

In vino veritas?

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. M. Emília Juan Olivé

Celebrat el dia 20 de juny de 2022

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Joana M. Planas

Barcelona

2022

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



Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Amb la col·laboració del Departament de
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B- 12093-2022
TIRO Y RETIRO

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numeraria

Excel·lentíssima Sra. Dra. Joana M. Planas

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

Avui tinc l'honor d'haver estat designada per la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per presentar a la Dra. M. Emília Juan Olivé com a acadèmica corresponent electa d'aquesta docta institució, la qual cosa representa per a mi una gran satisfacció i em dona l'ocasió de posar de manifest la seva brillant trajectòria professional, així com la de testimoniar públicament l'encert de la seva elecció.

M. Emília Juan Olivé va néixer a Mollet del Vallès, l'any 1968, i sempre ha mantingut la residència en aquesta ciutat, de què se'n sent molt orgullosa. Va obtenir la llicenciatura en Farmàcia per la Universitat de Barcelona l'any 1992. Les ganes d'aprendre, la va dur a cursar, immediatament, el Màster en Gestió Empresarial per la Indústria Farmacèutica (1992-1994), a l'hora que realitzava la tesina de llicenciatura a l'antic Departament de Ciències Fisiològiques Humanes i de la Nutrició. D'aquesta manera, va realitzar el treball titulat *Ontogènia del transport intestinal d' α -metil-D-glucòsid en cobai* en el si del grup de recerca consolidat *Fisiologia i Nutrició Experimental*, en què va quedar vinculada fins a dia d'avui. Durant el temps de la realització de la tesina, l'Emília va mostrar una gran aptitud per a la investigació així com una gran tenacitat, que va fer possible que aquest treball fos publicat en una de les revistes de fisiologia de més alt prestigi internacional, l'*American Journal of Physiology*. El gran interès que

li va suscitar la recerca duta a terme, així com les ganes d'ampliar els coneixements i, molt especialment, els relacionats amb l'aliment i la nutrició, la va portar a realitzar una segona llicenciatura, la de Ciència i Tecnologia dels Aliments. Mentrestant, va compaginar els seus estudis amb l'exercici professional com a professora titular a temps parcial al *Centre d'Estudis Universitaris Internacionals – IUSC* a Barcelona. No va ser fins a l'any 1996 que va poder optar a una *Beca de formació en la recerca i la docència* de la Universitat de Barcelona. I així va ser com va iniciar la seva tesi doctoral, que va portar per títol *Estudi de la toxicitat, absorció, metabolisme i acció anticancerígena del trans-resveratrol*. Fou defensada l'any 2003 i va obtenir la màxima qualificació d'excel·lent *cum laude* per unanimitat, menció de Doctor Europeu i, per últim, Premi Extraordinari de Doctorat.

Durant la realització de la tesi, la Dra. Juan va fer dues estades fora del laboratori que li ampliaren els coneixements. La primera, a l'Institut de la Grasa – CSIC de Sevilla, on es va familiaritzar amb l'ús de tècniques cromatogràfiques per la determinació de compostos fenòlics sota la supervisió dels Drs. Cert i Ruiz-Gutiérrez. Posteriorment, va fer una estada a la Unitat de Nutrició Molecular de la Universitat Tècnica de Munic a Freising (Alemanya) dirigida per la Prof. Daniel, on va estudiar l'activitat biològica del *trans-resveratrol* en la proliferació cel·lular i la inducció de l'apoptosi en cultiu cel·lular d'adenocarcinoma de còlon. A més d'estudiar els efectes d'aquest estilbè, va ampliar els estudis a diferents polifenols i triterpens pentacíclics que es troben a l'oliva i que serien el punt de partida de diferents estudis que s'han portat a terme amb posterioritat en el nostre laboratori.

Un cop acabada la beca predoctoral, es va vincular a la Universitat de Barcelona ocupant una plaça de tècnic superior associat a un projecte de recerca que va poder compaginar amb una plaça de professor associat fins que al setembre del 2005 va obtenir una plaça de professor lector a temps complet. Des del setembre de l'any 2010 és professora agregada de l'àrea de fisiologia, adscrita a l'actual Departament de Bioquímica i Fisiologia de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona. A més de formar part del Grup Consolidat de la Generalitat de Catalunya *Fisiologia i Nutrició Experimental*, és membre fundador de l'Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), del Centre Català de Nutrició

de l'Institut d'Estudis Catalans (CCNIEC) i de la Xarxa d'Innovació Alimentària (XIA).

La investigació científica de la Dra. Juan s'ha centrat en diferents aspectes sobre la biofuncionalitat dels nutrients i suplementos alimentosos per tal de poder adoptar les mesures dietètiques per a una millora de la salut, especialment en malalties d'alt impacte social com ara el càncer de còlon o la hipertensió. Per aconseguir aquests objectius, destacaré la seva expertesa en la posada a punt i posterior validació de mètodes per determinar polifenols i triterpens pentacíclics en diferents matrius emprant tècniques analítiques com ara la cromatografia líquida d'alta eficàcia i la cromatografia líquida acoblada a espectrometria de masses.

El resultat de la seva activitat investigadora ha donat lloc a la direcció de 6 treballs de recerca en màsters oficials, la codirecció de 6 tesis doctorals així com 9 màsters experimentals en Ciències Farmacèutiques. A més, ha publicat 34 articles en revistes indexades, de les quals 31 es troben en el primer quartil, 7 capítols de llibre i una patent. Pel que fa a congressos, ha presentat 1 ponència i 85 comunicacions a congressos nacionals i internacionals de les quals 11 han estat orals i 74 en format de pòster, 2 de les quals han rebut un premi al millor pòster del congrés. Cal destacar que aquesta activitat s'ha portat a terme, en bona part, gràcies a la participació en 21 projectes d'investigació competitiu i 9 projectes amb la indústria, tant nacional com internacional.

Finalment, cal destacar que la tasca d'investigació ha estat sempre compaginada amb l'activitat docent que va començar a exercir a l'any 1996 en què va impartir classes pràctiques. A partir de l'any 2001 fins a l'actualitat ha impartit tant classes pràctiques com teòriques. Durant aquest període, també ha coordinat les pràctiques de l'assignatura d'Hematologia i la teoria de l'assignatura d'Anatomia i Fisiologia Humana I del grau de Farmàcia així com les pràctiques i teoria de l'assignatura de Fisiologia Humana al grau de Nutrició Humana i Dietètica. A més a més, ha estat representant del Departament als consells d'estudis de Ciència i Tecnologia dels Aliments (2015-2021) i de Nutrició Humana i Dietètica (des de l'any 2017 fins a l'actualitat). També forma part del grup d'innovació docent *Alternatives Metodo-*

lògiques en Fisiologia i Fisiopatologia (GAMFIF) de la Universitat de Barcelona i ha participat en 6 projectes d'innovació docent i realitzat 18 comunicacions a congressos d'innovació docent que han donat lloc a 7 publicacions.

