavona	Leche, chocolate, grasa reducida

Tabla adaptada de (Panche, Diwan, & Chandra, 2016)

Sin embargo, la ineficiente administración sistémica y la pobre biodisponibilidad oral de estos compuestos polifenólicos bioactivos han limitado en gran medida sus aplicaciones a los humanos (Siddiqui et al., 2009). Baja solubilidad, inestabilidad en las condiciones encontradas en el tracto gastrointestinal (pH, enzimas, presencia de otros nutrientes), tiempo de residencia gástrica insuficiente y la dificultad de que muchos polifenoles se difundan a través de las células a través de las membranas celulares de la bicapa lipídica, han sido algunos de los problemas que se presentan al desarrollar nuevas alternativas en las que se puedan tomar los beneficios de estos compuestos y que favorezcan la salud del ser humano (Z. Li, Jiang, Xu, & Gu, 2015), (Heleno, Martins, Queiroz, & Ferreira, 2015).

III.III Quercetina

La quercetina es uno de los flavonoides más abundantes; se encuentra en una gran variedad de frutas y verduras, principalmente en aquellas de hoja verde, té negro, arándanos, cebolla, grosella negra, nuez, manzana, uva roja y apio (Dmitrienko, Kudrinskaya, & Apyari, 2012). Particularmente en México, el consumo de quercetina proviene mayoritariamente de frijol, nueces, cacahuates, pistaches, chía, orégano y cilantro (Chávez-Mendoza & Sánchez, 2017) (Vicente & Prieto M, 20163) (Amorati, Baschieri, Cowden, & Valgimigli, 2017; Vicente & Prieto M, 20163) (Lin, Mukhopadhyay, Robbins, & Harnly, 2007). La ingesta diaria de quercetina en la dieta occidental es alta, de aproximadamente 15 mg; como ejemplo, se estima que la cebolla roja, la cebolla común, el arándano y la higo tienen 39, 20, 8 y 5 mg de quercetina aglicona por cada 100 g de peso fresco de la porción comestible, respectivamente. (Lesjak et al., 2018).

III.III.I Características de la quercetina

Se clasifica como flavonol, una de las seis subclases de compuestos flavonoides. El nombre se ha utilizado desde 1857, y se deriva del quercetum (bosque de robles), después de Quercus. Es un inhibidor de transporte de auxina polar de origen natural y pertenece a la clase llamada flavonoides que no se pueden producir en el cuerpo humano (Li et al., 2016). Es de color amarillo y es poco soluble en agua caliente, bastante soluble en alcohol y lípidos e insoluble en agua fría. Debido a las cuestiones de poca solubilidad en agua anteriormente mencionadas, resulta difícil su incorporación para la realización de alimentos (especialmente aquellos que son a base de grano), además de que les confiere un característico color oscuro, que no interviene con el resto de las propiedades organolépticas, sin embargo genera poca aceptación por parte del consumidor (Chávez-Santoscoy, Lazo-Vélez, Serna-Sáldivar, & Gutiérrez-Urbe, 2016).

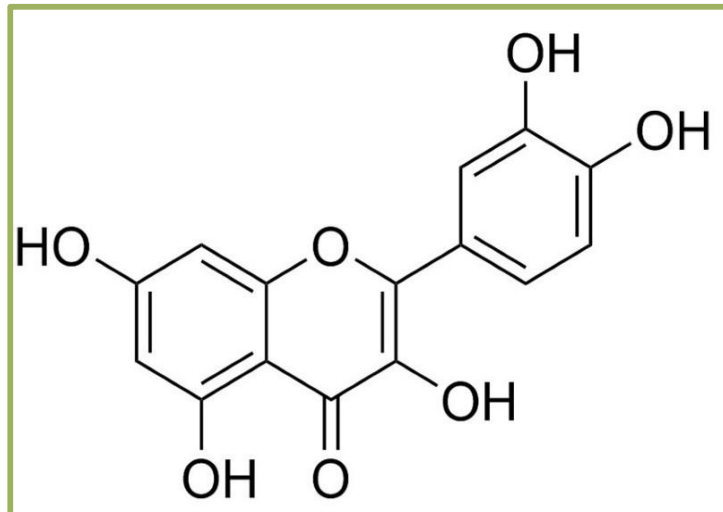


Figura II. Estructura de la quercetina. (“Quercetin|STEMCELL Technologies,” n.d.)

III.III.II Propiedades bioactivas de la quercetina

Tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antimicrobianos, antivirales, anticancerígenos, cardioprotectores, neuroprotectores y hepatoprotectores. (Gruse et al., 2015; Velázquez et al., 2014). Se dice que la quercetina es uno de los bioflavonoides más utilizados para el tratamiento de trastornos metabólicos e inflamatorios. (Lakhanpal & Rai, 2007). Se afirma que la capacidad de la quercetina ejerce una gran cantidad de efectos beneficiosos sobre la salud, incluida la protección contra diversas enfermedades, como la osteoporosis, el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares. Los estudios mostraron que ha habido una reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sujetos, que tenían una alta ingesta de flavonoides (Anand David, Arulmoli, & Parasuraman, 2016).

III.III.II.I Efecto antioxidante: Existe una variedad de artículos que han demostrado la capacidad que tiene la aglicona de Quercetina para eliminar la presencia de radicales libres en el organismo (Lesjak et al., 2018) (Abdel-Hamid, Rabia, & Newair, 2016) ((Abdel-Hamid et al., 2016; Anand David et al., 2016). El carácter antioxidante de la quercetina está asociado a su estructura química, especialmente la presencia y ubicación de las

sustituciones de hidroxilo (-OH) y el anillo B de tipo catecol. Las propiedades estructurales de esta potente capacidad antioxidante se deben a la presencia de (I) un grupo orto-dihidroxi o catecol en el anillo B, (II) un doble enlace 2,3 y (III) una sustitución de hidroxilo en las posiciones 3 y 5 (Ozgen, Kilinc, & Selamoğlu, 2016). Se considera que la quercetina es un fuerte antioxidante debido a su capacidad para neutralizar radicales libres y unir iones de metales de transición, mientras que al mismo tiempo se somete a un proceso de oxidación para generar un radical semiquinona. El radical de la semiquinona lábil pasa por otra reacción de oxidación para causar la formación de una quercetinquinona. La Quinona reacciona intensamente con los tioles proteicos y es erradicada por el glutatión, que a su vez reduce su nivel (Alrawaiq & Abdullah, n.d.).

III.III.II.II Efecto antiinflamatorio: Algunos estudios han informado que, in vitro, la quercetina puede inhibir diversas citoquinas, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF α) (Manjeet K & Ghosh, 1999). También se sabe que inhibe la producción de las enzimas productoras de inflamación ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX) (Kim, Mani, Iversen, & Ziboh, 1998). Además, puede inhibir la liberación mediada por Fc γ 2b R1 de citoquinas proinflamatorias, triptasa e histamina de células cebadas derivadas de sangre del cordón umbilical humano (hCBMC); esta inhibición parece implicar la inhibición de la afluencia de calcio, así como la fosfo-proteína quinasa C (PKC) (Kempuraj et al., 2005).

