

# **GIRAVOLTS A L'ENTORN DEL RESVERATROL, UN POLIFENOL NATURAL**

## **DISCURS**

Llegit en l'acte d'ingrés de l'acadèmica numerària

**Molt Il·lustre Dra. Joana M. Planas Rosselló**

Celebrat el dia 10 de juny de 2013

## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

A càrrec de l'acadèmic numerari

**Molt Il·lustre Dr. Joan J. Guinovart Cirera**

Barcelona  
2013

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor.*

Dipòsit legal: B-14520-2013  
T.G. VIGOR, S.A.

A la meva família



**Excel·lentíssim Senyor President  
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Digníssimes autoritats,  
Senyores i senyors,  
Familiars, amigues i amics**

Les primeres paraules del meu discurs són d'agraïment als Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics d'aquesta Reial Corporació per haver acceptat la proposta feta per la professora Morales i els professors Barceló i García-Hegardt i haver-me admès com a acadèmica numerària. Tal com deia en el meu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent l'any 2004, és un gran honor formar part d'una institució d'un prestigi tan gran. Espero poder complir dignament les responsabilitats que implica aquest nomenament.

També vull agrair l'ajut rebut, en el decurs de la meua vida professional, dels meus professors de la Universitat i alhora membres d'aquesta Reial Acadèmia, les professores Alsina, De la Torre i Morales i els professors Bolós, Cemeli, Iglesias i Suñé Arbussà. Molt especialment vull fer extensible l'agraïment al professor Guinovart, el qual, juntament amb els professors Bolufer i Naftalin han estat els meus mestres i mentors en el decurs de la meua carrera investigadora.

El meu interès per la farmàcia es despertà gràcies a la innegable i forta influència familiar. La meua mare és farmacèutica i el meu pare era metge. Els meus primers records d'infantesa són a la farmàcia de la meua mare, la farmàcia Maria Rosselló de Son Espanyolet, a Palma de Mallorca. Nosaltres vivíem damunt la farmàcia i tot i que la meua mare sempre deia que era un lloc de feina i que els nens no hi podien estar, els meus germans i jo aprofitàvem qualsevol motiu per baixar-hi. M'encantava observar com la meua mare preparava les pomades, els supositoris o emplenava les càpsules. Hi havia dies en què la farmàcia se saturava d'olors de les coccions que preparava i que pujaven fins a ca nostra, unes vegades més bones que d'altres, depenent de la fórmula que fes. També m'agradava escoltar la mare quan despatxava i veure la complici-

tat que tenia amb el meu pare amb qui s'assessorava tot sovint quan li feien consultes. Vàrem ser afortunats perquè ens criàrem en un ambient de feina i de felicitat. No és gens estrany que, anys després, tant la meva germana com jo no dubtéssim a estudiar farmàcia.

Des que era petita somiava poder anar a la universitat. Anhelava poder arribar-hi i per això no vaig estalviar cap esforç per aprendre dels meus bons mestres, primer a l'Escola Graduada Anexa a l'Escola de Magisteri i, després, a l'Institut Joan Alcover de Palma de Mallorca.

L'arribada a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona va obrir-me nous reptes. Durant els anys de carrera vaig ser alumna interna a diferents càtedres i, en el darrer curs, estava segura de voler dedicar-me a l'estudi del cos humà; vaig entrar a l'antiga càtedra de Fisiologia Animal, primer com a alumna interna i, després, com a becària. Durant el període d'elaboració de la tesi doctoral va cristal·litzar la meva vocació universitària. Interessada especialment en com els nutrients i medicaments són absorbits, vaig iniciar, juntament amb Miquel Moretó i en el si del Departament de Fisiologia de la nostra Facultat, el nucli de l'actual Grup de Recerca Consolidat per la Generalitat de Catalunya anomenat Fisiologia i Nutrició Experimental, que forma part de l'Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària de la UB i, també, del Centre Català de la Nutrició. En el decurs dels anys he tingut la sort de treballar i compartir projectes d'investigació amb molts estudiants, doctorands i col·legues. Molts d'ells s'han convertit en veritables amics i avui aprofito per a donar-los les gràcies a tots.

En el terreny familiar, vull agrair el suport i la confiança dels meus pares així com la dels meus germans. Amb en Jaume he compartit les vicissituds inherents a tot professor universitari i, amb na Maria, les de la professió farmacèutica. Tanmateix, la persona clau en la meua vida és el meu espòs, Miquel Moretó, amb qui he treballat des que encara era estudiant. Hem compartit el plaer de fer una feina que és també la nostra diversió i sobretot hem tingut dos fills, en Miquel i na Laura, dels quals sempre hem rebut amor, ajut i comprensió. En Miquel, juntament amb na Isabel i el seu fill Agustí, em fan revivre els meus començaments com a professora a la universitat i m'emplenen d'il·lusions. Na Laura, amb els seus somnis i aventures en el món de la medicina, m'estimula a buscar nous reptes a la meua vida.

També vull recordar els acadèmics que han tingut l'honor de portar la medalla que l'Acadèmia m'ha assignat. La medalla número 7 la van portar prèviament els Molt Il·lustres Acadèmics Drs. Arturo Mosqueira Toribio, Vicente Iranzo Rubio i Benet Oliver-Rodés Clapés, tots ells d'una talla professional extraordinària.

Finalment, haig d'agrair a tots vosaltres, familiars, companys i amics, el fet d'haver deixat les vostres activitats i venir-me a fer costat en un acte tan especial per a mi.

Tot seguit llegiré el meu discurs que versa sobre un aspecte de la meva activitat investigadora i que he titulat *Giravolts a l'entorn del trans-resveratrol, un polifenol natural*.

## I. Introducció

Ara fa 39 anys que vaig començar a treballar en el Departament de Fisiologia de la Facultat de Farmàcia, com a professora, i durant tots aquests anys he estat investigant diferents aspectes de la fisiologia de la nutrició. Després d'acabar la tesi doctoral sobre malalties nutricionals de la infància (Jiménez i Planas, 1978), vaig centrar-me en l'estudi dels mecanismes que intervenen en l'absorció intestinal de nutrients i com aquests processos s'adapten en diferents situacions fisiològiques (Soriano i Planas, 1998; Juan et al., 1998; Barfull et al., 2002) i patològiques (Garriga et al., 2001; Mate et al., 2006; Miró et al., 2008). Recentment, la meua investigació s'ha estès a l'estudi de l'absorció intestinal, a la biodisponibilitat i als efectes que tenen sobre la salut alguns components no nutritius que es troben en els aliments.