Aquest és el resum de les activitats científiques i docents que ha portat a terme la Dra. Juan en el transcurs de la seva vida professional, que ha realitzat d'una manera minuciosa i rigorosa la qual cosa li ha meregut el reconeixement de companys i alumnes.

És per tot això que, un cop finalitzada aquesta presentació i llegit el discurs reglamentari, demano al Sr. President que tingueu a bé d'imposar a la Dra. M. Emília Juan Olivé la medalla i l'estola així com, de lliurar-li el títol acreditatiu d'acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Moltes gràcies.

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

És per a mi un gran honor que els il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya em permetin formar part d'aquesta docta institució com a acadèmica corresponent adscrita a la secció 2na de Biologia i Biotecnologia. Per aquest motiu, voldria transmetre a tots vostès el sincer agraïment i especialment expressar la gratitud als signants de la proposta de la meua candidatura: la Dra. Joana M. Planas i els doctors M. Àngels Calvó i Fausto García Hegardt. També voldria dedicar unes paraules de reconeixement a la Dra. Rosaura Farré, per la seua paciència i *savoir faire* com a secretària d'aquesta institució. Espero de tot cor poder contribuir amb professionalitat i rigor a la responsabilitat que implica aquest nomenament.

En el moment de redactar aquest discurs, em cal recordar totes les persones que han tingut un paper important en la meua formació acadèmica i científica. Faré un esment molt especial, ple d'afecte i gratitud, a la Dra. Joana M. Planas, ja que sense ella avui no seria aquí. En voldria destacar l'excel·lent categoria professional i capacitat de tenir cura de tots els qui estem al seu voltant. Com a professora de la llavors Llicenciatura de Farmàcia, em va transmetre la vocació docent per la Fisiologia i la Fisiopatologia amb explicacions magistrals acompanyades d'excel·lents dibuixos a guix a la pissarra. Eren altres temps i no hi havia power point!! Com a científica ha estat la meua mestra i mentora des del 1993, any del meu ingrés a la Unitat de

Fisiologia del Departament de Ciències Fisiològiques Humanes i de la Nutrició, on em va dirigir en primer lloc la tesina de llicenciatura i posteriorment la tesi doctoral. Avui dia encara tinc l'honor de col·laborar amb la Dra. Planas.

Els anys de realització de la tesi doctoral van ser cabdals per determinar la meua vocació docent i científica, i em van orientar definitivament cap al món universitari. Crec que va ser una decisió encertada perquè he gaudit i gaudeixo molt amb el desenvolupament, dia a dia, de l'exercici professional. Una part d'aquesta satisfacció ve lligada amb la recerca. La inquietud i motivació per la investigació es va iniciar amb la tesina, que em va familiaritzar amb la fisiologia de l'intestí i els mecanismes d'absorció de monosacàrids. I es va consolidar a la tesi doctoral, en què es van aplicar aquests coneixements a l'estudi de l'absorció d'un polifenol del vi, el *trans*-resveratrol, complementats amb l'avaluació de la toxicitat, biodisponibilitat i acció anticancerígena, que constituí la llavor per continuar investigant a l'entorn d'altres compostos bioactius. Per dur a terme aquesta recerca calia realitzar determinacions cromatogràfiques, fet que em va posar en contacte amb el Dr. Isidre Casals del Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCiTUB). Vull reconèixer la seva gran vàlua i els coneixements que em va transmetre, primer en cromatografia líquida d'alta eficàcia durant la realització de la tesi doctoral, i més endavant en la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses. També voldria agrair a la Dra. Valentina Ruiz-Gutiérrez l'oportunitat que em va donar de fer una estada al Instituto de la Grasa – CSIC a Sevilla, on vaig poder treballar amb el Dr. Arturo Cert de qui vaig aprendre com analitzar l'hidroxitirosol, un polifenol de l'oliva, per poder determinar-lo en matrius biològiques com el plasma. L'estudi de les activitats biològiques em van portar a fer una estada predoctoral a la Unitat de Nutrició Molecular de la Universitat Tècnica de Munic (Alemanya). Aquí vaig deixar de banda les tècniques cromatogràfiques per una temporada, i sota la supervisió de la Prof. Hannelore Daniel em vaig capbussar en els cultius cel·lulars per poder avaluar l'efecte anticancerós en còlon dels polifenols i triterpens pentacíclics de l'oliva i del *trans*-resveratrol del vi.

La recerca desenvolupada no hagués estat possible sense la Dra. Planas amb qui formem equip i hem codirigit treballs de recerca, treballs

de final de màster, màsters experimentals en Ciències Farmacèutiques i tesis doctorals. Semblantment, la recerca no hagués estat viable sense els estudiants tant d'aquí com d'arreu del món, que han enriquit molt les vivències diàries. Voldria tenir unes paraules de reconeixement per als estudiants de doctorat, per tal com són els qui més han contribuït a la recerca. La primera doctoranda va ser la Dra. Irene Alfaras, amb qui vàrem estudiar el *trans*-resveratrol i que avui té una trajectòria prometedora com a *research scientist* a la Universitat de Pittsburgh (USA). D'aquest polifenol del vi es va passar a l'estudi d'un triterpè pentacíclic, l'àcid maslínic, que, fruit dels resultats de l'estada a Alemanya, es va constatar que presentava una elevada activitat antitumoral al còlon. En aquell moment era un compost poc conegut que va originar les tesis de les Dres. Marta Sánchez i Glòria Lozano. Els resultats obtinguts per l'àcid maslínic van incentivar l'estudi de l'aliment que el contenia en major concentració, l'oliva de taula. Aquesta investigació s'ha dut a terme en els darrer anys gràcies a la contribució de les Dres. Rocío Moreno, Ivana Kundisova i Talia Franco, així com pel Sr. Aldo Gómez, que es troba finalitzant la seva tesi doctoral.