III.III.II.III Efecto antimicrobiano: Se ha probado en múltiples ocasiones la actividad antimicrobiana de la quercetina, dando como resultado respuestas favorables; tal es el caso del estudio realizado por (Jaisinghani, 2017), el cual, tras cultivar determinados microorganismos en presencia de quercetina obtuvo que *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* se inhibieron a 20 mcg/ml mientras que se observó una actividad moderada contra *Escherichia coli* y *Proteus vulgaris* y ninguna actividad contra *Shigella flexneri* y *Lactobacillus casei* var *shirota* que se confirmaron mediante la concentración Bactericida Mínima y el método de difusión en agar respectivamente. Estos resultados concordaron con investigaciones anteriores comunicadas por otros autores para inhibir

diferentes microorganismos tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *A. parasiticus*, *A. flavus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *M. luteus* y *E. coli* en concentraciones que van desde 100 a 500 mcg/ml. Además, en otro estudio con cumarina y quercetina, se documentó la actividad antimicrobiana de estos agentes contra la cepa bacteriana de la gastroenteritis (Rauha et al., 2000) (Nitiema LW, Savadogo A, Simpore J et al., 2012).

III.III.II.IV Efecto antiviral: Entre los estudios que se han realizado para evaluar la actividad antiviral de la quercetina, se puede mencionar el realizado en 2016 por Wenjiao Wu, en el que se probó que la quercetina ejerce un efecto inhibitorio evidente para las infecciones del virus H1N1 y H3N2, por medio de una reducción de la transcripción del ARNm HA en células infectadas con dichos virus (Wu et al., 2015).

III.III.II.V Efecto anticancerígeno: La quercetina es un compuesto único debido a su potencial para combatir las enfermedades relacionadas con el cáncer de forma multidisciplinar (Hashemzaei et al., 2017) Varios estudios han investigado la actividad anticancerígena de la quercetina y en particular, se ha informado que la quercetina en diversas concentraciones suprime el crecimiento tumoral de varias líneas celulares cancerosas, que incluyen mama, colorrectal, estómago, cabeza y cuello, pulmón, ovario, melanoma y leucemia (J. Chen & Kang, 2005; Spagnuolo et al., 2012) (Yoshida et al., 1990) Además, se ha demostrado que la quercetina inhibe la liberación de P-glicoproteína en la línea celular MCF-7 y potencia la actividad anticancerígena in vitro de la adriamicina en la línea celular de cáncer de mama (Scambia et al., 1994). Recientemente se ha demostrado que la quercetina produce una despolarización del potencial de membrana mitocondrial e induce la detención de la fase S, lo que conduce a la apoptosis en las células cancerosas (Srivastava et al., 2016).

III.III.II.VI Efecto cardioprotector: Se ha reportado en múltiples ocasiones la actividad que ejerce la quercetina para disminuir los niveles de colesterol y promover el transporte de

lípidos. En 2011 se demostró que una dieta rica en quercetina se traduce en un aumento significativo en las concentraciones séricas de colesterol HDL y una disminución significativa de la glucosa y la presión arterial (Lee et al., 2011). Por otro lado, también se ha demostrado que la combinación de la suplementación de quercetina con el ejercicio es más evidente en los genes de transporte pro-reverso del colesterol, lo que indica un mecanismo plausible para su efecto beneficioso combinado (Garelnabi, Mahini, & Wilson, 2014).

III.III.II.VII Efecto neuroprotector: Para ejemplificar los beneficios que aporta la quercetina en esta área, se puede citar el trabajo realizado recientemente por (Kale et al., 2018), en el que se demostró que la quercetina confiere una neuroprotección significativa después de una lesión cerebral inducida por radiación al disminuir los niveles plasmáticos y tisulares de malondialdehído (uno de los productos más conocidos de la oxidación de lípidos y que se utiliza como marcador de lesión de la membrana celular así como la degeneración celular) y los parámetros de infiltración, aunado a un incremento del estado antioxidante total. Entre los metales, se ha demostrado que la quercetina brinda protección contra la neurotoxicidad del plomo, el metilmercurio y el tungsteno (Kale et al., 2018; Sachdeva, Pant, Kushwaha, Bhargava, & Flora, 2015). Los estudios in vitro en líneas celulares neuronales y en neuronas primarias han demostrado que la quercetina, a bajas concentraciones micromolares, antagoniza la toxicidad celular inducida por diversos oxidantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de ácido linoleico) y otras moléculas neurotóxicas que se cree que actúan induciendo el estrés oxidativo (por ejemplo, 6-hidroxidopamina y N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinio) (Ossola, Kääriäinen, & Männistö, 2009) (Dajas, 2012)

III.III.II.VIII Efecto hepatoprotector: (Rojas et al., 2016) demostraron que al administrar quercetina a células hepáticas infectadas con el virus de la hepatitis C, la quercetina disminuye significativamente la replicación del genoma viral, la producción de partículas de HCV infecciosas y la infectividad específica de las partículas virales recientemente producidas; también encontraron que cuando se aplica directamente sobre partículas de VHC, la quercetina reduce su infectividad en un 65%, lo que sugiere que afecta la integridad

del virión. Además, previno la regulación por incremento inducida por el VHC de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT, una enzima que sintetiza triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico, interactúa con la proteína central del VHC y está implicada no solo en la formación de nuevas gotas de lípidos sino también en la producción de VHC infeccioso) y la localización típica de la proteína del núcleo del VHC en la superficie de las gotas de lípidos, que se sabe que está mediada por la DGAT.

III.IV Nanotecnología en alimentos

Durante los últimos años, un ámbito del cual se han derivado diversas investigaciones y que ha representado una herramienta para el desarrollo de alimentos funcionales es la nanotecnología, la cual puede definirse como la creación de materiales, dispositivos y sistemas funcionales a través de la manipulación de la materia en una escala de longitud de ~1-100 nm (Srinivas et al., 2010); en estas escalas, la consideración de moléculas individuales y grupos de moléculas que interactúan en relación con las propiedades macroscópicas globales del material o dispositivo toma importancia, ya que ejerce un control sobre la estructura molecular fundamental, que permite el control sobre las propiedades químicas y físicas macroscópicas (Saini, Saini, & Sharma, 2010). Las aplicaciones específicas de la nanotecnología en alimentación y nutrición incluyen: modificar el sabor, el color y la textura de los alimentos; detección de patógenos de alimentos y microorganismos de descomposición; mejorar la calidad nutricional de los alimentos; y vehículos novedosos para la entrega de nutrientes con el objetivo de garantizar que no se degraden durante la vida útil del producto, además de servir como una herramienta para permitir un mayor esclarecimiento del metabolismo y la fisiología de los nutrientes. (Nickols-Richardson, 2007) (Srinivas et al., 2010).

Las aplicaciones potenciales de la nanotecnología en alimentos funcionales, y el diseño de suplementos nutricionales y nutraceuticos que contienen ingredientes y aditivos nanométricos como vitaminas, antimicrobianos, antioxidantes y conservantes están

actualmente disponibles para mejorar el sabor, la absorción y la biodisponibilidad (Momin, Jayakumar, & Prajapati, 2013). Para evitar la acumulación de colesterol, algunos de los nutracéuticos incorporados en los portadores consisten en licopeno, beta-carotenos y fitoesteroles. Un producto de té verde que contiene nanoselenio tiene muchos beneficios para la salud como resultado de una mejor absorción de selenio. (Jafari, 2017).

