

**PLANTES QUE ES DEFENSEN,
PLANTES QUE ENS DEFENSEN**

DISCURS

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

Il·lustre Sr. Dr. Josep Allué Creus

Celebrat el dia 30 de maig de 2022

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Joan Barceló Coll

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-9258- 2022
TIRO Y RETIRO

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Joan Barceló Coll

**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,**

En primer lloc, voldria agrair a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya la meva designació per a la presentació del nou acadèmic electe, el Dr. Josep Allué Creus. No cal dir que és per a mi un honor i una gran satisfacció personal.

En segon lloc, abans d'entrar en la seva presentació oficial, voldria fer un esment personal a les característiques i les circumstàncies inicials de la seva coneixença, formació i col·laboració mútues.

Conec a Josep Allué des de l'època d'estudiant. Estudiant desinhibit, obert, un xic dispers, decidit i actiu, de seguida, es va sentir atret per la utilitat metabòlica de les plantes i l'estudi de la Fisiologia Vegetal. I, així, sota la meva direcció –jo llavors era un jove Professor Agregat de Fisiologia Vegetal de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona- culminà la llicenciatura amb una tesina sobre la influència de la irradiació UV sobre les plantes, per a continuar després amb la tesi doctoral sobre la influència hormonal de l'auxina, la kinetina i l'àcid giberel·lic a l'estímul de formació d'arrels en tiges seccionades de *Nicotiana rustica* amb el seguiment del metabolisme secundari de l'alcaloide nicotina.

El meu trasllat a Madrid l'any 1976, quan vaig guanyar la càtedra de Fisiologia Vegetal a la Facultat de Farmàcia de la Universitat Com-

plutense de Madrid, complicà una mica la direcció directa i el seguiment del dia a dia de l'experimentació. Però, si bé llavors encara no hi havia les facilitats de connexió i de seguiment electrònic immediat actuals, la tesi va tirar ben endavant, mantenint estretes discussions a distància, i aprofitant, sobretot, les reunions, a casa a l'Escala, durant les llargues vacances universitàries de llavors.

En el meu retorn a Barcelona, el 1982, a la càtedra de Fisiologia Vegetal de la Universitat Autònoma de Barcelona, ja doctor, Josep Allué es va reincorporar al nou laboratori, i des de llavors va desenvolupar la seva activitat científica fins a la seva jubilació oficial, el 2020.

Rere aquest petit exordi inicial, permeteu que entri ara a considerar els mèrits que el fan creditor a tan distingida elecció, com a membre d'aquesta honorable Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

El Dr. Allué ha desenvolupat una àmplia tasca acadèmica i professional prenent sempre com a fita essencial les plantes, la seva regulació i metabolisme i la creixent importància d'aplicació dins el camp de la farmàcia i la medicina.

Una breu ullada al seu currículum en serà la millor mostra i corroboració.

El 1974 realitzà la tesina de llicenciatura amb un tema llavors novador, les accions de l'UV sobre les plantes, des del punt de vista de les lesions i del mecanisme de fotorrecuperació.

Tot seguit, inicià la tesi doctoral enfocada en la regeneració hormonal de les arrels i el seu paper sobre la biosíntesi de nicotina a *Nicotiana rustica*, que llegí brillantment el 1981 amb la qualificació màxima d'excel·lent *cum laude*.

Entremig fou Professor Ajudant de Fisiologia Vegetal (1974-1978) a la Facultat de Farmàcia de la UB, on va participar activament en les pràctiques de Biologia, llavors ubicades en els Pavellons prefabricats a la part alta de la Diagonal, en els seminaris i en les sessions, llavors molt modernes i novadores, de cine científic.

El 1984 es va incorporar al nostre equip científic de Fisiologia Vegetal a la Facultat de Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona, on fou primer Professor Ajudant (1984-1987), per després incorporar-se per oposició l'any 1987 com a Professor Titular, plaça que ha ostentat fins a la seva jubilació el 2020.

Durant tots aquests anys la seva labor docent ha estat molt àmplia i diversificada, participant intensament en l'assignatura de Fisiologia Vegetal Aplicada, de les llicenciatures de Biologia i en la de Ciències Ambientals, i encarregant-se directament de la docència de Fisiologia Vegetal en la llicenciatura de Bioquímica.