Al llarg d'aquests anys de carrera acadèmica, el vessant docent ha tingut un paper molt important. La docència a la Secció de Fisiologia de la Facultat de Farmàcia es realitza de forma col·legiada. Per això, voldria dedicar unes paraules d'agraïment a tots els professors amb qui des del 1996 he tingut l'oportunitat de coordinar-me, la qual cosa sempre ha estat un incentiu per aprendre i millorar la docència que impartim. Més enllà d'aquest reconeixement corporatiu, voldria ressaltar dues assignatures en què he estat especialment involucrada. Com a becària predoctoral vaig participar en la docència de les pràctiques de l'assignatura d'Hematologia que coordinava la Dra. Planas, i que a l'any 1992 es va incorporar al pla d'estudis de l'ensenyament de Farmàcia. L'equip docent estava format per la Dra. Gomis, el Dr. Martínez-Brotons, el Dr. Vives-Corrans i el Dr. Aguilar, que em van transmetre no només coneixements, sinó també rigor científic, sempre harmonitzat amb un excel·lent ambient de treball. En aquesta assignatura vaig començar a familiaritzar-me amb la gestió docent, atès que vaig coordinar les pràctiques durant 8 anys. Quan es va posar en marxa el Campus de l'Alimentació de Torribera a Santa Coloma de Gramenet, el Dr. Miquel Moretó va rebre l'encàrrec docent d'impartir

l'assignatura de Fisiologia Humana i va confiar en mi perquè formés part d'aquest projecte mitjançant la participació en la docència teòrica i la coordinació de les pràctiques. Vull agrair al Dr. Moretó tot el que vaig aprendre no només de Fisiologia sinó també d'innovació docent, que es va fer conjuntament amb la Dra. Conxita Amat, amb qui encara col·laboro i de qui no deixo mai d'aprendre. Actualment segueixo vinculada a aquest projecte docent coordinant l'assignatura al grau de Nutrició Humana i Dietètica.

En un dia tan especial com avui no puc bandejar el vessant personal ja que és un pilar important de la vida. L'entorn familiar m'ha proporcionat el suport sense el qual res hagués estat possible. Aquí voldria destacar el paper fonamental de l'avi i els pares a l'hora de transmetre'm valors com l'esforç, l'esperit de superació i l'amor per la feina ben feta, que m'han fet arribar on soc ara mateix. No voldria oblidar tampoc els amics i amigues que han fet més fàcil aquest viatge. Començaré pels de tota la vida, els del poble, Mollet del Vallés, que m'acompanyen des de la joventut i no m'han deixat mai. Els amics de Barcelona, que es van incorporar més tard, i amb qui compartim àpats i excursions a la muntanya. Els amics a qui vaig conèixer navegant, que també s'han fet un lloc important a la meua vida. Moltes gràcies pel suport incondicional rebut de Cristina Sanz, Núria Alier, Ferran Milà, Dafne Solà, Eva Cañas, Carmen Moran i Ana Amurrio.

I ja per acabar voldria donar les gràcies a tots els aquí presents, familiars, companys i amics que heu deixat les vostres activitats per acompanyar-me en un acte tan especial per a mi. I sense més demora passaré a llegir el discurs a propòsit dels polifenols del vi.

In vino veritas?

Índex

1. Introducció	17
2. El vi com a font de compostos fenòlics	18
3. Efectes beneficiosos dels compostos fenòlics	21
4. Absorció, metabolisme, distribució i excreció dels compostos fenòlics del vi.....	23
5. Conclusions i perspectives	27
6. Bibliografia	28

1. Introducció

En la *Naturalis historia* que Plini el Vell va redactar entre els anys 77 i 79 dC es feia una de les primeres al·lusions a la locució llatina *In vino veritas*, que es pot traduir com «la veritat es troba en el vi». Aquesta frase suggeria que els romans en un estat etílic feien comentaris i donaven opinions que no haurien expressat en moments de sobrietat. Però s'han trobat altres veritats en el vi que presenten una elevada rellevància mèdica i científica.

L'evidència més antiga de la producció i el consum de vi és un gerro datat l'any 5400 aC trobat al poblat neolític de Hajji Firuz Tepe, a la zona de les muntanyes de Zagros, a l'Iran. El gerro contenia restes vermelloses que presumiblement eren de vi, així com residus de sals càlciques d'àcid tartàric que només són presents en el raïm. Posteriorment, el consum i la producció de vi es va estendre cap a occident i va arribar a l'actual Turquia i Grècia, i cap al sud, fins a Egipte. A l'antic Egipte, el procés de fabricació del vi era una activitat quotidiana, tal com ho mostren les pintures trobades a les tombes, dins les piràmides. Els egipcis havien desenvolupat una premsa en què les pells s'aixafaven amb l'ajut d'un torniquet, que alhora recuperava el most que es dipositava directament a les gerres de fermentació. No hi ha cap pintura que il·lustri el procés de filtració, fet que suggereix que el vi fermentat contenia una gran quantitat de matèria sòlida, amb un elevat contingut de compostos fenòlics. Ja a l'antic Egipte es van indicar els primers usos terapèutics de *Vitis vinifera*. El raïm s'aixafava per donar lloc a elixirs de vi o es deixava madurar per servir com a remei per a diversos trastorns, que incloïen nàusea, restrenyiment, còlera, verola, malaltia hepàtica i càncers (McGovern, 2019).

Mentre que l'antic Egipte ja mostrava el seu amor pel raïm i el vi a través de les pintures a les tombes, els antics grecs lloaven el vi com si fos un regal dels déus i per aquest motiu van crear Dionís o Bacus, el déu del vi. Per a ells, beure vi era com beure la sang de Dionís i, per tant, tenir déu a dintre del cos allunyava totes les seves inhibicions i els feia sentir bé. A la Grècia antiga, el vi es feia de tal manera que era dolç. Per això, el raïm es collia quan era completament madur i, de fet, es deixava reposar sobre catifes de palla perquè madurés encara més al sol i concentrés els sucres (William, 1966; McGovern, 2019).

Ja Hipòcrates de Cos, conegut com *el pare de la medicina*, va recomanar, al segle iv aC, un «consum moderat de vi» a causa dels seus efectes beneficiosos, atès que, segons deia, «el vi és una cosa meravellósament apropiada per a l'home si, tant en la salut com en la malaltia, s'administra amb encert i justa mesura». Hipòcrates utilitzava el vi com a antisèptic en ferides, també com a diürètic, per fer baixar la febre i com a vehicle per administrar altres fàrmacs (William, 1966).

Els romans, a més, van contribuir en el procés de la viticultura, ja que van desenvolupar la premsa de vi que s'ha utilitzat fins als temps moderns. L'amor dels romans pel raïm i el vi és conegut a través de les seves escriptures, atès que els grans poetes com ara Ovidi, Virgili i Horaci ja escrivien sobre el vi. Com els grecs, els romans també preferien el vi dolç, per tant deixaven el raïm a la vinya fins tan tard com el mes de novembre. Els romans també el bullien per reduir-ne i concentrar-ne el suc i obtenir un vi més dolç i més fort. I també el van emprar en medicina. Així, el metge romà Galè va postular les propietats beneficioses del vi i el va utilitzar com a tonificant i estimulant de la digestió. Però Galè també va destacar el paper antisèptic del vi: durant un temps en què va actuar com a metge dels gladiadors feia un vi d'all que utilitzava com a desinfectant per curar-los les ferides. En conseqüència, es pot veure que els efectes beneficiosos del vi ja han estat indicats des de fa milers d'anys pels seus valors nutricionals i medicinals (William, 1966).