La nanoencapsulación es el proceso de empaque de materiales a nanoescala con la ayuda de nanocápsulas, y proporciona la funcionalidad del producto final que incluye la liberación controlada del núcleo. Por lo tanto, las formas encapsuladas de los ingredientes tienen varias ventajas, que incluyen una vida útil más larga, estabilidad mejorada, suministro consecutivo de múltiples ingredientes activos y liberación controlada activada por pH. Los ingredientes funcionales, como las vitaminas, los antioxidantes, los probióticos, los carotenoides, los conservantes, los ácidos grasos omega, las proteínas, los péptidos y los lípidos, así como los carbohidratos, se incorporan a un sistema de nanoliberación (Elliott, 2002). Esto aumenta la funcionalidad y la estabilidad de estos alimentos, ya que no se utilizan en su forma pura. La nanoencapsulación basada en lípidos puede potencialmente mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de los alimentos, evitando así las interacciones no deseadas con otros componentes de los alimentos. Los nanoliposomas también ayudan en el suministro controlado y específico de nutracéuticos, nutrientes, enzimas, vitaminas, antimicrobianos y aditivos (Mozafari, Johnson, Hatziantoniou, & Demetzos, 2008). Los probióticos nanoencapsulados pueden administrarse selectivamente a ciertas partes del tracto gastrointestinal, donde tienen la capacidad de modular las respuestas inmunitarias (Goderska, 2012). En el mercado actual, el pan "Tip-Top Up" en Australia Occidental está fortificado con ácidos grasos omega-3, que lo convierte en uno de los mejores ejemplos de la aplicación mencionada anteriormente. "HydraCel", un producto mineral natural (5 nm de tamaño) se puede usar para mejorar la absorción de agua y otros nutrientes en el cuerpo al disminuir la tensión superficial del agua potable (Beaudoin, Vandelac, & Papilloud, 2013). Otros productos nanoencapsulados incluyen α -lactalbumina

(una proteína de leche hidrolizada) como portador de nutrientes, micelas de caseína para el suministro de productos alimenticios sensibles, dextrinas para productos bioactivos y almidón modificado hidrofóticamente para encapsular curcumina (Semo, Kesselman, Danino, & Livney, 2007; Yu & Huang, 2010)

Hoy en día, la nanoencapsulación es un método eficaz para mejorar la biodisponibilidad de los polifenoles, principalmente mediante el aumento de su solubilidad, la disminución del proceso de degradación en el entorno intestinal elevando la tasa de permeación en el intestino delgado y reduciendo la toxicidad. Se ha informado que las bioactividades de los polifenoles, como las actividades anticancerígenas, antioxidantes y antiinflamatorias han mejorado después de la encapsulación con nanopartículas de macromoléculas de alimentos, lo que también demuestra la mayor biodisponibilidad de estos compuestos. (A & Di Salle, 2016), (Hu, Liu, Zhang, & Zeng, 2017).

III.V Ácido hialurónico

El ácido hialurónico, también llamado hialuronano, es un polímero biodegradable natural de alto peso molecular ($10^5 - 10^7$ Da). Se trata de un ramificado no sulfatado Glicosaminoglicano (GAG) compuesto de disacáridos repetitivos (ácido β -1,4-D glucurónico (conocido como ácido urónico) y β -1,3-N-acetil-D-glucosamida). El ácido hialurónico puede incluir varios miles de moléculas de azúcar en la columna vertebral. Es un polianión que puede autoasociarse y al estar cargado negativamente también puede unir moléculas de agua (cuando no están unidas a otras moléculas), lo que le confiere una calidad viscosa y rígida similar a la "gelatina" (Necas, Bartosikova, Brauner, & Kolar, 2008).

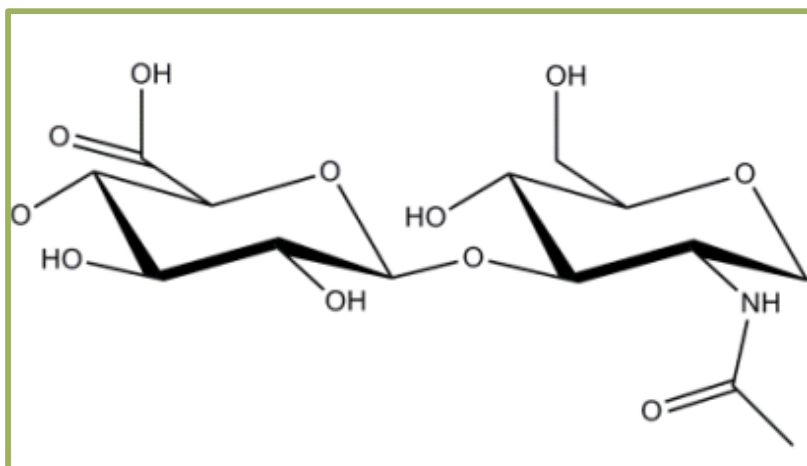


Figura III. Estructura del ácido hialurónico. (F Amir, 2008).

El ácido hialurónico es uno de los elementos principales en la matriz extracelular (MEC) de los tejidos de vertebrados. Se encuentra en casi todos los fluidos y tejidos corporales, como el líquido sinovial, el humor vítreo del ojo y el cartílago hialino. Este biopolímero funciona como un anclaje, uniendo otras moléculas de la matriz, incluido el agregano. Eso también está involucrado en varias funciones biológicas importantes, como la regulación de la adhesión celular y la motilidad celular, la manipulación de la diferenciación y proliferación celular y el suministro de propiedades biomecánicas de los tejidos. También participa en muchas vías de señalización, incluidas aquellas involucradas en el desarrollo embrionario, la curación de heridas, la inflamación y el cáncer (Garg & Hales, 2004), (Zheng Shu, Liu, Palumbo, Luo, & Prestwich, 2004). Además, no es inmunogénico ya que no inicia la respuesta inmune en humanos y otros vertebrados (De Rosa M, 2010).

Debido a su biocompatibilidad, alta retención de humedad y propiedades viscoelásticas únicas, se presta a aplicaciones biomédicas como la administración de fármacos, la cirugía oftálmica, el tratamiento de la osteoartritis y la ingeniería de tejidos. También se utiliza en aplicaciones de cosméticos, especialmente como rellenos dérmicos y humectantes (DeAngelis, 2012), (Fagien & Cassuto, 2012). Es por sus características que fue seleccionado para la realización de los nanocomplejos en el presente trabajo, puesto que gracias a su retención de agua se vuelve un vehículo ideal para entregar compuestos fenólicos, en este caso la quercetina, que como se ha mencionado anteriormente, poseen

una baja solubilidad así como poca inestabilidad, que impiden al organismo absorberlos en su totalidad. (Nasr 2016) realizó una nanoemulsión lipídica basada en ácido hialurónico al 1.5% p/v, la cual coencapsulaba a los polifenoles resveratrol y curcumina, demostrando una gran capacidad de preservar su potencial antioxidante y de protección contra la degradación.