És sobre aquesta darrera parcel·la de la meua investigació que avui us parlaré. La dissertació tracta del *trans*-resveratrol, un polifenol natural que forma part d'alguns aliments de la nostra dieta. Actualment se li atribueixen molts efectes beneficiosos per a la salut, però en el moment d'iniciar la meua recerca se'n sabia molt poc. Aleshores, el *trans*-resveratrol constituïa una molècula prometedora, però encara se'n desconeixen molts aspectes, com ara els mecanismes d'absorció i la biodisponibilitat, la qual cosa va fer despertar la meua atenció per aquesta molècula.

L'interès de la comunitat científica pel *trans*-resveratrol s'origina a causa de la preocupació cada cop més accentuada de la societat per la salut i el paper beneficiós que l'alimentació hi pot tenir. Aquest fet ha donat lloc a un canvi important en el concepte de nutrició, que ha evolucionat des de la visió tradicional de la nutrició adequada, en què el paper de la dieta consisteix a assolir els requeriments metabòlics, fins a l'actual, de la nutrició òptima, en què els aliments, a més d'aportar els nutrients necessaris, han de millorar l'estat de salut i reduir el risc de patir malalties (Diplock et al., 1999).

Aquest nou concepte de nutrició ha estimulat la recerca d'aliments, així com la de components dels aliments, tant nutritius com no nutritius, que puguin millorar la salut i el benestar de l'individu. Els constituents d'un aliment que aporten un benefici a la salut més enllà dels nutritius bàsics han rebut el nom de *compostos bioactius*

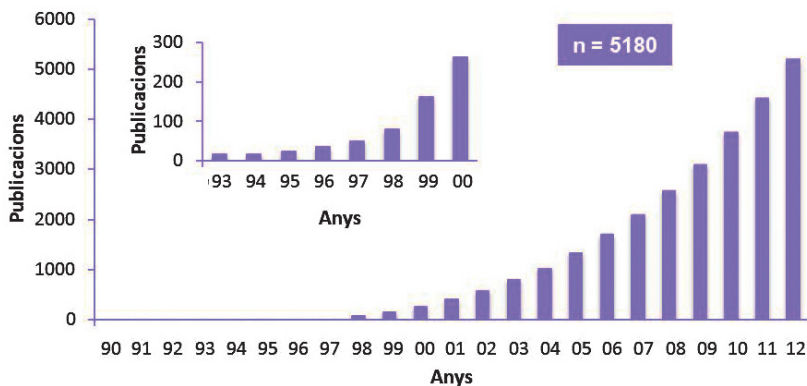


i es caracteritzen pel fet de trobar-se de manera natural a la dieta. A diferència de les vitamines i dels minerals, no són essencials per al creixement i desenvolupament. Tanmateix, poden afectar els processos biològics i, per tant, tenir un fort impacte sobre les funcions de l'organisme i sobre la salut de l'ésser humà. Recentment, alguns d'aquests compostos bioactius s'han utilitzat de manera aïllada amb el propòsit de millorar la salut i han rebut el nom de *ingredients funcionals*. Quan aquests ingredients funcionals s'administren en una matriu no alimentària, en forma farmacèutica (càpsules, comprimits, etc.) i a dosis superiors a les existents en els aliments, aleshores reben la denominació de *nutracèutics* (Espín et al., 2007).

Entre els compostos bioactius més coneguts destaquen els polifenols, ben distribuïts en el regne vegetal. D'una manera general es pot dir que són productes secundaris del metabolisme involucrats en el creixement, la reproducció i la defensa de les plantes. Els polifenols es troben de forma natural en molts aliments vegetals i en són els responsables del color, l'aroma i el sabor. Nombrosos estudis epidemiològics indiquen que el consum de fruites i verdures, riques en aquests compostos, genera efectes beneficiosos en la prevenció de diverses malalties, entre les quals hi ha les cardiovasculars, les neurodegeneratives i el càncer (Duthie et al., 2003; Joseph et al., 2005).

Entre els polifenols més estudiats hi ha el *trans-resveratrol*. L'atenció científica vers aquest compost va començar a principis de la dècada dels noranta amb el naixement de la *paradoxa francesa*: es va proposar que hi havia una relació inversa entre la ingesta de vi negre i la incidència de malalties cardiovasculars (Renaud i Lorgeuil, 1992). Arran d'aquesta hipòtesi, molts estudis varen intentar determinar quins components del vi negre podien tenir aquestes propietats beneficioses i, entre tots ells, el *trans-resveratrol* era el principal compost que semblava responsable d'exercir-les. Inicialment, els estudis d'aquest polifenol es varen centrar en els seus efectes sobre la malaltia cardiovascular. Però, en 1997, el grup de Pezzuto va publicar un article en la revista *Science* en què es demostrava que tenia una activitat anticancerígena (Jang et al., 1997). A partir d'aquesta publicació es van disparar els treballs de recerca sobre aquesta molècula, la qual cosa queda reflectida en el fet que fins al 1997 hi havia una cinquantena

d'articles científics publicats, mentre que a finals de l'any 2012 n'hi ha més de 5.000 (Figura 1).

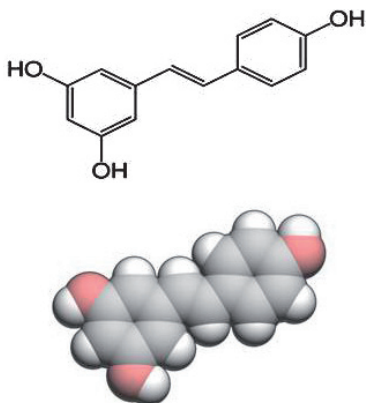


**Figura 1:** Histograma del nombre de publicacions sobre *trans*-resveratrol realitzades en el període de 1990-2012 a partir de les dades que consten en el PubMed i que sumen un total de 5180 articles. En el requadre s'amplia el període 1993-2000.

A continuació exposaré breument les característiques del *trans*-resveratrol.

## II. El *trans*-resveratrol

El *trans*-resveratrol o 3,5,4'-trihidroxiestilbè és un polifenol que pertany a la família dels estilbens, que es caracteritzen perquè estan formats per dos anells benzènics units per un pont etilè (Figura 2). Tal com he dit, es troba de forma natural en algunes plantes, en dues formes isomèriques, *cis* i *trans*. També es pot trobar el glicòsid de *trans*-resveratrol conegut com a *pi-ceid* (Goldberg et al., 1996) i les *viniferines*, que són dímers, trímers o polímers formats a partir de monòmers de resveratrol (Soleas et al., 1997).