2. El vi com a font de compostos fenòlics

El terme *vi* prové de la paraula llatina *vinum* i el seu ús en català està documentat als segles xi i xii (Coromines, 2001). El vi és una beguda alcohòlica obtinguda per fermentació del most del raïm. Segons el tipus de raïm, el procés d'elaboració i el posterior emmagatzematge es formaran una sèrie de productes químics que contribuiran a l'aroma, el gust i les seves propietats (Haseeb *et al.*, 2019). La composició del vi és complexa, atès que s'hi han arribat a identificar fins a 500 compostos. Aquest aliment està constituït principalment per aigua, etanol, sucres, àcids volàtils i no volàtils així com polifenols i altres molècules que es troben en baixes concentracions, incloent-hi minerals i vitamines (Haseeb *et al.*, 2019).

Referent al consum de vi, cal tenir en compte el seu contingut en etanol i el fet que l'associació entre consum d'alcohol i salut segueix una corba en forma de J (Poli *et al.*, 2013). Un consum elevat de begudes alcohòliques a llarg termini s'ha associat amb un augment de la prevalença de malalties cròniques com ara el càncer, malaltia cardiovascular, cirrosi hepàtica, demència i depressió (Xi *et al.*, 2017). D'altra banda, diferents estudis epidemiològics, així com assajos en animals d'experimentació i en menor mesura en humans, indiquen que un consum moderat de vi està associat amb una menor incidència de malaltia cardiovascular, diabetis i malaltia d'Alzheimer entre d'altres (Estruch *et al.*, 2013; Artero *et al.*, 2015; Moreno-Arribas *et al.*, 2020). Aquesta relació beneficiosa no s'ha establert per a la cervesa o els licors, sobretot pel que fa als efectes sobre la patologia cardiovascular i les neurodegeneratives (Nooyens *et al.*, 2014; Minzer *et al.*, 2020; Moreno-Arribas *et al.*, 2020). Per això, les activitats beneficioses per a la salut descrites per al vi s'han atribuït a la seva composició en polifenols, que es troben absents en les begudes espirituoses (Snopek *et al.*, 2018; Minzer *et al.*, 2020; Moreno-Arribas *et al.*, 2020).

El terme *polifenol* ha estat adoptat per diferents autors per referir-se a una àmplia classe de compostos que alberguen almenys un anell fenòlic en la seva estructura (Frank *et al.*, 2019). Sota aquest terme s'inclouen tant compostos fenòlics que contenen un únic anell aromàtic, com polifenols, que alberguen en la seva estructura múltiples anells fenòlics (Frank *et al.*, 2019). Els compostos fenòlics s'agrupen d'acord amb la seva estructura química en dues categories principals, els flavonoides i els no flavonoides, cadascuna de les quals comprèn diferents subgrups. El vi és especialment ric en flavonoides com ara les antocianines, els flavanols i els flavonols. Dins dels compostos no flavonoides, destaquen els àcids fenòlics i els estilbens (Haseeb *et al.*, 2019; Visioli *et al.*, 2020).

Les principals antocianines que es troben al vi negre són la malvidina, que és la més abundant, així com la petunidina, la peonidina, la delfinidina i la cianidina. Sovint es troben glicosilades, principalment en la posició 3 amb una o més molècules de sucre, generalment glucosa (Visioli *et al.*, 2020). Les antocianines poden estar presents en quantitats superiors a 700 mg/L en el vi negre, mentre que en el vi blanc són essencialment absents (Waterhouse, 2002).

Referent als flavanols, les formes monomèriques més representatives són la catequina i l'epicatequina, que assoleixen concentracions d'entre 40 i 120 mg/L (Waterhouse, 2002). Aquestes catequines solen trobar-se com a aglicones o esterificades amb àcid gàl·lic, i poden formar polímers que es coneixen com a *proantocianidines* (o tanins condensats), perquè una escissió de les cadenes polimèriques catalitzada per àcid produeix antocianidines (Visioli *et al.*, 2020). Al vi negre, les proantocianidines presenten concentracions elevades, entre 500 i 1500 mg/L, depenent de l'edat del vi. En canvi, al vi blanc oscil·len entre 10 i 50 mg/L (Waterhouse, 2002). S'han identificat dímers de catequines, com ara les procianidines B1, B2, B3 i B4, així com la procianidina C1, que és un trímer d'epicatequina (Visioli *et al.*, 2020).

Els flavonols majoritaris al vi són la quercetina, la miricetina i el kaempferol, que a diferència dels flavanols estan principalment glicosilats al raïm. Així, en el vi, a més de trobar-hi l'aglicona, també s'hi detecten les formes glicosídiques, principalment els 3-glucòsids, així com glucurònids, galactòsids i diglicòsids en concentracions que oscil·len entre els 50 i els 200 mg/L (Waterhouse, 2002). La quercetina-3-*O*-glucosida és el flavonol més representatiu del vi (Visioli *et al.*, 2020).

Pel que fa a la classe de no flavonoides, el vi conté àcids fenòlics, que es divideixen en dues subclasses: els àcids hidroxicinàmics i hidroxibenzoics. D'aquests, el grup més important en el raïm i en el vi és el dels àcids hidroxicinàmics, entre els quals destaquen els àcids cafeic, cumàric i ferúlic (Waterhouse, 2002). Aquests compostos es troben essencialment conjugats amb èster o dièsters d'àcid tartàric, i és l'àcid caftàric, format per àcid cafeic esterificat amb àcid tartàric, un dels majoritaris, ja que representa fins al 50% dels àcids hidroxicinàmics (Waterhouse, 2002). La concentració d'aquest grup de compostos en el vi negre és d'aproximadament 100 mg/L, mentre que en el vi blanc és de 30 mg/L (Visioli *et al.*, 2020).

La subclasse dels àcids hidroxibenzoics té com a principals representants els àcids *p*-hidroxibenzoic, gàl·lic, vanílic i siríngic, que principalment s'han detectat en formes lliures amb valors de 70 mg/L en el vi negre i 25 mg/L en el blanc (Visioli *et al.*, 2020).

Finalment, el compost fenòlic no flavonoide que més s'ha investigat per les seves propietats biològiques, és l'estilbè *trans*-resveratrol, tot i que la seva concentració en el vi és molt inferior a la resta de polifenols (Visioli *et al.*, 2020). El *trans*-resveratrol és present al vi com a aglicona, però també en forma de glucòsid (piceid) i en forma de dímers (viniferines). La concentració mitjana en el vi negre és d'aproximadament 5 mg/L, tot i que pot arribar als 60 mg/L en raïm exposat a fongs (Visioli *et al.*, 2020).