Una altra tasca important fou la seva participació en els Màsters oficials de la UAB/CRAG/UB de Biologia i Biotecnologia Vegetal (2008-2017) i de Plant Biology, Genomics and Biotechnology (2018-2020) impartint els temes del metabolisme secundari de les plantes i la seva aplicació biotecnològica.

A més, ha estat Professor invitat, per la Universitat de Bolonya (Itàlia), per impartir el curs “Gli alcaloidi e il loro ruolo nelle piante (23 d'abril a 9 de maig de 1990).

En el camp de la recerca, des dels inicis, es va especialitzar en l'estudi de les poliamines en les plantes. Per profunditzar en aquest coneixement feu diverses estades de recerca al laboratori del Professor Nello Bagni a la Universitat de Bolonya (Itàlia), un dels especialistes més reconeguts internacionalment en aquest camp d'estudi.

Una breu ullada al seu currículum, de nou, ens donarà el seu valor.

Així ha dirigit sis tesis doctorals sobre el tema i ha participat en 20 projectes científics competitiu, tant de l'àmbit nacional com de l'europeu.

Suma una trentena de publicacions científiques, la majoria dins les indexades internacionalment, alguna de les quals en revistes de primer prestigi dins el camp de la Fisiologia Vegetal, com és el cas de dues publicacions a la revista capdavantera *Plant Physiology*.

Molt activa ha estat la seva participació en congressos i conferències (45), nacionals i internacionals.

Ja específicament en el camp professional farmacèutic ha desenvolupat una àmplia i activa participació:

-Titular d'oficina de Farmàcia, de 1979 a 2005.

-Director tècnic d'empreses farmacèutiques, de 2005 a 2011.

-Ha impartit 14 cursos i ha sigut codirector de màsters de fitoteràpia a diverses universitats, UB i UAB, i professor de Fitoteràpia en la Diplomatura de Nutrició de l'Escola Blanquerna de la Universitat Ramon Llull (2005-2010).

-Suma un total de 26 publicacions en el camp professional farmacèutic i mèdic.

En aquest sentit professional s'ha dedicat activament al camp de la fitoteràpia, dins un espectre molt ampli que abraça els diversos models de plants medicinals i aplicacions mèdiques referides a aspectes dels processos fisiològics humans.

Fruit del seu coneixement de les plantes medicinals i de la seva activa participació en seminaris, cursos i participacions en publicacions dins el camp de la fitoteràpia, fou el seu nomenament, l'any 2016, i la seva participació com a Vocal de Plantes Medicinals i Fitoteràpia dins l'equip de govern del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

En definitiva, en el Dr. Allué concorren una sèrie de mèrits qualificats dins el coneixement i les aplicacions farmacèutiques, ben enllaçats amb la seva especialització en l'estudi de les plantes, del seu metabolisme secundari i de l'ampli camp d'aplicació i coneixement de la fitoteràpia i de les plantes medicinals.

A més a més, cal destacar no sols la seva dedicació, sinó també la capacitat participativa i de comunicació que tan redunden en l'eficàcia de relacions i de resolucions.

El seu discurs d'acolliment, que farà a continuació, és una bella mostra d'aquest fons de professionalitat farmacèutica i de coneixement del món de les plantes, de la seva aplicació i de la potencialitat del nou model, biotecnològic i farmacèutic, d'estudi de les plantes.

La trajectòria, que acabem de ressenyar, de recerca, docència i professional del Dr. Josep Allué, crec que el fan mereixedor del seu nomenament d'Acadèmic Corresponent d'aquesta Institució. No tinc cap dubte que podrà contribuir, activament i de forma molt efectiva, col·laborant en les tasques i funcions d'aquesta honorable RAFC.

Prego així, que una vegada llegit el preceptiu discurs, se l'imposi la medalla i la estola i se li faci l'entrega del títol acreditatiu com acadèmic corresponent d'aquesta Reial Corporació.

Moltes gràcies.