**Figura 2:** Estructura química del *trans*-resveratrol.

El *trans*-resveratrol es forma per una reacció de condensació entre una molècula de 4-cumaroil-CoA i

tres molècules de malonil-CoA catalitzada per l'enzim *trans*-resveratrol sintasa. La síntesi de *trans*-resveratrol en plantes té lloc com a resposta a diferents factors d'estrès, com ara la radiació ultraviolada, les lesions o les infeccions per fongs. Per aquesta raó es considera una fitoalexina (Soleas et al., 1997).

### III. Fonts del *trans*-resveratrol

El *trans*-resveratrol va ser aïllat per primera vegada en 1940 com un component de les arrels de *Veratrum grandiflorum* L. (Figura 3). El terme *resveratrol* prové del nom d'aquesta planta, *vera*, amb el prefix llatí *re(s)*-, que significa 'que ve de', i el sufix *-ol*, que indica la presència de grups alcohol a l'estructura. En 1963 es va identificar a l'arrel seca d'una altra planta: *Polygonum cuspidatum* L. Els extrems de l'arrel d'aquesta planta eren precisament la base de la medicina asiàtica tradicional coneguda com a *kojo-kon*, que s'empra per curar hiperlipèmies i dermatitis, entre altres malalties (Nonomura et al., 1963). Posteriorment es va detectar a les fulles i a la pell del raïm (Langcake i Pryce, 1976) i, en 1992, en el vi (Siemann i Creasy, 1992). Actualment se sap que és present en més de setanta espècies vegetals (Baur i Sinclair, 2006).



**Figura 3:** Fotografia del *Veratrum grandiflorum* L.

L'aliment que té major concentració de *trans*-resveratrol és el raïm, amb uns valors compresos entre 50 i 100 µg/g de pes fresc. Durant el procés d'elaboració del vi, una part del *trans*-resveratrol present a la pell del raïm queda en el most. Les concentracions d'aquest polifenol són superiors en els vins negres que en els blancs, atès el període més llarg de contacte de la pell amb el most. Les concentracions oscil·len des de nivells molt baixos fins a valors d'aproximadament 14 mg/L de *trans*-resveratrol (Figura 4).

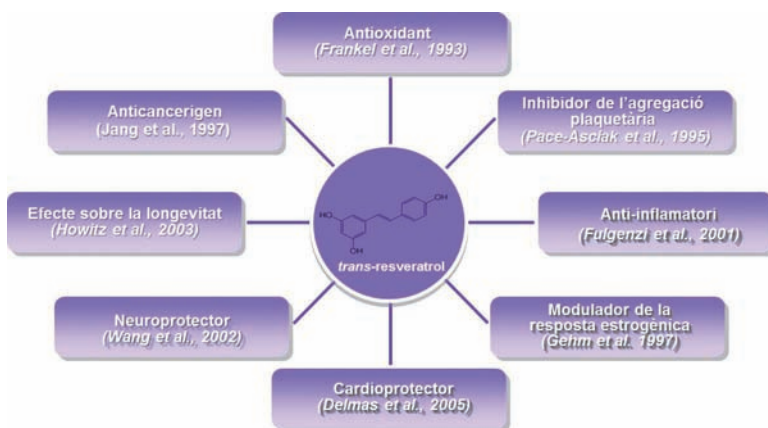


**Figura 4:** Aliments que contenen *trans*-resveratrol.

A més, aquest compost es troba al festuc (*Pistacia vera*), al cacauet (*Arachis hypogaea*) i al nabiu (família *Vaccinium*) (Soleas et al., 1997; Baur i Sinclair, 2006).

#### IV. Activitats biològiques del *trans*-resveratrol

S'han atribuït múltiples activitats biològiques al *trans*-resveratrol (Figura 5). Inicialment es va dir que era un antioxidant (Frankel et al., 1993), però després s'hi varen afegir noves propietats com per exemple la d'inhibidor de l'agregació plaquetària (Pace-Asciak



**Figura 5:** Esquema de les activitats biològiques descrites per al *trans*-resveratrol.

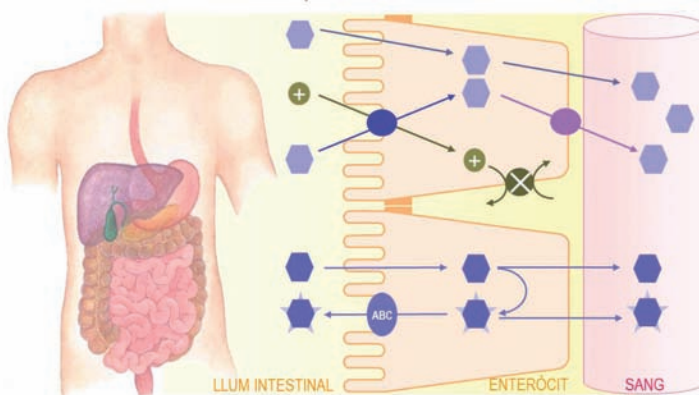
et al., 1995), modulador de la resposta estrogènica (Gehm et al., 1997), antiinflamatori (Fulgenzi et al., 2001) i anticancerigen (Jang et al., 1997). Més recentment se n'han descrit efectes cardioprotectors (Delmas et al., 2005) i neuroprotectors (Wang et al., 2002) i se li ha atribuït la capacitat d'estimular la longevitat (Howitz et al., 2003) i la formació d'espermatozoides (Juan et al., 2005).

D'acord amb els efectes descrits per al *trans*-resveratrol, ja des del principi es podia pensar que complia els requisits per a ser considerat un ingredient funcional i ser capaç de prevenir i tractar diverses malalties (Cottart et al., 2010). Tanmateix, en començar els meus estudis calia contestar tot un seguit de preguntes abans de considerar-lo un vertader ingredient funcional, entre les quals hi havia la de si podia ser absorbit i arribar als diferents teixits per tal d'assolir la concentració necessària per a exercir la seva acció terapèutica. Amb aquesta finalitat, vaig centrar l'atenció en l'estudi de l'absorció intestinal d'aquest compost.

## V. Absorció intestinal i biodisponibilitat del *trans*-resveratrol

L'intestí té un paper cabdal com a barrera selectiva de l'entrada de substàncies a l'organisme (Figura 6). D'una manera general es pot resumir que els nutrients entren per difusió simple i per transport mediat, depenent de les seves característiques fisicoquímiques. Els substrats liposolubles i de baix pes molecular poden travessar les membranes per un procés de difusió simple a través de la bicapa lipídica o de proteïnes de membrana que formen canals. En canvi, quan es tracta de components polars o d'alt pes molecular es disposa de transportadors que en faciliten el pas. Aquests transportadors són proteïnes de membrana específiques per a cada component i es troben tant a la vora de raspall com a la membrana basolateral de l'enteròcit amb una distribució asimètrica per tal de donar lloc a un moviment net del substrat des de la llum intestinal fins a la sang.