La composició en polifenols varia en els diferents tipus de vi, segons el raïm emprat, el procés de vinificació, el llevat que s'utilitza en la fermentació, i també segons si durant el procés de maceració hi ha presents sòlids del raïm (Haseeb *et al.*, 2019). La difusió dels components fenòlics cap al most durant la fermentació depèn no només de la seva solubilitat, sinó també de la localització en el fruit. En el raïm, els compostos fenòlics es troben en concentracions més altes a la pell i a les llavors que no pas a la polpa. Per aquest motiu, en l'elaboració dels vins negres, en què la fermentació es fa amb la pell del raïm intacte, s'alliberen més polifenols, com ara el *trans*-resveratrol així com tanins i antocians que confereixen al vi la seva acidesa, color vermell i potencial antioxidant. En canvi, pel que fa als vins blancs, la pell del raïm s'elimina abans de la fermentació, fet que abstruï els polifenols (Haseeb *et al.*, 2019). En conseqüència, la quantitat de polifenols en el vi, tot i que varia molt, s'estima que oscil·la entre 150 i 400 mg/L en vins blancs i entre 900 i 3.000 mg/L en vins negres (Visioli *et al.*, 2020).

3. Efectes beneficiosos dels compostos fenòlics

Els polifenols es consideren components bioactius que s'han definit com a constituents dels aliments o dels suplementes dietètics diferents dels necessaris per satisfer les necessitats bàsiques de l'ésser humà i que poden prevenir o reduir el risc de desenvolupar determinades malalties (Frank *et al.*, 2019). Els polifenols no només estan presents en el vi, sinó també en altres aliments de la dieta d'origen vegetal. La seva ingesta ha estat associada amb un risc més baix de desenvolupar malalties cròniques (Espín *et al.*, 2007). Aquests compostos bioactius presenten una activitat moderada si els comparem amb fàrmacs. No obstant això,

s'ha indicat que una dieta que permeti el consum de compostos fenòlics de forma regular i en quantitats significatives, pot arribar a tenir un impacte en la salut a mitjà i llarg termini (Espín *et al.*, 2007).

Històricament, els polifenols van atreure molt d'interès en el camp de la fisiologia vegetal, ja que són metabòlits secundaris amb funcions principalment de defensa (Williamson, 2017). Així doncs, s'ha descrit que a la planta, aquests compostos protegeixen de les radiacions ultraviolades i de l'atac d'insectes i patògens, com per exemple s'ha descrit per al *trans*-resveratrol (Haseeb *et al.*, 2019). A més, els compostos fenòlics com les antocianines són pigments que es troben a la pell del raïm i contribueixen al color del vi negre (Haseeb *et al.*, 2019). En relació amb els seus efectes beneficiosos sobre la salut humana, cal anar a la dècada dels anys trenta del segle passat quan el flavonoide hesperidina va ser proposat com a vitamina P pel fet de reduir la permeabilitat i la fragilitat dels capil·lars sanguinis. Tot i que aquesta classificació no es va consolidar, van sorgir al seu entorn nombrosos estudis que mostraven els efectes protectors sobre el sistema vascular no només de l'hesperidina, sinó també d'altres flavonoides com ara la rutina, la quercetina, les catequines i els antocians (Drezner *et al.*, 1955). Als anys noranta, els compostos fenòlics es van classificar com a antioxidants, i els primers mecanismes d'acció proposats en el cos humà es basaven en la seva acció directa com a tals (Serafini *et al.*, 1994). Tanmateix, la realitat és molt més complexa i en l'actualitat aquests efectes ja no es consideren tan rellevants. Per una banda, s'ha descrit que els polifenols presenten *in vivo* una acció molt feble com a antioxidants (Forman *et al.*, 2014); per una altra, la biodisponibilitat d'aquests compostos és baixa, de manera que les formes natives presents en els aliments no arriben als teixits diana en concentracions prou elevades per tenir un efecte significatiu en termes de neutralització dels radicals lliures (Fraga *et al.*, 2019).

En els darrers vint anys, els polifenols de la dieta han rebut molta atenció per les seves activitats biològiques potencials en moltes patologies cròniques, com ara les cardiovasculars, diabetis, obesitat i altres malalties relacionades amb la inflamació així com el càncer associat amb l'estil de vida (Manach *et al.*, 2004; Espín *et al.*, 2007; Williamson, 2017). Aquestes activitats s'han evidenciat principalment en estudis epidemiològics recolzats en experimentació en animals, estudis mecanicistes *in vitro*, així com un nombre creixent d'estudis

d'intervenció humana en voluntaris sans i en risc (Williamson, 2017). Aquests treballs han permès demostrar que l'activitat dels compostos fenòlics contra diverses malalties s'associa a efectes molt més complexos relacionats amb les interaccions amb proteïnes i diferents vies de senyalització cel·lular. A més, s'ha evidenciat que els mecanismes d'acció depenen fonamentalment de les dosis ingerides a través dels aliments, la seva absorció i biodisponibilitat, que determina la concentració plasmàtica tant de les formes natives presents en els aliments com la dels metabòlits que arriben als teixits diana (Manach *et al.*, 2004; Espín *et al.*, 2007; Williamson, 2017).

4. Absorció, metabolisme, distribució i excreció dels compostos fenòlics del vi

Per conèixer el paper dels compostos fenòlics de la dieta en la salut humana, cal establir la quantitat que és realment absorbida, distribuïda als teixits, metabolitzada i finalment excretada (Rein *et al.*, 2013). La Food and Drug Administration defineix la biodisponibilitat com «la velocitat i el grau en què la fracció terapèutica és absorbida i es troba disponible en el teixit diana». A causa de les dificultats per accedir als òrgans *in vivo* en humans, és complicat calcular els valors exactes en el lloc d'acció, i a més aquest lloc no sempre està ben delimitat (Holst i Williamson, 2008). Per aquest motiu, en farmacocinètica el terme *biodisponibilitat* es defineix com la quantitat exacta d'un compost que arriba al sistema circulatori, calculada com la fracció de l'àrea sota la corba (AUC) després de la seva ingesta oral en comparació amb l'AUC obtinguda després de l'administració intravenosa. En nutrició, com que no es disposa de les concentracions plasmàtiques obtingudes per la via intravenosa, normalment s'utilitza la biodisponibilitat relativa que compara les concentracions plasmàtiques d'un compost en diferents matrius alimentàries.

La definició farmacocinètica clàssica de biodisponibilitat cobreix diferents processos que es troben enllaçats i integrats, com ara l'alliberament, absorció, distribució, metabolisme i excreció (Holst i Williamson, 2008). La biodisponibilitat es troba afectada per diferents variables, que es poden dividir en factors exògens, com ara la complexitat de la matriu alimentària, l'estructura química del compost

d'interès i la quantitat de compostos coingerits, i factors endògens, que inclouen el temps de trànsit gastrointestinal, el metabolisme, i la unió a proteïnes plasmàtiques, entre d'altres. En conjunt, aquests factors poden causar grans variacions inter-individuals i intra-individuals en la biodisponibilitat d'un compost (Scholz i Williamson, 2007), fet que evidencia la gran dificultat que hi ha per portar a terme aquests estudis.