IV. METODOLOGÍA

IV.I Nanopartículas

Previo a la elaboración del pan, se llevó a cabo la síntesis de nanopartículas de quercetina por la Q.F.B. Melissa Zulahi Gallegos Granados. Se realizaron los tratamientos denominados "C" y "E". Los cuales fueron sintetizados como se describe brevemente a continuación: inicialmente para cada uno se agregó 500 mL de agua en un matraz Erlenmeyer de 500 mL, se colocó en un agitador magnético a temperatura ambiente y posteriormente se agregó 1gr de TPP y 1gr de Ácido hialurónico (HA) para el tratamiento "C", y 2 gr de TPP seguidos de 2 gr de Ácido hialurónico (HA) para el tratamiento "E". Una vez disueltos los excipientes se procedió a tapar el matraz con papel aluminio, con el fin de que al agregar los 50 mg y 25 mg de quercetina, para "C" y "E", respectivamente, ésta no se degradara con la luz del laboratorio. Se dejó en agitación por 15 minutos y se procedió a sonicar las soluciones por 15 minutos, a temperatura ambiente.

Las soluciones fueron llevadas al secador por aspersion ADL311S previamente purgado con agua destilada para obtener un micro encapsulado de cada solución. Se trabajó el equipo con una temperatura de salida de $60^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ y una temperatura de entrada de 180°C , con una presión de 0.13-0.15 M P.a. La solución "C" se secó por aproximadamente 1.5 horas y se obtuvo un total de polvo de 0.66 gr. La solución "E" Se secó por aproximadamente 2 horas y se obtuvo un total de polvo de 1.27 gr.

IV.II Elaboración del pan

El método seleccionado fue el de micrococión de pan de masa recta 10-10.03 (Chávez-Santoscoy, Lazo-Vélez, Serna-Sáldivar, & Gutiérrez-Uribe, 2016). Las formulaciones incluyeron harinas compuestas que contenían 85%, 85.25%, 85.3%, 85.4% u 85.5% de harina de trigo comercial enriquecida con 0.5%, 0.25%, 0.2%, 0.1% o 0% de polvo liofilizado de nanocomplejos a base de quitosano que contenían quercetina, respectivamente. Las formulaciones fueron denominadas como se describe en la Tabla III.

Tabla III. Codificación para la elaboración del pan de caja enriquecido.

Descripción	Código	Porcentaje de harina	Porcentaje de nanopartículas
Pan enriquecido con nanopartículas E en concentración alta	PE[A]	85%	0.5%
Pan enriquecido con nanopartículas E en concentración baja	PE[B]	85.25%	0.25%
Pan enriquecido con nanopartículas C en concentración alta	PC[A]	85.3%	0.2%
Pan enriquecido con nanopartículas C en concentración baja	PC[B]	85.4%	0.1%
Pan Control	P[C]	85.5%	0%

*Nanopartículas de Ácido Hialurónico para la encapsulación de Quercetina

La formulación para cada pan consistió en 5% de azúcar de caña refinada (Max Select, Central detallista, S.A. de C.V., Tijuana, B.C.N., México), 4% de aceite de coco (Lou Ana, Ventura Foods LLC, Brea, California, Estados Unidos), 1 % de sal yodada refinada (La Fina, Sales del Istmo, Coatzacoalcos, Veracruz, México), 2% de levadura seca (Saccharomyces cereviceae) (Saf-instant, Safmex S.A. de C.V./Fermex S.A. de C.V., Toluca, Edo. de México, México), 2% de leche en polvo (Nestlé de México, México, DF, México) y 0.5% de lecitina (Brenda's, establecimiento de compra local, Tijuana, B.C.N., México). Todos los ingredientes fueron incorporados en el paso de mezclado inicial. Las masas se mezclaron

con la cantidad predeterminada de agua destilada a 25°C usando un mezclador de masa de 100-200 g (National Manufacturing Co., Lincoln, Nebraska). La óptima absorción de agua y los tiempos de mezcla se determinaron observando las propiedades de la masa o el desarrollo del gluten (formación de película, brillo y adherencia de la masa). Después de 30 minutos de enfriamiento a temperatura ambiente, los panes se cortaron en rodajas de 15 mm de grosor, se envasaron en bolsas de polietileno selladas y se almacenaron a temperatura ambiente durante 24 horas para el análisis.

En la figura IV se aprecia el pan control y el pan con nanopartículas C en concentración alta, donde se demuestra que la adición de dichas nanopartículas no interfirió con las propiedades organolépticas del pan, guardando así relación con el peso, altura, volumen, color y textura iniciales, siendo muy notorio el hecho de que el color original del pan haya sido conservado (característica presente en el resto de los panes).

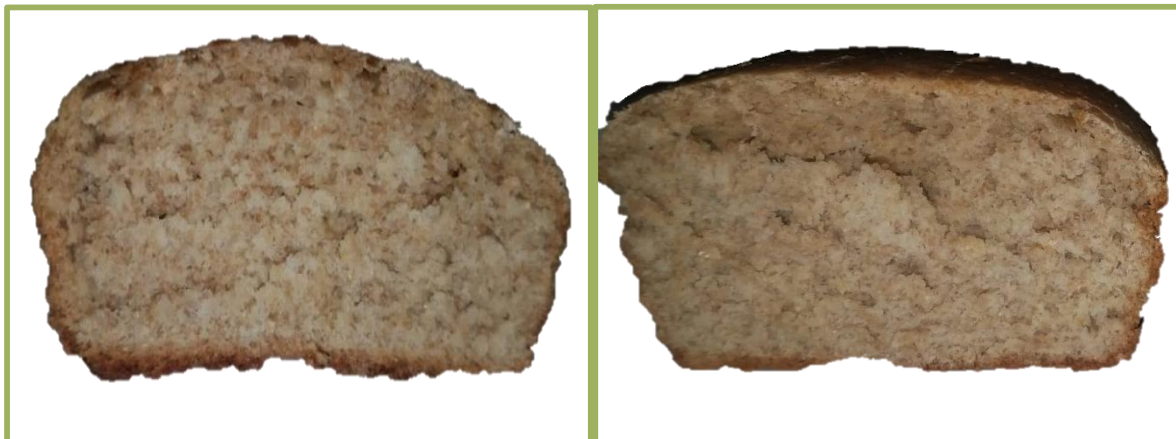


Figura IV. P[C] Vs. PC[A].

En la figura V se pueden apreciar el pan control y el pan con nanopartículas C en concentración baja, donde el pan aún conserva las propiedades organolépticas obtenidas en primera instancia.



Figura V. P[C] Vs. PC[B].

La figura VI muestra el pan control y el pan con nanopartículas E en concentración alta, donde si bien existe una similitud entre el peso, la altura, el volumen y el color, se puede notar cierta variación en la textura.



Figura VI. P[C] Vs. PE[A].

En la figura VII se aprecia el pan control y el pan con nanopartículas E en concentración baja, donde se observa una disminución en la diferencia de textura, encontrándose más próximo a las propiedades organolépticas iniciales.