L'epiteli intestinal també està preparat per a l'arribada d'altres substrats, com ara els components no nutritius dels aliments i fàrmacs, entre d'altres. L'intestí no reconeix aquestes substàncies com a pròpies i les tracta com a xenobiòtiques (del grec *xénos* 'estranys' i *bíos* 'vida'), per la qual cosa inicia tot un seguit de processos me-



**Figura 6:** Esquema dels mecanismes de transport a l'enteròcit

tabòlics per eliminar-los ja a nivell de l'enteròcit. Un cop transformats són extrets cap a la llum intestinal mitjançant unes proteïnes transportadores que es troben a la vora de raspall. Aquestes proteïnes pertanyen a una família de transportadors que s'anomenen ABC (acrònim de l'anglès *ATP binding cassette*) i són responsables del fenomen conegut amb el nom de *resistència als fàrmacs*. Aquests transportadors també es troben en altres teixits del nostre organisme com ara el fetge, l'encèfal, etc. Es pot dir que són proteïnes que s'encarreguen d'expulsar de les cèl·lules els compostos que no reconeixen com a beneficiosos. A l'enteròcit s'han descrit diversos tipus de proteïnes ABC. A la vora de raspall es troben tres transportadors diferents d'aquesta família: la glicoproteïna P, l'MRP2 (acrònim de l'anglès *multidrug resistance protein 2*) i la BCRP (*breast cancer resistance protein*), que actuen secretant activament els xenobiòtics, els seus metabòlits i/o conjugats cap a la llum intestinal (Schinkel i Jonker, 2003) per a ser eliminats posteriorment per les femtes.

Per a abordar aquest estudi es va administrar *trans*-resveratrol aïllat de la matriu alimentària. En l'àmbit de la nutrició és habitual estudiar els compostos bioactius en les seves matrius originals, que en el cas del *trans*-resveratrol seria, per exemple, el vi o el raïm. Tanmateix, l'ús d'aliments dificulta discernir quin és el component responsable d'un determinat efecte. A més, se sap que la biodisponibilitat d'un component bioactiu és diferent quan s'ingereix pur de quan es consumeix dins de la seva matriu original on altres components poden interactuar i exercir un efecte sinèrgic o antagònic i,



com a conseqüència, afectar la seva activitat biològica. És per aquestes raons que es va decidir emprar la molècula aïllada i a dosis superiors a la que es troba a la font alimentària. És a dir, considerant-lo com un nutraceutic.

També va caldre posar a punt mètodes de cromatografia líquida d'alta eficàcia (HPLC) amb detector de fileres de díodes, així com acoblada a espectrometria de masses (HPLC-MS), per a identificar i quantificar el *trans*-resveratrol i els seus metabòlits, tant en teixits com en fluids biològics (Juan et al., 1999; Juan et al., 2010c). Els conjugats que s'hi van trobar foren el glucurònid i el sulfat de resveratrol. A més, s'hi va detectar el dihidroresveratrol, que es forma per l'activitat de la microbiota a l'intestí (Juan et al., 2010a) i que a la vegada és conjugat a glucurònid i sulfat. Actualment, tots els metabòlits identificats són estudiats per tal de conèixer si tenen alguna implicació en les activitats biològiques descrites per al *trans*-resveratrol.

Un cop es va disposar d'un mètode per a mesurar el *trans*-resveratrol es va poder afrontar l'estudi de la seva absorció intestinal *in vivo* utilitzant la rata com a model experimental.

En estudiar l'absorció del *trans*-resveratrol en rates es va demostrar que entrava a l'enteròcit per un mecanisme de difusió simple sense participació de cap tipus de proteïna transportadora (Juan et al., 2010b). Aproximadament un 75 % de la dosi administrada entra a l'enteròcit. Un cop dins la cèl·lula és conjugat pels enzims UDP-glucuronosiltransferasa i sulfotransferasa en els respectius glucurònid i sulfat de *trans*-resveratrol, i la major part són excretats novament a la llum intestinal, de manera que un 55 % retorna a la llum intestinal en forma de conjugats. Del 20 % que queda a l'enteròcit, passa a la sang en forma de *trans*-resveratrol aproximadament un 1,5 % i, com a glucurònid i sulfat, un 17 i un 1,5 %, respectivament. A continuació es van identificar les proteïnes responsables de la sortida d'aquests compostos cap a la llum intestinal i els resultats van indicar que els conjugats, i no el *trans*-resveratrol, són substrats dels transportadors MRP2 i BCRP, mentre que la glicoproteïna P no hi està implicada (Juan et al., 2010b).

L'existència dels transportadors ABC no afecta exclusivament la funció intestinal. Ans al contrari, aquestes proteïnes també es troben en molts altres teixits i, per tant, la seva presència, a més de

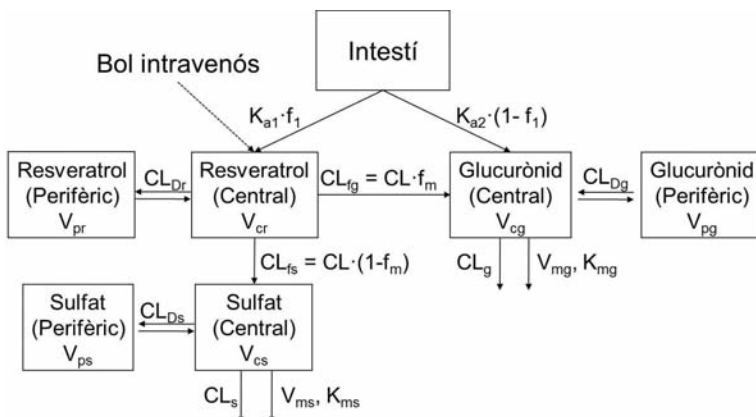
disminuir l'absorció, també afecta la distribució del nutracèutic en els diferents òrgans. D'aquesta manera, un cop el *trans*-resveratrol i els seus conjugats travessen l'enteròcit són recollits per la vena mesentèrica i a través de la vena porta hepàtica arriben ràpidament al fetge, on el *trans*-resveratrol sofreix un nou procés de conjugació i excreció dels conjugats a través de la bilis, gràcies a l'activitat dels transportadors ABC dels hepatòcits. El *trans*-resveratrol i els derivats que romanen a la sang es distribueixen als diferents teixits i s'eliminen per via renal (Walle, 2010).