Pel que fa als polifenols del vi, cal tenir en compte la diversitat d'estructures químiques, que van des de les aglicones com ara la catequina o el *trans*-resveratrol, fins a estructures més complexes, atès que aquests components es poden trobar glicosilats, com ara la malvidina-3-*O*-glucosida, o formant polímers com les proantocianidines, per citar alguns exemples dels polifenols del vi més rellevants. Tanmateix, en trobar-se solubles en una matriu líquida, haurien de ser més biodisponibles que els compostos fenòlics de les fruites i verdures, localitzats dins de les cèl·lules, a vegades en formes polimèriques o insolubles (Stockley *et al.*, 2012)

S'han fet diferents treballs emprant cultius cel·lulars amb la línia cel·lular Caco-2, o amb experiments de transport intestinal *in vivo* o *ex vivo*, que han permès estudiar els mecanismes de pas des de la llum intestinal fins a la sang dels principals compostos fenòlics del vi (Forrester i Waterhouse, 2009; Stockley *et al.*, 2012). Així, un cop arriben a l'intestí prim les aglicones com els flavanols, catequina i epicatequina, travessen la membrana apical de l'enteròcit per difusió simple i també difusió facilitada (Starp *et al.*, 2006). El mecanisme de pas per difusió simple s'ha descrit per al *trans*-resveratrol (Juan *et al.*, 2010) i per a les proantocianidines, tot i que aquestes darreres amb taxes d'absorció molt baixes (Zumdick *et al.*, 2012). Referent als àcids fenòlics, s'ha indicat que l'àcid *p*-cumàric, i en menor mesura l'àcid cafeïc, són transportats pel transportador d'àcid monocarboxílic (MCT), mentre que l'àcid gàl·lic no és substrat i entra a l'enteròcit per difusió simple (Konishi *et al.*, 2003; Konishi *et al.*, 2004). Pel que fa a les antocianines, que majoritàriament es troben en el vi en forma glicosilada, s'ha demostrat que són absorbides a nivell intestinal intactes sense ser desglicosilades per la lactasa florícina hidrolasa (LPH), com s'havia suggerit per als glicòsids dels flavonoides (Talavéra *et al.*, 2004; Fernandes *et al.*, 2012). Encara que s'ha demostrat l'absorció de les formes glicosilades de les antocia-

nines, no s'ha aclarit quin és el seu mecanisme de pas a l'enteròcit tot i que s'ha suggerit la implicació dels transportadors de glucosa (Faria *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2020).

Malgrat els diferents estudis que indiquen que els compostos fenòlics del vi travessen l'enteròcit, només entre un 5% i un 10%, aproximadament, arriben a sang (Forester i Waterhouse, 2009; Stockley *et al.*, 2012). Un dels motius d'aquesta biodisponibilitat -que és baixa, especialment si es compara amb la dels macronutrients de la dieta- es basa en el fet que l'organisme reconeix aquests compostos i els tracta com si fossin xenobiòtics (Planas *et al.*, 2012). Ja durant el procés d'absorció, i a l'interior de l'enteròcit, la biodisponibilitat dels polifenols es redueix encara més per les extenses reaccions de biotransformació que s'hi produeixen. Tradicionalment, el fetge es considerava el lloc principal de metabolisme de xenobiòtics. No obstant això, recentment s'ha demostrat que els enteròcits de l'intestí prim expressen una capacitat significativa pel metabolisme de fase I, però sobretot de fase II que donaran lloc principalment a conjugats. En aquest sentit, diversos estudis han demostrat que diferents polifenols experimenten reaccions de fase II que donen lloc a derivats glucurònid i sulfat, com s'ha descrit per al *trans*-resveratrol (Juan *et al.*, 2010), o l'epicatequina (Actis-Goretta *et al.*, 2013). En canvi, la catequina sofreix principalment reaccions de metilació i glucuronització a nivell intestinal (Donova *et al.*, 2001; Chalet *et al.*, 2018), que també s'han descrit per a les antocianines com la cianidina-3-*O*-glucòsid (Talavéra *et al.*, 2004; Cooke *et al.*, 2006).

Ara bé, els enteròcits, no només contenen els enzims que donaran lloc a les biotransformacions de fase I i II, sinó que recentment s'ha descrit que participen en el que es coneix com a fases 0 i III del metabolisme (Döring i Petzinger, 2014). La fase 0 consisteix en l'eliminació directa de molècules un cop han entrat a l'enteròcit, mentre que la fase III implica la sortida de molècules ja metabolitzades (Döring i Petzinger, 2014). L'ampliació de dues fases del metabolisme de xenobiòtics a quatre es va produir en identificar els transportadors ABC (acrònim de l'anglès *ATP-binding cassette transporters*) que guiaven fàrmacs i metabòlits cap a dins i fora de les cèl·lules (Döring i Petzinger, 2014).

Les proteïnes ABC constitueixen una gran família subdividida en 7 subfamílies (ABCA fins ABCG) que estan distribuïdes àmpliament en

els principals òrgans d'eliminació del cos, com ara l'intestí, el fetge i el ronyó i que tenen diversos substrats que van des de medicaments quimioterapèutics fins a compostos bioactius naturals, així com metabòlits tant endògens com exògens (Liu *et al.*, 2019). Els membres d'aquesta família rellevants en l'absorció oral de fàrmacs són la glicoproteïna P (P-gp/MDR1/ABCB1), la proteïna de resistència al càncer de mama (BCRP/ABCG2) i els transportadors de la família de proteïnes associades a la resistència a diversos medicaments (MRP/ABCC) (Liu *et al.*, 2019). D'aquests, la P-gp, MRP2 i BCRP s'expressen a la membrana apical dels enteròcits, i faciliten així la sortida cap a la llum intestinal dels compostos absorbits a l'intestí. En el cas dels compostos fenòlics del vi, s'han descrit processos tant de fase 0 com III. Pel que fa a metabolisme en fase 0, s'ha indicat que les procianidines B2 i C1 són substrats de la glicoproteïna P i són extreïdes de l'enteròcit després de la seva entrada (Zumdick *et al.*, 2012). Aquest fet podria explicar, en part, que inicialment s'indiqués que aquest grup de compostos no eren absorbits (Donovan *et al.*, 2002). La fase III té lloc després que els polifenols siguin conjugats. En aquest sentit, s'ha demostrat que els conjugats glucurònid i sulfat dels *trans*-resveratrol són transportats des de l'enteròcit cap a la llum intestinal per les proteïnes MRP2 i BCRP (Juan *et al.*, 2010; Alfaras *et al.*, 2010) mentre que diferents antocianines són substrats de la BCRP (Dreiseitel *et al.*, 2009). Per altra banda, a la membrana basolateral de l'enteròcit es localitza la proteïna MRP3, que transporta els substrats des del compartiment intracel·lular fins a la sang i que facilitarà el pas dels conjugats dels polifenols cap al corrent sanguini i posterior distribució per l'organisme (Liu *et al.*, 2019). Així doncs, a l'enteròcit, els sistemes enzimàtics, juntament amb els transportadors ABC, determinen l'extrusió intestinal dels compostos fenòlics, majoritàriament metabolitzats en forma de conjugats, i això afecta la seva biodisponibilitat oral.