Figura VII. P[C] Vs. PE[B].

IV.III Pruebas sensoriales

En base al método utilizado por (Chávez-Santoscoy et al., 2016), se seleccionaron 30 consumidores para evaluar características sensoriales y la aceptabilidad general de los panes de control y experimentales 24 horas después de la cocción. Las evaluaciones se realizaron en un laboratorio de alimentos de la Universidad Autónoma de Baja California campus Tijuana de acuerdo con las pautas debidas (Watts & International Development Research Centre (Canada), 1992). Las evaluaciones se dividieron en dos sesiones.

IV.III.I Primera Sesión

Durante esta sesión se procedió a evaluar los panes PC[A], PC[B] y P[C]. De los 30 consumidores seleccionados, 20 recibieron simultáneamente las 3 muestras codificadas, y los 10 restantes recibieron únicamente PC[B] y P[C]. Se les brindó una boleta, y se les pidió que calificaran el color, la textura, el sabor, el olor y la calidad general en una escala hedónica de 5 puntos, donde 1 era "antipatía" y 5 como "mucho".

IV.III.II Segunda sesión

Durante esta sesión se evaluaron los panes PE[A], P[B] y P[C]. Los 30 consumidores recibieron simultáneamente las 3 muestras codificadas, Se les brindó una boleta, y se les pidió que calificaran el color, la textura, el sabor, el olor y la calidad general en una escala hedónica de 5 puntos, donde 1 era "antipatía" y 5 como "mucho".

V. *Resultados y discusión*

V.I Pan C

Se puede observar en la figura VII una aceptación generalizada de los panes adicionados con nanocomplejos, teniendo ambos, resultados próximos al pan control y siendo el designado como PC[B] el que obtuvo mayores respuestas favorables por parte de los consumidores. Se ha demostrado en múltiples ocasiones la efectividad que resulta de utilizar la nanoencapsulación como entrega de diversas sustancias en la realización de alimentos funcionales, sin que éstas interfieran con la obtención final, permitiendo así que los sabores desagradables como los polifenoles puedan ser enmascarados y reduciendo el característico color oscuro que en este caso suelen conferirle a los alimentos a base de trigo (Chávez-Santoscoy et al. 2016) (Fathi, M., Martín, A., & McClements, J, 2014); Además, existen estudios en los cuales si bien no se ha nanoencapsulado la quercetina con ácido hialurónico, se ha demostrado que atraparla en nanopartículas favorece su biodisponibilidad y reduce el efecto que ejerce sobre el pan a base de trigo, como bien lo reportaron Gökmen et al., 2011, que realizaron un pan funcional enriquecido con ácidos grasos omega-3 nanoencapsulados en almidón de maíz, disminuyendo así la oxidación de los lípidos y la formación de compuestos nocivos. H. Li et al., 2009, informaron la síntesis de nanopartículas lipídicas sólidas de 155 nm de tamaño compuestas de lecitina de soja, Tween-80 y PEG que encapsularon quercetina, con una eficiencia de encapsulación del 91%. Estas nanopartículas fueron capaces de aumentar la biodisponibilidad oral relativa de la quercetina en 5,7 veces en comparación con la forma libre. Barras et al., 2009 informaron sobre las nanocápsulas recubiertas de lípidos, con una solubilidad 100 veces mayor que la quercetina libre, estable durante más de diez semanas y sin que se detectara producto de degradación.

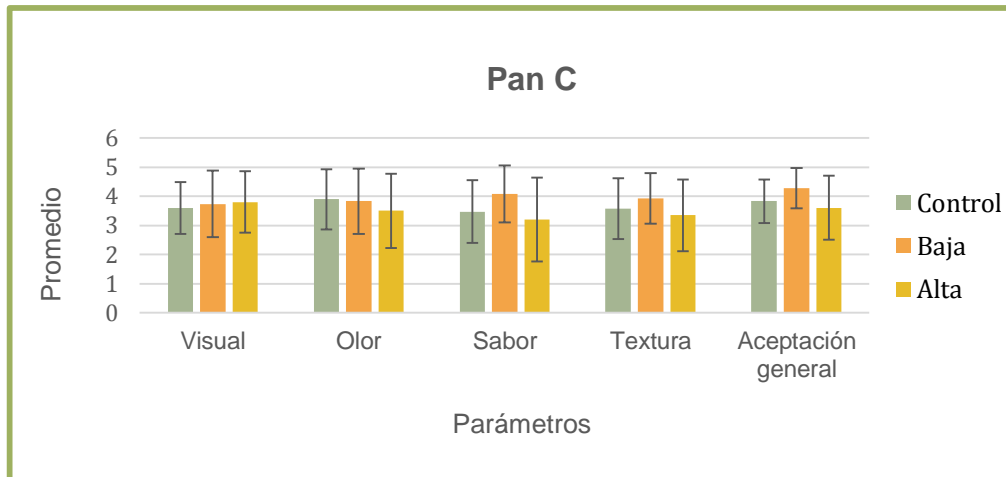


Figura VIII. Resultados Pan C.

V.II Pan E

Como se muestra en la figura VIII, los panes realizados durante esta sesión muestran una mayor aceptación por parte de los consumidores en comparación con los panes realizados anteriormente, resultando todos los parámetros con promedios por encima de 4. Curiosamente el pan PE[A], que tuvo una mayor inconsistencia en función de la textura, obtuvo una relación más cercana al pan control. (J. Lin & Zhou, 2018), reportaron que la adición de quercetina a un pan a base de harina de trigo alteró la calidad final en términos de volumen y dureza, ocasionando una pérdida en la elasticidad de la masa con menor resistencia y mayor extensibilidad; el color de la miga de pan se volvió opaco y ligeramente grisáceo ya que el brillo se vio obstaculizado después de la fortificación de la quercetina.

Sin embargo, las propiedades organolépticas del pan no se vieron afectadas con la adición de los nanocomplejos en el presente trabajo, lo cual se ve reflejado en la percepción de los consumidores y se pudo confirmar visualmente, sugiriendo que lo anterior representa una alternativa para realizar panes fortalecidos con flavonoides, sin que dichas propiedades se vean perjudicadas (Chaudhry et al., 2008)

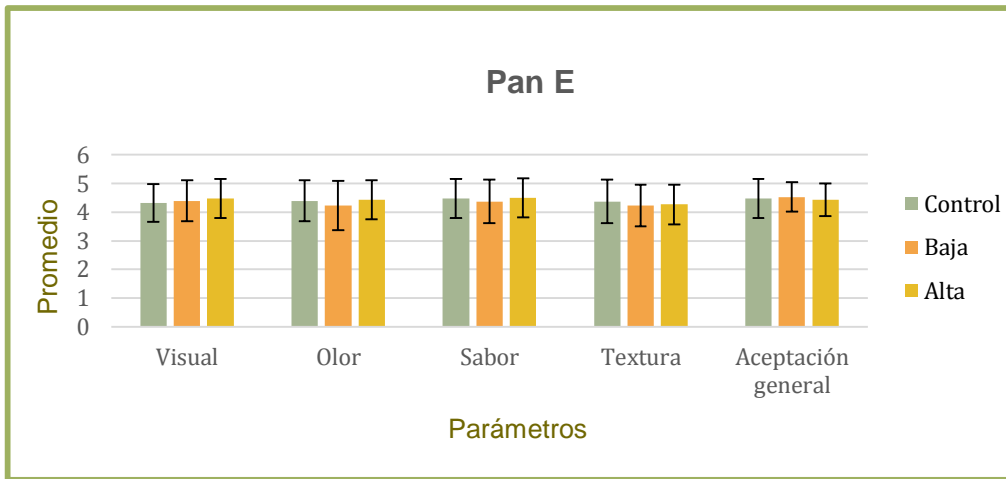


Figura IX. Resultados Pan E.