Per tal de demostrar el paper que tenen les proteïnes ABC en la distribució d'aquests compostos en els diferents teixits, es varen dissenyar uns experiments emprant ratolins genoanul·lats (*knockout*) que no expressen alguna de les proteïnes ABC. Quan els ratolins no tenen la glicoproteïna P, la biodisponibilitat i distribució del *trans*-resveratrol i els seus conjugats en teixits no varien respecte del control, cosa que confirma que aquesta proteïna no hi està implicada. En canvi, l'absència de les proteïnes BCRP i MRP2 sí que en modifica la biodisponibilitat i distribució en els ratolins modificats genèticament. Es pot concloure, per tant, que la participació d'aquests transportadors disminueix significativament la biodisponibilitat del *trans*-resveratrol i els seus conjugats a la sang i als diferents òrgans del nostre cos (Alfaras et al., 2010b).

## **VI. Estudi farmacocinètic del *trans*-resveratrol**

A continuació se'n va iniciar l'estudi farmacocinètic. Al principi, l'anàlisi es va fer seguint una aproximació clàssica i exclusivament del compost pare, és a dir del *trans*-resveratrol, després de l'administració oral en rates. L'anàlisi de les dades va indicar que la concentració màxima en el plasma s'observa aproximadament al cap de 10 minuts i que durant 60 minuts es detecta a la sang (Juan et al., 2002a). Les concentracions assolides són petites i indiquen una biodisponibilitat baixa. A causa de les limitacions d'aquest model es varen analitzar conjuntament el compost pare i els seus conjugats seguint una aproximació poblacional. Aquest tipus d'anàlisi farmacocinètica és innovador dins del camp de la nutrició i és de gran aplicabilitat per a futurs estudis clínics, ja que reflecteix el conjunt de processos que tenen lloc a l'organisme. La farmaco-





**Figura 7:** Esquema del model de farmacocinètica poblacional per al *trans*-resveratrol i els seus conjugats (Colom et al., 2011).

cinètica poblacional permet treballar amb poques dades per persona, quantificar la variabilitat que hi ha entre els individus d'una població i incloure covariables en l'estudi que expliquin part d'aquesta variabilitat.

El model farmacocinètic que millor descriu les concentracions plasmàtiques del *trans*-resveratrol i els seus conjugats glucurònid i sulfat en rates correspon a tres models bicompartimentals vinculats entre si (Figura 7). El *trans*-resveratrol s'absorbeix a l'intestí seguint una cinètica d'ordre 1 i es converteix a glucurònid i sulfat, que són eliminats per un procés que segueix una cinètica lineal i una altra de saturació (Colom et al., 2011).

## VII. Estudis toxicològics del *trans*-resveratrol

En començar els nostres estudis no se sabia si l'administració de *trans*-resveratrol produïa efectes adversos, per la qual cosa es varen dissenyar uns experiments per a conèixer el grau de toxicitat de la molècula, d'acord amb les normatives de l'Organització per a la Cooperació Econòmica i Desenvolupament (1995). Els resultats van demostrar que no hi havia cap efecte advers sobre el creixement de l'animal ni sobre les variables bioquímiques ni hematològiques. Tampoc no es van trobar modificacions histopatològiques en els òrgans estudiats (Juan et al., 2002b).

Amb posterioritat, diferents autors han confirmat l'absència d'efectes nocius en models animals (Crowell et al., 2004, Williams

et al., 2009, Edwards et al., 2011, Johnson et al., 2011) i en estudis clínics de fase I (Boocock et al., 2007, Almeida et al., 2009). L'administració de diferents dosis de *trans*-resveratrol durant un període de 90 dies ha permès establir els nivells sense efecte advers observat (NOAEL, de l'anglès *no observed adverse effect level*), que han estat de 200 mg/kg/dia en rates i de 600 mg/kg/dia en gossos (Johnson et al., 2011). Es tracta, doncs, d'un component bioactiu dels aliments que no té efectes adversos i que està indicat per a emprar-lo com a nutraceutic gràcies a la seva baixa toxicitat.

### **VIII. Efectes del *trans*-resveratrol en càncer de còlon**

La baixa biodisponibilitat del *trans*-resveratrol és un gran inconvenient per utilitzar-lo com un agent quimioteràpic atesa la dificultat d'assolir les concentracions efectives en els diferents teixits diana. Tanmateix, les concentracions a la llum intestinal, i molt especialment al còlon, són força elevades tenint en compte la participació dels transportadors ABC a nivell d'intestí i fetge. Per aquesta raó es varen fer uns estudis en cèl·lules tumorals de còlon *in vitro* per a determinar els efectes que té el *trans*-resveratrol. Els resultats demostraren que a concentracions de 150 µmol/L hi ha un 100 % d'inhibició de la proliferació cel·lular sense efectes citotòxics i també una inducció de l'apoptosi tres vegades superior a l'observada en el control (Juan et al., 2008). L'apoptosi tindria lloc per la via intrínseca o mitocondrial, atès que el tractament amb *trans*-resveratrol induïx un augment de la producció d'anions superòxid en el mitocondri, que seria el senyal per a activar la caspasa-3 i tota la cascada de reaccions que produiria la mort cel·lular (Juan et al., 2008). La mort cel·lular per apoptosi és un procés natural pel qual cèl·lules genèticament lesionades i no desitjades són eliminades de manera ordenada. La pèrdua de la capacitat apoptòtica per part de certes poblacions cel·lulars pot ser a causa de la seva transformació a un fenotip maligne. La inducció selectiva de l'apoptosi ofereix una estratègia prometedora per a prevenir aquestes transformacions i per al tractament del càncer (Watson, 2006).

Un cop demostrada l'activitat anticancerígena en cultius cel·lulars, el pas següent va consistir a avaluar l'efecte del *trans*-resveratrol *in vivo*. Atès que el desenvolupament de tumors en el còlon

de rosegadors comparteix moltes característiques histològiques i genètiques amb el dels humans, es va utilitzar el model de càncer de còlon induït per 1,2-dimetilhidrazina en rates. En aquest procés de carcinogènesi s'han identificat lesions pre-neoplàstiques conegudes com a *focus de criptes aberrants* (Bird, 1987) i *focus amb depleció de mucines* (Caderni et al., 2003). Els resultats indiquen que l'administració oral de *trans*-resveratrol redueix el nombre de focus de criptes aberrants en un 52 % i el de focus amb depleció de mucines en un 45 % en el còlon, sense efectes adversos aparents (Alfaras et al., 2010a). Aquests resultats concorden amb els obtinguts *in vitro* i reforcen la idea que l'administració per via oral del *trans*-resveratrol té un efecte preventiu del càncer de còlon.