**PLANTES QUE ES DEFENSEN,
PLANTES QUE ENS DEFENSEN**

**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,**

Preàmbul

Agraeixo sincerament a tots el membres que formen aquesta Acadèmia, al President i a la Secretària General, i especialment als Acadèmics Drs. Núria Casamitjana, Cèsar Blanché i Martí Pujol que em van proposar com a Acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, i a aquesta distingida institució per acceptar la meua candidatura. Vull fer una menció especial al professor Joan Barceló perquè amb ell he après molts més que fisiologia vegetal.

Aquest reconeixement representa un gran honor que accepto amb humilitat i gratitud, en un marc tan emblemàtic com la seu de la Farmàcia de l'antic Hospital de la Santa Creu, ara seu de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Agraeixo també i molt especialment al doctor Joan Barceló la presentació de la meua trajectòria professional i de la meua persona que m'han permès ser escollit membre d'aquesta Acadèmia.

També vull donar les gràcies a tots els presents, tant a aquells que són en aquesta sala tan especial com als que hi ha al darrere de les pantalles. Gràcies a tots per acompanyar-me en un dia tan especial. M'hauria agradat que hi fóssiu tots, com havia pensat, però no ha estat possible. El darrer agraïment és per a la Joana, la meua esposa, no puc expressar en poques paraules tot el que ha representat per mi la seva contínua presència al meu costat.

Índex

Plantes que es defensen

1. Origen de les plantes
2. Les plantes i el cicles vitals
3. Fotosíntesi
 - 3.1. Metabolisme vegetal
 - 3.2. Metabolisme primari
 - 3.3. Metabolisme secundari
4. Defensa vegetal
5. Sistema immune vegetal
 - 5.1. Resposta hipersensitiva
 - 5.2. Resposta sistèmica adquirida
 - 5.3. Resposta sistèmica induïda
6. Alguns models de defensa vegetal
 - 6.1. Reduir la població predadora
 - 6.2. Mort foliar defensiva
 - 6.3. Atacar al centre neuràlgic del predador

Plantes que ens defensen

7. Legislació referida a plantes medicinals. Categories legals de les plantes medicinals
 - 7.1. Medicaments
 - 7.2. Productes sanitaris
 - 7.3. Productes alimentosos
 - 7.3.1. Plantes per a infusions en alimentació i altres usos alimentaris
 - 7.3.2. Complementos alimentaris
 - 7.3.3. Declaració de propietats saludables
 - 7.3.4. El cas dels fitosterols i els fitostanols
8. Fitoteràpia
 - 8.1. Definició
 - 8.2. L'evidència en fitoteràpia
 - 8.2.1. Monografies de la Unió Europea
 - 8.2.2. Monografies de l'organització Mundial de la Salut (OMS)
 - 8.2.3. Monografies de l'European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP)
9. Epíleg

PLANTES QUE ES DEFENSEN

1. Origen de les plantes

Els primers éssers vius van aparèixer a la Terra fa uns 3600 milions d'anys. Eren microorganismes unicel·lulars molt semblants als bacteris actuals (Cardona T, 2018).

Fa uns 2600/2300 milions d'anys els cianobacteris varen convertir el CO_2 inorgànic de l'atmosfera en carboni orgànic tot utilitzant com a font primària d'energia els fotons lumínics i l'aigua. I, de passada, van alliberar oxigen que, de retruc, donaria lloc a l'ozó atmosfèric. Encara ara els cianobacteris produeixen el 50% del oxigen del planeta.

L'esdeveniment fou tan important que es parla de “terraformació”, és a dir de creació de l'ambient del planeta per cianobacteris.

Fa entre 1400 o 1200 milions d'anys un cianobacteri, sembla que un *Archaeplastida* (o *Primoplantae*), es va convertir en un plastidi, un òrganul que produeix la fotosíntesi oxigènica o sigui l'oxigen.