VI. CONCLUSIÓN

Tradicionalmente, el objetivo principal de un alimento ha sido completamente nutrimental, sin embargo, desde los años noventa, los consumidores han empezado a demandar que los alimentos, además de tener un rol nutrimental, tengan un aspecto funcional que contribuya al bienestar del individuo. Los alimentos funcionales son aquellos que contienen ingredientes que se ha demostrado de manera científica que contribuyen al bienestar fisiológico del individuo o que disminuyen los riesgos de enfermedades. Estos alimentos han tomado gran relevancia en los últimos años debido a que han sido pieza clave para promover beneficios a la salud que contribuyen a la prevención de enfermedades crónicas.

El presente trabajo se realizó con el fin de evaluar las características que le confiere la adición de un ingrediente funcional al pan de caja a base de trigo integral como vehículo de entrega del compuesto bioactivo estabilizado: quercetina. Las pruebas se realizaron comparando el color, la textura, el sabor, el olor y la aceptación general de los panes enriquecidos con el ingrediente funcional comparado contra un pan integral control no adicionado. Ambos panes arrojaron una aceptación general de los consumidores sin diferencia significativa comparado con el pan control. Se observó una ligera alteración de la textura en el pan E con nanocomplejos en concentración alta, sin embargo, los consumidores mostraron aceptación tras su consumo y no notaron una diferencia significativa en ninguno de ellos.

Este proyecto es una pieza clave para la demostración de que la innovación tecnológica de encapsular quercetina en nanoestructuras es una estrategia eficaz para disminuir las diferencias significativas encontradas en el pan de caja adicionado solamente con quercetina, que han sido previamente reportadas por Chavez-Santoscoy et. al. (2014). Por lo tanto la utilización de nanocomplejos como recurso para disminuir los efectos que ejercen los compuestos polifenólicos sobre las propiedades organolépticas del pan a base de trigo,

sugiere ser que dicha estrategia es una alternativa viable como vehiculo de entrega del compuestos bioactivos fenólicos. Además, representa una forma eficiente de extender la estabilidad de dichos compuestos fenolicos en alimentos a base de cereal.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Hamid, R., Rabia, M. K., & Newair, E. F. (2016). Electrochemical behaviour of antioxidants: Part 2. Electrochemical oxidation mechanism of quercetin at glassy carbon electrode modified with multi-wall carbon nanotubes. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(3), 350–356.
2. A, D. S., & Di Salle, A. (2016). Polyphenols Nanoencapsulation for Therapeutic Applications. *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics*, 5(2). <https://doi.org/10.4172/2167-7956.1000139>
3. Aghajanzpour, M., Nazer, M. R., Obeidavi, Z., Akbari, M., Ezati, P., & Kor, N. M. (2017). Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review. *American Journal of Cancer Research*, 7(4), 740–769.
4. Alrawaiq, N., & Abdullah, A. (n.d.). A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of PharmTech Research*, 6(3), 933–941.
5. Amorati, R., Baschieri, A., Cowden, A., & Valgimigli, L. (2017). The Antioxidant Activity of Quercetin in Water Solution. *Biomimetics*, 2(4), 9.
6. Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), 84–89.
7. Andersen, O. M., & Markham, K. R. (2005). *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. CRC Press.
8. Arai, S., Osawa, T., Ohigashi, H., Yoshikawa, M., Kaminogawa, S., Watanabe, M., ... Hirahara, T. (2001). A mainstay of functional food science in Japan--history, present status, and future outlook. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 65(1), 1–13.
9. Barras, A., Mezzetti, A., Richard, A., Lazzaroni, S., Roux, S., Melnyk, P., ... Monfilliette-Dupont, N. (2009). Formulation and characterization of polyphenol-loaded lipid nanocapsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 379(2), 270–277.
10. Beaudoin, S., Vandelac, L., & Papilloud, C. (2013). Nanofoods. In *Nanotechnology and Human Health* (pp. 109–126).

11. Beecher, G. R. (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of Nutrition*, 133(10), 3248S – 3254S.
12. Carmuega, E. (2009). Alimentos Funcionales: Un largo camino desde el Siglo V (aC) al Siglo XXI. *SAN. Actualización En Nutrición.*, 10(2), 8.
13. Chaudhry, Q., Scotter, M., Blackburn, J., Ross, B., Boxall, A., Castle, L., ... Watkins, R. (2008). Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 25(3), 241–258.
14. Chávez-Mendoza, C., & Sánchez, E. (2017). Bioactive Compounds from Mexican Varieties of the Common Bean (*Phaseolus vulgaris*): Implications for Health. *Molecules* , 22(8). <https://doi.org/10.3390/molecules22081360>
15. Chávez-Santoscoy, R., Lazo-Vélez, M., Serna-Sáldivar, S., & Gutiérrez-Urbe, J. (2016). Delivery of Flavonoids and Saponins from Black Bean (*Phaseolus vulgaris*) Seed Coats Incorporated into Whole Wheat Bread. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 222.
16. Chen, J., & Kang, J.-H. (2005). Quercetin and trichostatin A cooperatively kill human leukemia cells. *Die Pharmazie*, 60(11), 856–860.
17. Chen, Z.-M., & Lin, Z. (2015). Tea and human health: biomedical functions of tea active components and current issues. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 16(2), 87–102.
18. Chun, O. K., Chung, S. J., & Song, W. O. (2007). Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *The Journal of Nutrition*, 137(5), 1244–1252.
19. Clinton, S. K. (1998). Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutrition Reviews*, 56(2 Pt 1), 35–51.
20. Dajas, F. (2012). Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 383–396.
21. DeAngelis, P. L. (2012). Glycosaminoglycan polysaccharide biosynthesis and production: today and tomorrow. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 94(2), 295–305.
22. De Rosa M, S. C. L. G. A. (2010). Understanding and using hyaluronan. *Biopolymers*, 20, 387–412.