## IX. Conclusions i perspectives

Finalment voldria destacar que l'interès que ha despertat aquesta molècula pels seus nombrosos efectes protectors estan acotats per la baixa concentració del compost que pot arribar als teixits per a fer que els efectes siguin beneficiosos. La baixa biodisponibilitat del compost, especialment després de l'administració oral, és causada per un elevat metabolisme intestinal i hepàtic i l'eliminació subsegüent a través de les proteïnes transportadores de la família ABC que el retornen a la llum intestinal. Això fa que a l'intestí es puguin assolir concentracions més grans que en altres òrgans del nostre cos i que pugui arribar a tenir un efecte protector a nivell intestinal.

En analitzar conjuntament els resultats que us he exposat, us plantejareu la pregunta de si es poden assolir, amb una dieta equilibrada, els efectes beneficiosos que tan sovint veiem als anuncis d'alguns productes. La resposta és que no, tal com es dedueix d'un senzill càlcul matemàtic. Si es considera que el vi negre és la font dietètica més important de *trans*-resveratrol, i que s'ingereixen 250 mL/dia amb el màxim contingut de resveratrol (14 mg/L), aleshores es pot calcular que la concentració assolida seria d'aproximadament de 70 µmol/L, si un 80 % arriba al còlon. Aquest és un valor molt per sota de la seva dosi efectiva. Ara bé, administrat a dosis superiors, en forma de nutraceutic, sí que podria tenir efectes terapèutics en altres òrgans. Així, doncs, tot i ser un excel·lent agent

amb activitats biològiques importants, calen completar els estudis perquè aquesta molècula tan prometedora en assajos pre-clínic pugui ser un agent quimiopreventiu i/o quimioteràpic.

Al llarg d'aquest discurs he intentat donar una visió general de la recerca que s'ha fet durant la darrera dècada en el si del grup que dirigeixo i d'algunes de les contribucions al coneixement del *trans*-resveratrol. En començar l'estudi, tot feia pensar que la meua formació investigadora en el camp de l'absorció intestinal, així com la metodologia disponible al meu laboratori, permetien afrontar l'estudi. Tanmateix, en aquell moment no em podia imaginar les dificultats a les quals m'hauria d'enfrontar per esbrinar què li passa, al *trans*-resveratrol, des que s'ingereix fins que arriba a la sang i als altres teixits de l'organisme. He hagut d'incorporar noves tecnologies; fer incursions en la metabolòmica i estudiar nous transportadors de membrana que intervenen en l'absorció intestinal i la distribució de xenobiòtics. Tots aquests giravolts fets entorn d'aquesta molècula han contribuït a conèixer nous aspectes del seu funcionament i són els que avui us he intentat de resumir.

En el discurs que acabo de llegir he volgut destacar un dels grans reptes que els professors universitaris tenim, la recerca, la qual requereix una gran energia no sols per a fer-la sinó també per a superar els obstacles que es troben dia a dia. Vull mirar cap al futur amb il·lusió i seguir col·laborant a establir noves estratègies terapèutiques per a una millora de l'estat de salut de la nostra societat.

Moltes gràcies.

## X. Bibliografia

Alfaras, I., Juan, M. E., Planas, J. M. *trans*-Resveratrol reduces pre-cancerous colonic lesions in dimethylhydrazine-treated rats. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2010a, 58(13), 8104-8110.

Alfaras, I., Pérez, M., Juan, M. E., Merino, G., Prieto, J. G., Planas, J. M., Alvarez, A. I. Involvement of breast cancer resistance protein (BCRP1/ABCG2) in the bioavailability and tissue distribution of *trans*-resveratrol in knockout mice. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2010b, 58(7), 4523-4528.

Almeida, L., Vaz-da-Silva, M., Falcão, A., Soares, E., Costa, R., Loureiro, A. I., Fernandes-Lopes, C., Rocha, J. F., Nunes, T., Wright, L., Soares-da-Silva, P. Pharmacokinetic and safety profile of *trans*-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2009, 53, Suppl 1, S7-S15.

Barfull, A., Garriga, C., Mitjans, M., Planas, J. M. Ontogenetic expression and regulation of Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter in jejunum of domestic chicken. *American Journal of Physiology*, 2002, 282(3), G559-G564.

Baur, J. A., Sinclair, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2006, 5(6), 493-506.

Bird, R. P. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: Preliminary findings. *Cancer Letters*, 1987, 37, 147-151.

Boocock, D. J., Faust, G. E., Patel, K. R., Schinas, A. M., Brown, V. A., Ducharme, M. P., Booth, T. D., Crowell, J. A., Perloff, M., Gescher, A. J., Steward, W. P., Brenner, D. E. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2007, 16(6), 1246-1252.

Caderni, G., Femia, A. P., Giannini, A., Favuzza, A., Luceri, C., Salvadori, M., Dolara, P. Identification of mucin-depleted foci in the unsectioned colon of azoxymethane-treated rats: Correlation with carcinogenesis. *Cancer Research*, 2003, 63, 2388–2392.

Colom, H., Alfaras, I., Maijó, M., Juan, M. E., Planas, J. M. Population Pharmacokinetic Modeling of *trans*-Resveratrol and Its Glucuronide and Sulfate Conjugates After Oral and Intravenous Administration in Rats. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28(7), 1606-1621.

Cottart, C. H., Nivet-Antoine, V., Laguillier-Morizot, C., Beaudeau, J. L. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, 54(1), 7-16.

Crowell, J. A., Korytko, P. J., Morrissey, R. L., Booth, T. D., Levine, B. S. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicology Sciences*, 2004, 82(2), 614-619.

Delmas, D., Jannin, B., Latruffe, N. Resveratrol: Preventing properties against vascular alterations and ageing. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2005, 49, 377 – 395.

Diplock, A., Aggett, P., Ashwell, M., Bonet, F., Fern, E., Roberfroid, M. Scientific concepts of functional foods in Europe Consensus ent. *British Journal of Nutrition*, 1999, 81, S1-S27.

Duthie, G. G., Gardner, P. T., Kyle, J. A. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62(3), 599-603.

Edwards, J.A., Beck, M., Riegger, C., Bausch, J. Safety of resveratrol with examples for high purity, *trans*-resveratrol, resVida®). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1215, 131-137.

Espín, J. C., García-Conesa, M. T., Tomás-Barberán, F. A. Nutraceuticals: facts and fiction, *Phytochemistry*, 2007, 68, 2986-3008.

Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Kinsella, J. E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*, 1993, 341(8852), 1103-1104.

Fulgenzi, A., Bertelli, A. A., Magni, E., Ferrero, E., Ferrero, M. E. In vivo inhibition of TNF $\alpha$ -induced vascular permeability by resveratrol. *Transplantation Proceedings*, 2001, 33(3), 2341-2343.

Garriga, C., Planas, J. M., Moretó, M. Aldosterone mediates the changes in hexose transport induced by low sodium intake in chicken distal intestine. *Journal of Physiology*, 2001, 535, 197-205.