Actualment s'accepta que l'origen de la primera cèl·lula vegetal prové d'un procés anomenat simbiogènesi o endosimbiosi seriada, produït de manera similar en l'origen de la primera cèl·lula eucariota. El procés va consistir en la fusió biològica entre un cianobacteri del clade Gloeomargaritals i un protozoo (protists heteròtrof) biflagel·lat del clade Corticata. Aquest procés genera una endosimbiosi primària en què el protozou engloba gradualment el cianobacteri en una relació simbiòtica mutualista fins a una d'obligada amb integració de la maquinària cel·lular.

El fòssil més antic de les plantes verdes, el *Viridiplantae*, és de fa 750 milions d'anys.

Fa 500 milions d'anys van aparèixer les primeres plantes terrestres amb l'ajuda de micorrizes arbusculars (Rich et al, 2021).

2. Les plantes i els cicles vitals

Les plantes són l'origen de la vida del nostre planeta. Podríem dir que el planeta està fet a la seva mida. Els cicles de l'energia, l'oxigen, l'anhídrid carbònic i el nitrogen tenen les plantes com a protagonistes.

Cal recordar que, a la Terra, el cicle de l'energia passa per la transformació de la radiació solar en energia química que fabriquen les plantes. Amb aquesta energia s'elaboren productes que posteriorment aprofitaran els éssers heterotròfics. La fotosíntesi és el procés central d'aquest cicle.

Les plantes produeixen una gran part de l'oxigen del planeta que nosaltres respirem. Per als animals i per als altres organismes, respirar significa obtenir una energia que sense aquest oxigen seria impossible d'aconseguir.

Si bé l'anhídrid carbònic no és útil a l'home, sí que ho és per a la planta que el transforma en compostos carbonats essencials als humans. Es tracta d'un cicle avui alterat que té conseqüències ambientals greus.

El nitrogen, component fonamental d'aminoàcids, proteïnes, àcids nucleics, etc., molècules essencials per a la vida de les cèl·lules vegetals i animals, té un cicle biològic estrictament regulat. Les plantes, juntament amb alguns bacteris i altres éssers microbians, són al centre d'aquesta regulació.

3. Fotosíntesi

Tècnicament, la fotosíntesi oxigènica comença en un dels processos fisicoquímics més sorprenents que hi ha, la fotòlisi de l'aigua. A la cara interna del tilacoide del cloroplast, el lumen, dintre d'un complex multienzimàtic que conté el nucli de la reacció amb la intervenció de clorofil·les, ions de manganès, ions clorur i àcid carbònic, l'aigua es descompon en dos electrons, dos protons i un àtom d'oxigen.

Vegem què desencadena aquesta fotòlisi de l'aigua.

Per diverses reaccions possibles com la formació de superòxid a l'interior cel·lular, l'oxigen no capturat és alliberat i es converteix en imprescindible per a la vida dels éssers heteròtrofs que obtenen l'energia per l'activitat mitocondrial. Mitochondria també d'origen endosimbiòtic.

Els electrons acostumen a morir després de passar pels dos fotosistemes en la formació de NADPH amb poder reductor.

Els protons generen potencial electroquímic per formar ATP per un procés acoblat conegut com fotofosforilació.

Aquests processos generen NADPH i ATP per a la segona part de la fotosíntesi en la qual el diòxid de carboni, carboni inorgànic, és assimilat a carboni orgànic per l'anomenat cicle de Calvin. El cicle comença amb l'activitat de l'enzim més important de la Terra, la ribulosa-bisfosfat-carboxilasa-oxigenasa, RuBisCO, que fixa el diòxid de carboni. Amb tres voltes de cicle es forma un compost de tres àtoms de carboni, una triosa, que posa en marxa el metabolisme més complex i fascinant dels éssers vius.

3.1. Metabolisme vegetal

A partir d'aquest primer carbohidrat s'inicia el metabolisme carbonat de la planta.

La assimilació del nitrogen inorgànic, principalment dels nitrats, més la incorporació als esquelets carbonats dona lloc als diferents compostos nitrogenats.

El metabolisme vegetal es divideix en primari i secundari, si bé en molts casos cal parlar també de metabolisme intermediari ja que la frontera entre tots dos metabolismes no es fàcil d'establir.