Els processos descrits que tenen lloc a l'intestí prim poden explicar que dels polifenols ingerits n'arribaran al còlon entre un 90 i un 95% (Clifford, 2004), i allà, a través de les vies complexes del catabolisme de la microbiota intestinal, seran biotransformats (Williamson, 2017). S'ha descrit que el metabolisme dels compostos fenòlics per a la microbiota intestinal dona lloc a àcids fenòlics i aldehids, que són més biodisponibles que els compostos dels quals provenen, atès que s'han trobat a plasma i orina (Gonthier *et al.*, 2004) i poden arribar

a ser fins i tot més actius que els compostos precursors (Monagas *et al.*, 2010). A més, cal tenir en compte que els polifenols no absorbits poden exercir efectes beneficiosos per a la salut al llarg del seu pas pel tracte gastrointestinal, en lloc de tenir un efecte sistèmic. En aquest sentit, s'ha demostrat l'efecte quimiopreventiu sobre el càncer de còlon de diferents polifenols, com ara les antocianines (Bars-Cortina *et al.*, 2020), les proantocianidines (Huang *et al.*, 2012), la catequina (Franke *et al.*, 2002) i *trans*-resveratrol (Juan *et al.*, 2012).

5. Conclusions i perspectives

El vi conté un perfil únic i abundant de compostos fenòlics, que engloben flavonoides com ara les antocianines, els flavanols i els flavonols, i no flavonoides com els àcids fenòlics i el *trans*-resveratrol dins dels estilbens. Després de ser consumits, els polifenols arriben a l'intestí prim on poden ser absorbits, però allà són tractats com a xenobiòtics en sofrir reaccions de biotransformació de fase I i II, a més de ser eliminats de l'enteròcit per processos de fase 0 i III. Aquests processos fan que el còlon es converteixi en l'òrgan diana d'aquest grup de compostos bioactius, atès que per una banda poden exercir un efecte beneficiós, tal com s'ha suggerit en la prevenció del càncer de còlon, però per una altra interaccionaran amb la microbiota del còlon on seran catabolitzats a un ampli ventall de metabòlits fenòlics que poden ser absorbits i distribuïts a la circulació sistèmica cap a diferents òrgans diana. Així doncs, s'ha observat que els compostos que es poden trobar als diferents compartiments biològics a l'organisme poden ser diferents dels polifenols presents als aliments i mostrar diferents activitats biològiques. Però actualment, entre els efectes beneficiosos que presenten els polifenols per a la salut humana, s'està investigant la capacitat que poden tenir per modular la composició i l'activitat metabòlica de la microbiota intestinal. En aquest sentit, els polifenols s'han associat als probiòtics i prebiòtics per donar lloc al que es coneix com les tres P de la salut intestinal. Recentment, i en relació amb el vi, s'ha indicat que la seva fracció fenòlica modula la composició i la funció de la microbiota intestinal, que s'ha associat a la prevenció de malalties neurodegeneratives i en especial a l'alentiment de la progressió de la malaltia d'Alzheimer (Moreno-Arribas *et al.*, 2020). Per totes aquestes raons, es pot indicar que la locució *In vino veritas* és encara vigent, i en el camp

dels polifenols del vi s'està portant a terme molta recerca que permetrà obtenir avenços de rellevància mèdica i científica en el coneixement dels mecanismes d'acció d'aquests compostos bioactius.

6. Bibliografia

- Actis-Goretta, L.; Lévêques, A.; Rein, M.; Teml, A.; Schäfer, C.; Hofmann, U.; Li, H.; Schwab, M.; Eichelbaum, M.; Williamson, G. Intestinal absorption, metabolism, and excretion of (-)-epicatechin in healthy humans assessed by using an intestinal perfusion technique. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 98:924-933.
- 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. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58:4523-4528.
- Artero, A.; Artero, A.; Tarín, J.J.; Cano, A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas* 2015, 80:3-13.
- Bars-Cortina, D.; Sakhawat, A.; Piñol-Felis, C.; Motilva, M.J. Chemopreventive effects of anthocyanins on colorectal and breast cancer: A review. *Semin. Cancer Biol.* 2020, S1044-579X(20)30273-X
- Cooke, D.; Schwarz, M.; Boocock, D.; Winterhalter, P.; Steward, W.P.; Gescher, A.J.; Marczyklo, T.H. Effect of cyanidin-3-glucoside and an anthocyanin mixture from bilberry on adenoma development in the Apc(Min) mouse model of intestinal carcinogenesis: relationship with tissue anthocyanin levels. *Int. J. Cancer* 2006, 119:2213-2220.
- Coromines, J. Diccionari etimològic i complementari de la llengua catalana. 2001. Gran Enciclopèdia Catalana.
- Chalet, C.; Hollebrands B.; Janssen, H.G.; Augustijns, P.; Duchateau, G. Identification of phase-II metabolites of flavonoids by liquid chromatography-ion-mobility spectrometry-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2018, 410:471-482.

- Donovan, J.L.; Crespy, V.; Manach, C.; Morand, C.; Besson C.; Scalbert A.; Remesy, C. Catechin is metabolized by both the small intestine and liver of rats. *J. Nutr.* 2001, 131:1753–1757.
- Donovan, J.L.; Manach, C.; Rios, L.; Morand, C.; Scalbert, A.; Remesy, C. Procyanidins are not bioavailable in rats fed a singlemeal containing a grapeseed extract or the procyanidin dimer B-3. *Br. J. Nutr.* 2002, 87:299–306.
- Döring, B.; Petzinger, E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab. Rev.* 2014, 46:261–282.
- Dreiseitel, A.; Oosterhuis, B.; Vukman, K.V.; Schreier, P.; Oehme, A.; Locher, S.; Hajak, G.; Sand, P.G. Berry anthocyanins and anthocyanidins exhibit distinct affinities for the efflux transporters BCRP and MDR1. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 158, 1942–1950
- Drezner, H.L.; Edwards, W.R.; Warter, P.J.; Horoschak, S. Capillary integrity; a review and interim report after five year study of use of hesperidin-C. *Am Pract Dig Treat.* 1955 1955, 6:912–919.
- Espín, J.C.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.A. Nutraceuticals: facts and fictions. *Phytochemistry* 2007, 68:2986–3008.
- Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:1279–1290.
- Faria, A.; Pestana, D.; Azevedo, J.; Martel, F.; de Freitas, V.; Azevedo, I.; Mateus, N.; Calhau, C. Absorption of anthocyanins through intestinal epithelial cells - Putative involvement of GLUT2. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53:1430–1437.
- Fernandes, I.; Nave, F.; Gonçalves, R.; de Freitas, V.; Mateus, N. On the bioavailability of flavanols and anthocyanins: flavanol-anthocyanin dimers. *Food Chem.* 2012, 135:812–818.
- Forester, S.C.; Waterhouse, A.L. Metabolites are key to understanding health effects of wine polyphenolics. *J. Nutr.* 2009, 139:1824S–1831S.
- Forman, H.J.; Davies, K.J.; Ursini, F. How do nutritional antioxi-