Gehm, B. D., McAndrews, J. M., Chien, P. Y., Jameson, J. L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 1997, 94(25), 14138-14143.

Goldberg, D. M., Tsang, E., Karumanchiri, A., Diamandis, E., Soles, G., Ng, E. Method to assay the concentrations of phenolic constituents of biological interest in wines. *Analytical Chemistry*, 1996, 68(10), 1688-1694.

Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., Zipkin, R. E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L. L., Scherer, B., Sinclair, D. A. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, 425(6954), 191-196.

Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., Fong, H. H., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., Mehta, R. G., Moon, R. C., Pezzuto, J. M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275(5297), 218-220.

Jiménez, R., Planas, J. M. Estudios endocrino metabólicos en la malnutrición proteico calórica del lactante. *Archivos de Pediatría*, 1978, 29, 587-609.

Johnson, W. D., Morrissey, R. L., Osborne, A. L., Kapetanovic, I., Crowell, J. A., Muzzio, M., McCormick, D. L. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity. *Food Chemistry and Toxicology*, 2011, 49(12), 3319-3327.

Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Casadesus, G. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 81, 313S-316S.

Juan, M. E., Turmo, M. C., Planas, J. M. Ontogenetic and regional changes in a-methyl-D-glucoside and L-proline intestinal transport in guinea pig. *American Journal of Physiology*, 1998, 275, R897- R904.

Juan, M. E., Lamuela-Raventós, R. M., Torre-Boronat, M. C., Planas, J. M. Determination of *trans*-resveratrol in plasma by HPLC. *Analytical Chemistry*, 1999, 71, 747-750.

Juan, M. E., Buenafuente, J., Casals, I., Planas, J. M. Plasmatic levels of *trans*-resveratrol in rats. *Food Research International*, 2002a, 35, 195-199.

Juan, M. E., Vinardell, M. P., Planas, J. M. The daily oral administration of high doses of *trans*-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *Journal of Nutrition*, 2002b, 132, 257-260.

Juan, M. E., González-Pons, E., Munuera, T., Ballester, J., Rodríguez-Gil, J. E., Planas, J. M. *trans*-Resveratrol, a natural antioxidant from grapes, increases sperm output in healthy rats. *Journal of Nutrition*, 2005, 135(4), 757-760.

Juan, M. E., Wenzel, U., Daniel, H., Planas, J. M. Resveratrol induces apoptosis through ROS-dependent mitochondria pathway in HT-29 human colorectal carcinoma cells. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2008, 56(12), 4813-4818.

Juan, M. E., Alfaras, I., Planas, J. M. Determination of dihydroresveratrol in rat plasma by HPLC. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2010a, 58(12), 7472-7475.

Juan, M. E., González-Pons, E., Planas, J. M. Multidrug resistance proteins restrain the intestinal absorption of *trans*-resveratrol in rats. *Journal of Nutrition*, 2010b, 140(3), 489-495.



Juan, M. E., Maijón, M., Planas, J. M. Quantification of *trans*-resveratrol and its metabolites in rat plasma and tissues by HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010c, 51(2), 391-398.

Langcake, P., Pryce, R. J. The production of resveratrol by *Vitis vitifera* and other members of the *Vitaceae* as a response to infection or injury. *Physiology Plant Pathology*, 1976, 9, 77-86.

Mate, A., Barfull, A., Hermosa, A. M., Gómez-Amores, L., Vázquez, C. M., Planas, J. M. Regulation of sodium-glucose cotransporter SGLT1 in the intestine of hypertensive rats. *American Journal of Physiology*, 2006, 291(3), R760-R767.

Miró-Queralt, M., Guinovart, J. J., Planas, J. M. Sodium tungstate decreases sucrase and Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporter in the jejunum of diabetic rats. *American Journal of Physiology*, 2008, 295(3), G479-G484.

Nonomura, S., Kanagawa, H., Makimoto, A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of Kojo-kon. (*Polygonum cuspidatum* SIEB et ZUCC). *Yakugaku Zasshi*, 1963, 83, 988-990.

Organització per a la Cooperació Econòmica i Desenvolupament (1995) Guidelines for testing chemicals. Repeated dose 28-d oral toxicity study in rodents. OECD test number 407, Paris, França.

Pace-Asciak, C. R., Hahn, S., Diamandis, E. P., Soleas, G., Goldberg, D. M. The red wine phenolics *trans*-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clinica et Chimica Acta*, 1995, 235(2), 207-219.

Renaud, S., de Lorgeril, M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 339, 1523-1526.

Schinkel, A. H., Jonker, J. W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003, 55(1), 3-29.

Siemann, E. H., Creasy, L. L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1992, 43, 49-52.

Soleas, G. J., Diamandis, E. P., Goldberg, D. M. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clinical Biochemistry*, 1997, 30(2), 91-113.

Soriano, M. E., Planas, J. M. Developmental study of alpha-methyl-D-glucoside and L-proline uptake in the small intestine of the White Leghorn chicken. *Poultry Science*, 1998, 77(9), 1347-1353.

Walle, T. Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1215, 9-15.

Williams, L. D., Burdock, G. A., Edwards, J. A., Beck, M., Bausch, J. Safety studies conducted on high-purity *trans*-resveratrol in experimental animals. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47(9), 2170-2182.

Wang, Y. J., He, F., Li, X. The neuroprotection of resveratrol in the experimental cerebral ischemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83(7), 534-536.

Watson, A. J. An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2006, 57, 107-121.

## DISCURS DE CONTESTACIÓ

A càrrec de l'acadèmic numerari

**Molt Il·lustre Dr. Joan J. Guinovart Cirera**

**Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia  
de Farmàcia de Catalunya,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Digníssimes autoritats,  
Senyores i senyors,**

Com a membre d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya tinc el privilegi de contestar el discurs d'ingrés com a acadèmica de número en aquesta corporació de la Dra. Joana M. Planas, que va ser elegida per a portar la medalla número 7. És per a mi un gran plaer, ja que encara que els seus mèrits i trajectòria vital són ben coneguts pels membres de l'Acadèmia, l'ocasió em permetrà posar de manifest la brillant carrera científica de la nova acadèmica.

La Dra. Joana M. Planas va néixer a Palma de Mallorca, filla de mare farmacèutica i de pare metge. Va realitzar els estudis de Farmàcia a la Universitat de Barcelona, i els acabà el juny de 1974, amb Premi Extraordinari de Llicenciatura. En 1977 va obtenir el títol de Doctora en Farmàcia per la Universitat de Barcelona amb la qualificació d'Excel·lent *cum laude* i Premi Extraordinari de Doctorat. Va ser, doncs, un alumna extraordinàriament brillant. Cal mencionar que té el Títol de Diplomada en Sanitat, el Diploma en Òptica Oftàlmica i Acústica Audiomètrica i el Títol de Supervisora d'Instal·lacions Radiactives per la Junta de Energía Nuclear. Finalment, cal dir que també és Farmacèutica Especialista en Anàlisis Clíniques.