3.2. Metabolisme primari

Tots els organismes fan uns processos metabòlics similars amb els quals sintetitzen i utilitzen un cert nombre d'espècies químiques: sucres, aminoàcids, àcids grassos comuns, nucleòtids i els polímers derivats (polisacàrids, proteïnes, lípids, ARN, ADN, etc.). Aquest és el metabolisme primari, i els compostos essencials per a la super-

vivència i el desenvolupament correcte d'aquests organismes són els metabòlits primaris.

3.3. Metabolisme secundari

Molts organismes se serveixen d'altres vies metabòliques que produeixen compostos que de vegades semblen no tenir utilitat aparent. Són els metabòlits secundaris i les vies per fer la síntesi i la utilització són els constituents d'aquest metabolisme.

Aquestes rutes metabòliques es deuen al cabal genètic de l'organisme més que a les rutes del metabolisme primari. De vegades només són activades durant estats particulars de creixement o en períodes d'estrès (dèficit nutricional, atac microbià, etc.).

Encara que entre els organismes amb metabòlits secundaris hi ha bacteris, fongs, llevats i animals, els vegetals són els que tenen més activitat i riquesa en aquest tipus de metabolisme.

La línia divisòria entre metabolisme primari i secundari és força imprecisa. La forta interconnexió entre tots dos ajuda a augmentar aquesta confusió.

A partir dels compostos del metabolisme primari els vegetals elaboren una enorme varietat de compostos químics (més de 100.000)

Els metabòlits secundaris es poden produir en alguns dels òrgans de la planta o en el conjunt. Així, doncs, cada part o òrgan de la planta té els seus productes específics que s'han de conèixer pel poder-los aprofitar.

Al mateix temps, el metabolisme secundari està subjecte als cicles de la planta, tant el diari com el lunar o a altres. Teofrast (372-287aC) ja donava instruccions als recol·lectors de plantes: "Algunes arrels han de ser recol·lectades de nit, altres de dia i algunes abans que el sol les il·lumini".

Quan els pioners de la fisiologia vegetal observaren i estudiaren metabòlits secundaris, sense saber res de l'estructura química detallada, en van reconèixer la formació com a fenomen específic de les plantes

i com a tal el van tractar.

Julius von Sachs (1882) dedica un capítol de les *Conferències sobre fisiologia vegetal a l'estudi dels conductes laticífers i les cisternes*. En primer lloc, assenyala l'absència d'una continuïtat filogenètica de la distribució en les espècies per la qual dedueix que tenen orígens diferents. A més, observa que contenen no només substàncies útils sinó també substàncies de rebuig (resines, gomes, politerpens, alcaloides, etc.).

Les característiques generals del metabolisme secundari són:

- heterogeneïtat de l'estructura química
- distribució taxonòmica restringida
- catalització per enzims especials codificats per material genètic especial
- control estricte de la biosíntesi per regulació de la quantitat i de l'activitat enzimàtica
- compartimentació:
 - dels enzims
 - dels precursors
 - dels intermediaris
 - dels productes involucrats (cofactors, etc.)
 - de la biosíntesi
 - de l'emmagatzematge
 - de la descomposició

La majoria del metabòlits secundaris són producte de la coevolució de les plantes tant pels factors biòtics com pels abiòtics. Però ara parlaré només dels factors biòtics i en particular de les interaccions amb animals i microorganismes.

Podem dir que la coevolució és el procés constant que estableix les relacions entre les plantes i els predadors (Speed et al, 2015; Bruce, 2015).

4. La defensa vegetal

El 1995, Bennett i Wallsgrove van publicar una extensa revisió dedi-

cada a la participació dels metabòlits secundaris en el mecanisme de defensa vegetals. Els autors diuen: “Molts metabòlits secundaris de les plantes tenen un paper en la defensa contra herbívors, plagues i patògens. El paper dels metabòlits secundaris en la defensa pot implicar una activitat preventiva o dissuasòria/anti-alimentació, toxicitat o actuar com a precursors dels sistemes de defensa física.”

Els autors confirmen que diverses classes de productes secundaris són “induïts” per infecció, ferides o herbívors. La variació genètica en la velocitat i l’abast de la inducció pot explicar, almenys en part, la diferència entre les varietats resistents i susceptibles.