- dants really work: Nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2014, 66:24–35.
- Fraga, C.G.; Croft, K.D.; Kennedye, D.O.; Tomás-Barberán, F.A. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. 2019, 10, 514–528.
 - Franke, A.A.; Custer, L.J.; Cooney, R.V.; Tanaka, Y.; Xu, M.; Dashwood, R.H. Inhibition of colonic aberrant crypt formation by the dietary flavonoids (+)-catechin and hesperidin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002, 505:123-133.
 - Han, F.; Oliveira, H.; Brás, N.F.; Fernandes, I.; Cruz, L.; De Freitas, V.; Mateus N. In vitro gastrointestinal absorption of red wine anthocyanins - Impact of structural complexity and phase II metabolism. *Food Chem.* 2020, 17:126398.
 - Holst, B.; Williamson, G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2008, 19:73-82.
 - Huang, S.; Yang, N.; Liu, Y.; Gao, J.; Huang T.; Hu, L.; Zhao, J.; Li, Y.; Li, C.; Zhang, X. Grape seed proanthocyanidins inhibit colon cancer-induced angiogenesis through suppressing the expression of VEGF and Ang1. *Int. J. Mol. Med.* 2012, 30:1410-1416.
 - Gonthier, M.P.; Donovan, J.L.; Texier, O.; Felgines, C.; Remesy, C.; Scalbert, A. Metabolism of dietary procyanidins in rats. *Free Radic. Biol. Med.* 2003, 35:837–844.
 - Juan, M.E.; González-Pons, E.; Planas, J.M. Multidrug resistance proteins restrain the intestinal absorption of *trans*-resveratrol in rats. *J. Nutr.* 2010, 140:489-495.
 - Juan, M.E.; Alfaras, I.; Planas, J.M. Colorectal cancer chemoprevention by *trans*-resveratrol. *Pharmacol. Res.* 2012, 65:584-591.
 - Konishi, Y.; Kobayashi, S. Transepithelial transport of chlorogenic acid, caffeic acid, and their colonic metabolites in intestinal Caco-2 cell monolayers. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52:2518–2526.
 - Konishi, Y.; Kobayashi, S.; Shimizu, M. Transepithelial transport of *p*-coumaric acid and gallic acid in Caco-2 cell monolayers. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003, 67:2317–2324.

- Liu, X. ABC family transporters. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019, 1141:13-100.
- Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79, 727–747.
- McGovern, P.E. Ancient wine: The search for the origins of vini-culture. 2019, Ed. Princenton Science Library.
- Minzer, M.; Estruch, R.; Casas, R. Wine intake in the framework of a Mediterranean Diet and chronic non-communicable diseases: a short literature review of the last 5 years. *Molecules*, 2020, 25:5045.
- Moreno-Arribas, M.; Bartolomé, B.; Peñalvo, J.L.; Pérez-Matute, P.; Motilva, M.J. Relationship between wine consumption, diet and microbiome modulation in Alzheimer’s Disease. *Nutrients* 2020, 12:3082.
- Monagas, M.; Urpi-Sarda, M.; Sanchez-Patan, F.; Llorach, R.; Garrido, I.; Gomez-Cordoves, C.; Andres-Lacueva, C.; Bartolome, B. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food Funct.* 2010, 1:233–253.
- Nooyens, A.C.; Bueno de Mesquita, H.B.; van Gelder, B.M.; van Boxtel, M.P.; Verschuren, W.M. Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: The Doetinchem Cohort Study. *Br. J. Nutr.* 2014, 111:715–723.
- Oliveira, H.; Roma-Rodrigues, C.; Santos, A.; Veigas, B.; Brás, N.; Faria, A.; Calhau, C.; de Freitas, V.; Baptista, P.V.; Mateus, N.; Fernandes, A.R.; Fernandes, I. GLUT1 and GLUT3 involvement in anthocyanin gastric transport- Nanobased targeted approach. *Sci. Rep.* 2019, 28:789.
- Planas, J.M.; Alfaras, I.; Colom, H.; Juan, M.E. The bioavailability and distribution of *trans*-resveratrol are constrained by ABC transporters. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012, 527:67-73.
- Poli, A.; Marangoni, F.; Avogaro, A.; Barba, G.; Bellentani, S.; Bucci, M.; Cambieri, R.; Catapano, A.L.; Costanzo, S.; Cricelli, C.; *et al.* Moderate alcohol use and health: A consensus document.

Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2013, 23:487–504.

- Rein, M.J.; Renouf, M.; Cruz-Hernandez, C.; Actis-Goretta, L.; Thakkar, S.K.; da Silva Pinto, M. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013, 75:588–602.
- Scholz, S.; Williamson, G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols *in vivo*. *Int J Vit Nut Res* 2007, 77:224-235.
- Serafini, M.; Ghiselli, A.; Ferroluzzi, A. Red wine, tea, and antioxidants. *Lancet* 1994, 344: 626.
- Snopek, L.; Mlcek, J.; Sochorova, L.; Baron, M.; Hlavacova, I.; Jurikova, T.; Kizek, R.; Sedlackova, E.; Sochoer, J. Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules*, 2018, 23:1648.
- Starp, C.; Alteheld, B.; Stehle, P. Characteristics of (+)-catechin and (-)-epicatechin transport across pig intestinal brush border membranes. *Ann. Nutr. Metab.* 2006, 50:59-65.
- Stockley, C.; Teissedre, P.L.; Boban, M.; Di Lorenzo, C.; Restani, P. Bioavailability of wine-derived phenolic compounds in humans: a review. *Food Funct.* 2012, 3:995-1007
- Talavéra, S.; Felgines, C.; Texier, O.; Besson, C.; Manach, C.; Lamaison, J.L.; Rémésy, C. Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats. *J. Nutr.* 2004, 134:2275-2279.
- Waterhouse, A.L. Wine phenolics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002, 957:21-36.
- Williamson, G. The role of polyphenols in modern Nutrition, *Nutr. Bull*, 2017, 42:226-235.
- William, Y. Gods, men and wine. 1966. Ed Wine and Food Society.
- Xi, B.; Veeranki, S.P.; Zhao, M.; Ma, C.; Yan, Y.; Mi, J. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S. adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 913–922.
- Zumdick, S.; Deters, A.; Hensel A. *In vitro* intestinal transport of oligomeric procyanidins (DP 2 to 4) across monolayers of Caco-2 cells. *Fitoterapia*, 2012, 83:1210-1217.