23. Dewick, P. M. (2011). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons.
24. Dmitrienko, S. G., Kudrinskaya, V. A., & Apyari, V. V. (2012). Methods of extraction, preconcentration, and determination of quercetin. *Journal of Analytical Chemistry*, 67(4), 299–311.
25. Durán C, R., C, R. D., & B, A. V. (2010). LA EXPERIENCIA JAPONESA CON LOS ALIMENTOS FOSHU: ¿LOS VERDADEROS ALIMENTOS FUNCIONALES? *Revista Chilena de Nutrición*, 37(2). <https://doi.org/10.4067/s0717-75182010000200012>
26. Elliott, R. (2002). Science, medicine, and the future: Nutritional genomics. *BMJ* , 324(7351), 1438–1442.
27. Estrada, S. T. (2010). *La Biotecnología en México: Situación de la Biotecnología en el Mundo y Situación de la Biotecnología en el México y su Factibilidad de Desarrollo*. Centro de Educación Continua, Unidad Allende, del Instituto Politécnico Nacional (IPN). .
28. Fagien, S., & Cassuto, D. (2012). Reconstituted injectable hyaluronic acid: expanded applications in facial aesthetics and additional thoughts on the mechanism of action in cosmetic medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 130(1), 208–217.
29. Fathi, M., Martín, A., & McClements, J. (2014). Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*, 39, 18–39.
30. Fleischauer, A. T., Poole, C., & Arab, L. (2000). Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 1047–1052.
31. Fuentes Berrio, L., Berrio, L. F., Correa, D. A., Chantre, C. A., Ordoñez, V. M. G., Universidad de Cartagena. M. Sc. Ciencia y Tecnología de Alimentos., ... Universidad de Pamplona. Ph. D. Ciencia y Tecnología de Alimentos. (2015). ALIMENTOS FUNCIONALES: IMPACTO Y RETOS PARA EL DESARROLLO Y BIENESTAR DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA. *Biotecnología En El Sector Agropecuario Y Agroindustrial*, 13(2), 140.
32. Garelnabi, M., Mahini, H., & Wilson, T. (2014). Quercetin intake with exercise modulates lipoprotein metabolism and reduces atherosclerosis plaque formation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11, 22.
33. Garg, H. G., & Hales, C. A. (2004). *Chemistry and Biology of Hyaluronan*. Elsevier.

34. Giovannucci, E., Rimm, E. B., Liu, Y., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2002). A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, *94*(5), 391–398.
35. Goderska, K. (2012). Different Methods of Probiotics Stabilization. In *Probiotics*.
36. Gökmen, V., Mogol, B. A., Lumaga, R. B., Fogliano, V., Kaplun, Z., & Shimoni, E. (2011). Development of functional bread containing nanoencapsulated omega-3 fatty acids. *Journal of Food Engineering*, *105*(4), 585–591.
37. Golodner, L. F. (1998). The US Food and Drug Administration Modernization Act of 1997: impact on consumers. *Clinical Therapeutics*, *20*, C20–C25.
38. Gruse, J., Görs, S., Tuchscherer, A., Otten, W., Weitzel, J. M., Metges, C. C., ... Hammon, H. M. (2015). The Effects of Oral Quercetin Supplementation on Splanchnic Glucose Metabolism in 1-Week-Old Calves Depend on Diet after Birth. *The Journal of Nutrition*, *145*(11), 2486–2495.
39. Hashemzaei, M., Far, A. D., Yari, A., Heravi, R. E., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., ... Rezaee, R. (2017). Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, *38*(2), 819–828.
40. Hasler, C. M. (2002). Functional foods: benefits, concerns and challenges—a position paper from the American Council on Science and Health. *The Journal of Nutrition*, *132*(12), 3772–3781.
41. Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *13*(10), 572–584.
42. Heleno, S. A., Martins, A., Queiroz, M. J. R. P., & Ferreira, I. C. F. R. (2015). Bioactivity of phenolic acids: metabolites versus parent compounds: a review. *Food Chemistry*, *173*, 501–513.
43. Howlett, J. (2008). Functional Foods: From Science to Health and Claims. *ILSI*. Retrieved from <http://ilsa.org/mexico/wp-content/uploads/sites/29/2016/09/Functional-Foods.pdf>
44. Hu, B., Liu, X., Zhang, C., & Zeng, X. (2017). Food macromolecule based nanodelivery systems for enhancing the bioavailability of polyphenols. *Journal of Food and Drug Analysis*, *25*(1), 3–15.

45. Jafari, S. M. (2017). *Nanoencapsulation of Food Bioactive Ingredients: Principles and Applications*. Academic Press.
46. Jaisinghani, R. N. (2017). Antibacterial properties of quercetin. *Microbiology Research*, 8(1). <https://doi.org/10.4081/mr.2017.6877>
47. Kale, A., Piskin, Ö., Bas, Y., Aydin, B. G., Can, M., Elmas, Ö., & Büyükuysal, Ç. (2018). Neuroprotective effects of Quercetin on radiation-induced brain injury in rats. *Journal of Radiation Research*, 59(4), 404–410.
48. Katz, D. L., Doughty, K., & Ali, A. (2011). Cocoa and Chocolate in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(10), 2779–2811.
49. Kempuraj, D., Madhappan, B., Christodoulou, S., Boucher, W., Cao, J., Papadopoulou, N., ... Theoharides, T. C. (2005). Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *British Journal of Pharmacology*, 145(7), 934–944.
50. Kim, H. P., Mani, I., Iversen, L., & Ziboh, V. A. (1998). Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 58(1), 17–24.
51. Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16.
52. Küster-Boluda, I., & Vidal-Capilla, I. (2017). Consumer attitudes in the election of functional foods. *Spanish Journal of Marketing - ESIC*, 21, 65–79.
53. Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL*, 2(2). <https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851>
54. Lee, K.-H., Park, E., Lee, H.-J., Kim, M.-O., Cha, Y.-J., Kim, J.-M., ... Shin, M.-J. (2011). Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutrition Research and Practice*, 5(1), 28–33.
55. Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintać, D., Majkić, T., Bekvalac, K., ... Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68–75.

56. Levy, J., Bosin, E., Feldman, B., Giat, Y., Miinster, A., Danilenko, M., & Sharoni, Y. (1995). Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutrition and Cancer*, 24(3), 257–266.
57. Li, H., Zhao, X., Ma, Y., Zhai, G., Li, L., & Lou, H. (2009). Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 133(3), 238–244.
58. Lin, J., & Zhou, W. (2018). Role of quercetin in the physicochemical properties, antioxidant and antiglycation activities of bread. *Journal of Functional Foods*, 40, 299–306.
59. Lin, L.-Z., Mukhopadhyay, S., Robbins, R. J., & Harnly, J. M. (2007). Identification and quantification of flavonoids of Mexican oregano (*Lippia graveolens*) by LC-DAD-ESI/MS analysis. *Journal of Food Composition and Analysis: An Official Publication of the United Nations University, International Network of Food Data Systems*, 20(5), 361–369.
60. Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
61. Li, Z., Jiang, H., Xu, C., & Gu, L. (2015). A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals. *Food Hydrocolloids*, 43, 153–164.
62. López-Varela, S., González-Gross, M., & Marcos, A. (2002). Functional foods and the immune system: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(S3), S29–S33.
63. Mahomoodally, M. F., Gurib-Fakim, A., & Subratty, A. H. (2005). Antimicrobial Activities and Phytochemical Profiles of Endemic Medicinal Plants of Mauritius. *Pharmaceutical Biology*, 43(3), 237–242.
64. Manjeet K, R., & Ghosh, B. (1999). Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages. *International Journal of Immunopharmacology*, 21(7), 435–443.
65. Maqbool, F., Bahadar, H., & Abdollahi, M. (2014). Science for the benefits of all: The way from idea to product. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*, 8(2), 74–77.
66. Middleton, E. (1998). Effect of Plant Flavonoids on Immune and Inflammatory Cell Function. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 175–182).
67. Milner, J. A. (2002). Functional foods and health: a US perspective. *The British Journal of Nutrition*, 88(S2), S152.