Per evitar l’estrès biòtic, els hostes han desenvolupat una varietat de mecanismes de defensa per evitar/limitar la infecció i els efectes negatius que comporta. Els dos mecanismes principals de les plantes contra els patògens són la resistència, és a dir, la capacitat de l’hoste de limitar la multiplicació de patògens i la tolerància, o sigui la capacitat de l’hoste de reduir l’efecte de la infecció sobre l’aptitud pròpia independentment del nivell de multiplicació dels patògens. Representen dues estratègies fonamentalment diferents per tractar els invasors: la resistència redueix el risc d’infecció o la taxa de replicació del patògen en l’hoste mentre que la tolerància, no.

La inducció dels gens de defensa de les plantes comença quan receptors específics reconeixen la presència d’un patògen (fongs, bacteris i virus), d’una plaga (insectes fitòfags, àcars o nematodes) o el dany causat per aquests, o també per l’acció de volàtils emesos com a senyal planta-planta.

4.1. Defensa constitutiva o preformada

Les defenses preformades o passives són el primer obstacle que ha de superar un patògen invasor. Les defenses constitutives preformades típiques són barreres morfològiques, estructurals i químiques.

Un exemple reconegut de barrera morfològica és l’alçada dels llavis de les cèl·lules de protecció estomàtica anomenades cèl·lules guarda. Aquest obstacle físic dificulta l’accés de l’element invasor.

Sovint, les barreres estructurals com les ceres, la cutina, la suberina,

la lignina, la cel·lulosa, la callosa i les proteïnes de la paret cel·lular, es reforcen ràpidament en un procés d'infecció.

Per constitució, les plantes produeixen una gran quantitat de metabòlits secundaris molts dels quals poden actuar com a compostos antimicrobians. Inclouen compostos fenòlics de diferent sofisticació estructural, saponines, terpenoides i esteroides. Alguns compostos preformats són directament tòxics mentre que d'altres es produeixen com a conjugats com els glucòsids que no són tòxics per si mateixos, però es tornen verinosos després de la hidròlisi del conjugat.

5. Sistema immune vegetal

El sistema immune vegetal es basa en una continua interacció planta-patogen. De fet es una cursa armamentista per la supervivència.

De manera molt resumida hi ha reconeguts tres processos de resposta immunitària en plantes: hipersensitiva (HR en anglès), adquirida pel sistema (SAR en anglès) i sistèmica induïda (ISR en anglès).

5.1. Resposta hipersensitiva

La resposta hipersensitiva en dona en totes les plantes superiors i es caracteritza per una mort cel·lular ràpida en el punt d'entrada del patogen. Normalment, va associada a la resistència als patògens. L'omnipresència d'aquesta resposta entre les plantes superiors malgrat els costos metabòlics que representa suggereix que és un component extremadament eficaç de sistema immunitari propi.

Una relació "gen per gen" entre la planta i el patogen determina si la interacció produirà malaltia o resistència/HR. Cada gen de resistència dominant (gen R) de l'hoste coincideix amb un gen d'avorulència dominant (gen Avr) del patogen. La resistència només es confereix si tant el gen R com el gen Avr corresponent estan presents en la mateixa interacció. En la gran majoria de casos, la resistència mediada pel gen R s'associa a la resposta hipersensitiva. El procés d'aquesta resposta es força complex i no és aquest el moment d'explicar-lo.

Quan s'exposen a l'estrès biòtic, les plantes augmenten les defenses per mitjà d'una o més d'una de les fitohormones de defensa com

l'àcid salicílic (SA), l'àcid jasmònic (JA) o l'etilè (ET).

5.2. Resistència sistèmica adquirida

La resistència sistèmica adquirida (SAR) és un mecanisme de defensa que genera protecció contra una àmplia gamma de patògens en part llunyans i lliures de patògens de les plantes després d'una inoculació primària. S'han identificat diversos compostos mòbils com a senyals SAR putatius o factors importants per influir en el moviment dels elements de senyalització SAR.