Un cop acabada la carrera va incorporar-se com a professora ajudant a la Càtedra de Fisiologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, on va realitzar la tesi doctoral. Des del gener de 1977 va exercir el càrrec de professora titular, primer com a contractada i, posteriorment, com a ordinària, i des de juny de 2002 és catedràtica. La Dra. Joana M. Planas sempre ha estat molt activa en el camp de la docència i ha participat en diferents projectes d'innovació docent. La seva tasca s'ha desenvolupat principalment a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Al llarg de més de trenta-cinc anys ha dictat cursos de Llicenciatura, de màster i de doctorat relacionats majoritàriament amb la fisiologia, l'absorció intestinal i la nutrició.

Pel que fa a la investigació, s'ha caracteritzat per treballar bé i amb rigor. És una investigadora molt respectada dins el camp de l'ab-

sorció intestinal. La Dra. Joana M. Planas ha realitzat una intensa activitat científica i que l'ha dut a publicar quatre llibres, onze capítols de llibre i més de cent articles científics en revistes d'alt índex d'impacte. Ha fet més de dues-centes contribucions a congressos nacionals i internacionals. Ha dirigit dotze tesis doctorals, que han rebut totes la màxima qualificació i, tres el Premi Extraordinari.

Actualment és la investigadora responsable del grup de recerca consolidat de la Generalitat de Catalunya "Fisiologia i Nutrició Experimental", que forma part del l'Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària i, també, del Centre Català de la Nutrició. En reconeixement a la seva tasca forma part del comitè editorial de l'European Journal of Nutrition.

Ha complementat la seva activitat científica amb estades a diferents centres d'investigació. Entre aquests cal destacar el King's College London (Gran Bretanya), on va realitzar una estada postdoctoral, iniciant una col·laboració que encara dura amb el seu mentor, el professor Naftalin. També ha realitzat diferents estades a centres d'investigació, com són el Centre de Recherches sur la Nutrition (CNRS) a Meudon (França), el Laboratorium für Biochemie del Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) de Zürich (Suïça) o el Department of Biochemistry de la University of Wales a Aberystwyth (Gran Bretanya). Ha estat Professora Invitada al Department of Physiology de David Geffen School of Medicine de la University of California de Los Angeles (UCLA, EUA) pel professor E. M. Wright. També ha estat invitada al Forschungsdepartment Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften de la Technische Universität München (Alemanya) per la professora H. Daniel. Amb tots dos manté una activa col·laboració.

Si hagués de fer un resum de la seva activitat professional hauria de destacar que va ser una molt bona estudiant i que és una professora que ha dedicat tot el seu màxim esforç als seus alumnes, tant de pre-grau com de post-grau. Té, doncs, una claríssima vocació universitària que li va fer renunciar a una còmoda feina d'analista a l'antiga Seguretat Social. Però ella s'havia quedat a Barcelona per a ser professora universitària. Un camí que assegura que tornaria a emprendre si fos ara que tornés a començar.

Pel que fa a les relacions humanes, la Joana és molt afortunada amb la seva família. Per a ella, sempre ha estat una prioritat, es tracti del parentiu que es tracti: pares, germans, marit, fills i néts.

Ha estimat molt i s'ha sentit estimada. La persona essencial en la seva vida és el seu espòs, Miquel Moretó. Li ha agradat ser mare d'en Miquel i na Laura i ha sabut gaudir de totes les èpoques de la vida dels seus fills: infantesa, adolescència, universitat, festeigs, etc.! I ara s'embadaleix amb el seu nét, Agustí, fill de na Isabel i d'en Miquel. També té molts bons amics als quals és lleial i incondicional.

I per a completar el seu perfil humà diré que malgrat els quaranta-quatre anys que fa que va venir a Barcelona, encara s'enyora de Mallorca, tot i que li encanta tot el que li ha donat Catalunya i ho agraeix.

El seu discurs és el resultat de trenta-nou anys dedicats a la fisiologia i a la nutrició. La dissertació tracta del *trans*-resveratrol, un polifenol natural que forma part d'alguns aliments de la nostra dieta. Actualment se sap que aquest component bioactiu té molts efectes beneficiosos per a la salut, però en el moment d'iniciar la seva recerca se'n sabia molt poc. Aleshores, el *trans*-resveratrol constituïa una molècula prometedora, però encara se'n desconeixien molts aspectes, com ara els mecanismes d'absorció i la biodisponibilitat, la qual cosa va fer que la Dra. Planas dediqués una parcel·la de la seva recerca a investigar aquesta molècula.

Aquest estudi s'insereix en la tendència més actual en el camp de la nutrició, on el paper de la dieta consisteix no sols a assolir els requeriments metabòlics i aportar els nutrients necessaris, sinó també a millorar l'estat de salut general i prevenir el risc de patir malalties. Representa, doncs, la visió més moderna de la nutrició, a la qual la Dra. Planas ha fet, amb el seus estudis sobre el *trans*-resveratrol, una important contribució.

He intentat exposar els mèrits de la Dra. Planas que la fan mereixedora de pertànyer a aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya com a membre numerari ocupant la medalla número 7. Espero que aquesta presentació meva hagi estat oportuna i encertada. No obstant això, voldria emfatitzar que la Dra. Planas és amable, perseverant, treballadora i que manté la il·lusió per la ciència i per la universitat. Estic segur que la Dra. Joana Planas tindrà un paper actiu en aquesta Reial Acadèmia i és per a mi una gran satisfacció desitjar-li, en nom de tots, que el seu camí sigui llarg i venturós.

Moltes gràcies a tots per la vostra atenció.

## ÍNDEX

	<i>Pàgina</i>
Agraïments .....	5
Introducció .....	8
El <i>trans</i> -resveratrol .....	10
Fonts del <i>trans</i> -resveratrol .....	11
Activitats biològiques del <i>trans</i> -resveratrol .....	12
Absorció intestinal i biodisponibilitat del <i>trans</i> -resveratrol .....	13
Estudi farmacocinètic del <i>trans</i> -resveratrol .....	16
Estudis toxicològics del <i>trans</i> -resveratrol .....	17
Efectes del <i>trans</i> -resveratrol en càncer de còlon .....	18
Conclusions i perspectives .....	19
Bibliografia .....	21
Discurs de contestació .....	28