68. Momin, J., Jayakumar, C., & Prajapati, J. (2013). Potential of Nanotechnology in Functional Foods. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25(1), 10.
69. Mozafari, M. R., Johnson, C., Hatziantoniou, S., & Demetzos, C. (2008). Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology. *Journal of Liposome Research*, 18(4), 309–327.
70. Munin, A., & Edwards-Lévy, F. (2011). Encapsulation of natural polyphenolic compounds; a review. *Pharmaceutics*, 3(4), 793–829.
71. Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., & Kolar, J. (2008). Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinární Medicína*, 53(8), 397–411.
72. Nickols-Richardson, S. M. (2007). Nanotechnology: implications for food and nutrition professionals. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(9), 1494–1497.
73. Nitiema LW, Savadogo A, Simpore J et al. (2012). In vitro Antimicrobial Activity of Some Phenolic Compounds (Coumarin and Quercetin) Against Gastroenteritis Bacterial Strains. *International Journal of Microbiological Research*, 3(3), 183–187.
74. Ossola, B., Kääriäinen, T. M., & Männistö, P. T. (2009). The multiple faces of quercetin in neuroprotection. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(4), 397–409.
75. Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoğlu, Z. (2016). Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 4(12), 1134.
76. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
77. Porter, D. V. (1995). Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. *Nutrition Today*, 30(2), 89.
78. Quercetin|STEMCELL Technologies. (n.d.). Retrieved September 17, 2018, from <https://www.stemcell.com/quercetin.html>
79. Rauha, J. P., Remes, S., Heinonen, M., Hopia, A., Kähkönen, M., Kujala, T., ... Vuorela, P. (2000). Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *International Journal of Food Microbiology*, 56(1), 3–12.
80. Roberfroid, M. B. (2000). Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(6 Suppl), 1660S – 4S; discussion 1674S – 5S.

81. Rojas, Á., Del Campo, J. A., Clement, S., Lemasson, M., García-Valdecasas, M., Gil-Gómez, A., ... Romero-Gómez, M. (2016). Effect of Quercetin on Hepatitis C Virus Life Cycle: From Viral to Host Targets. *Scientific Reports*, 6, 31777.
82. Sachdeva, S., Pant, S. C., Kushwaha, P., Bhargava, R., & Flora, S. J. S. (2015). Sodium tungstate induced neurological alterations in rat brain regions and their response to antioxidants. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 82, 64–71.
83. Saini, R., Saini, S., & Sharma, S. (2010). Nanotechnology: The Future Medicine. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 3(1). <https://doi.org/10.4103/0974-2077.63301>
84. Scambia, G., Ranelletti, F. O., Benedetti Panici, P., De Vincenzo, R., Bonanno, G., Ferrandina, G., ... Mancuso, S. (1994). Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 34(6), 459–464.
85. Sebastian, R. S., Wilkinson Enns, C., Goldman, J. D., Martin, C. L., Steinfeldt, L. C., Murayi, T., & Moshfegh, A. J. (2015). A New Database Facilitates Characterization of Flavonoid Intake, Sources, and Positive Associations with Diet Quality among US Adults. *The Journal of Nutrition*, 145(6), 1239–1248.
86. Semo, E., Kesselman, E., Danino, D., & Livney, Y. (2007). Casein micelle as a natural nano-capsular vehicle for nutraceuticals. *Food Hydrocolloids*, 21(5-6), 936–942.
87. Siddiqui, I. A., Adhami, V. M., Bharali, D. J., Hafeez, B. B., Asim, M., Khwaja, S. I., ... Mukhtar, H. (2009). Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: proof of principle with green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Research*, 69(5), 1712–1716.
88. Spagnuolo, C., Russo, M., Bilotto, S., Tedesco, I., Laratta, B., & Russo, G. L. (2012). Dietary polyphenols in cancer prevention: the example of the flavonoid quercetin in leukemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1259, 95–103.
89. Srinivas, P. R., Philbert, M., Vu, T. Q., Huang, Q., Kokini, J. L., Saltos, E., ... Ross, S. A. (2010). Nanotechnology research: applications in nutritional sciences. *The Journal of Nutrition*, 140(1), 119–124.

90. Srivastava, S., Somasagara, R. R., Hegde, M., Nishana, M., Tadi, S. K., Srivastava, M., ... Raghavan, S. C. (2016). Quercetin, a Natural Flavonoid Interacts with DNA, Arrests Cell Cycle and Causes Tumor Regression by Activating Mitochondrial Pathway of Apoptosis. *Scientific Reports*, 6, 24049.
91. Valenzuela B, A., B, A. V., Valenzuela, R., Sanhueza, J., & I, G. M. (2014). Alimentos funcionales, nutraceúticos y foshu: ¿vamos hacia un nuevo concepto de alimentación? *Revista Chilena de Nutrición*, 41(2), 198–204.
92. van Kleef, E., van Trijp, H. C. M., & Luning, P. (2005). Functional foods: health claim-food product compatibility and the impact of health claim framing on consumer evaluation. *Appetite*, 44(3), 299–308.
93. Velázquez, K. T., Enos, R. T., Narsale, A. A., Puppa, M. J., Davis, J. M., Murphy, E. A., & Carson, J. A. (2014). Quercetin supplementation attenuates the progression of cancer cachexia in ApcMin/+ mice. *The Journal of Nutrition*, 144(6), 868–875.
94. Verschuren, P. M. (2002). Functional foods: scientific and global perspectives. *The British Journal of Nutrition*, 88 Suppl 2, S125–S130.
95. Vicente, L., & Prieto M, M. (20163). Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Revista de Toxicología*, 30(2), 171–181.
96. Watts, B. M., & International Development Research Centre (Canada). (1992). *Métodos sensoriales básicos para la evaluación de alimentos*.
97. Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., & Yang, J. (2015). Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/v8010006>
98. Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & Bioscience*, 7, 50.
99. Yoshida, M., Sakai, T., Hosokawa, N., Marui, N., Matsumoto, K., Fujioka, A., ... Aoike, A. (1990). The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. *FEBS Letters*, 260(1), 10–13.
100. Yu, H., & Huang, Q. (2010). Enhanced in vitro anti-cancer activity of curcumin encapsulated in hydrophobically modified starch. *Food Chemistry*, 119(2), 669–674.
101. Zhang, X.-F., Huang, F.-H., Zhang, G.-L., Bai, D.-P., Massimo, D. F., Huang, Y.-F., & Gurunathan, S. (2017). Novel biomolecule lycopene-reduced graphene oxide-silver

nanoparticle enhances apoptotic potential of trichostatin A in human ovarian cancer cells (SKOV3). *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7551–7575.

102. Zheng Shu, X., Liu, Y., Palumbo, F. S., Luo, Y., & Prestwich, G. D. (2004). In situ crosslinkable hyaluronan hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*, 25(7-8), 1339–1348.