La resistència sistèmica adquirida ha estat reconeguda com una estratègia per controlar els patògens de les plantes per l'estabilitat, l'eficàcia de llarga durada i l'efecte transgeneracional (herència a la progènie) que tenen. La memòria "immune" de la planta implicada en l'herència de SAR probablement té un caràcter epigenètic (Adam et al, 2018).

Segons diversos estudis, les plantes són capaces de comunicar l'estat d'alerta a altres plantes del voltant perquè activin les defenses i estiguin preparades contra un atac imminent. Aquest procés està mediat per compostos orgànics volàtils (COV), molècules que es caracteritzen per un pes molecular baix i que es poden evaporar fàcilment a temperatura ambient. Una barreja de COV emesos per plantes difereix segons el tipus d'estímul a què està exposada la planta emissora.

5.3. Resistència sistèmica induïda

La resistència sistèmica induïda (ISR) s'activa per microorganismes beneficiosos del sòl que interactuen amb les arrels de les plantes. Entre els inductors de l'ISR hi ha rizobacteris i fongs que promouen el creixement i poden generar respostes de resistència contra una àmplia gamma de patògens.

6. Models de defensa vegetal

El mecanismes i els models de defensa vegetal són molt nombrosos i molt difícils de sistematitzar, per aquest motiu m'he estimat més presentar alguns models que he anomenat "reduir la població predadora, la mort foliar defensiva i atacar el centre neuràlgic del predador"

6.1. Reduir la població predadora

Els fitoestrògens són compostos vegetals, no esteroides, que presenten acció estrogènica sobre els mamífers. Estructuralment, s'assemblen a l'estrogen 17 β -estradiol.

La gran majoria de fitoestrògens coneguts pertanyen a dos grups químics fenòlics: isoflavonoides i lignans. S'hi inclouen, també, els derivats del resorcinol i, en particular, les lactones. Les aglicones d'isoflavonoides més conegudes són: genisteïna, daidzeïna i gliciteïna.

El 1946, Bennets i col. van descriure la denominada “malaltia del trèvol” en ovelles que consumien un tipus d'aquesta planta (*Trifolium subterraneum* L.) que es caracteritzava per provocar una reducció de la fertilitat, l'aparició d'ovaris poliquístics i endometriosis. Estudis posteriors van observar que els animals patien un desordre reproductiu que avançava l'època de part i produïa una lactació anormal amb canvis als òrgans sexuals, infertilitat permanent, prolapse uterí i distòcia materna (Adams 1995).

6.2. Mort foliar defensiva

Algunes brassicàcies marceixen les parts de la fulles on les papallones ponen els ous. Amb això, els ous es dessequen i moren. Aquesta mort foliar defensiva és coneguda des dels 80 i un nou estudi revela que es dona només en un petit grup de plantes d'aquesta família estretament relacionades i que només la desencadenen certes espècies de lepidòpters, dada que demostra l'especificitat del model (Griese et al, 2021).

6.3. Atacar al centre neuràlgic del predador

El nom de l'alcaloide morfina prové de Morfeu, deu grec del son, per l'acció hipnòtica que té. El cultiu de cascall (*Papaver somniferum* L.) va començar fa uns 7000 anys. La morfina va ser aïllada el 1806 per Setürner, el 1925 se'n va determinar l'estructura i el 1973 es descobriren els receptors opiacis. La funció biològica clara és adormir i reduir l'activitat dels herbívors per la interacció amb seu el sistema nerviós central.

Podríem presentar una llista llarga de models de defensa vegetal tot que només en coneixem un petita part.

PLANTES QUE ENS DEFENSEN

En la primera part hem mirat d'establir les bases i la plausibilitat de la interacció química entre les plantes i els animals i la espècie humana en particular.

En aquesta segona part parlaré de les plantes que ens defensen.

7. Legislació sobre plantes medicinals. Categories legals de les plantes medicinals

En les seves diverses formes i presentacions, les plantes i els extractes de plantes poden ser usades en diferents categories de productes, tots destinats a obtenir o mantenir un bon estat de salut. En general les plantes són font de:

- medicaments humans i veterinaris
- productes sanitaris
- productes alimentosos: aliments, aliments funcionals, complements alimentosos, aliments per a usos mèdics especials (ADUME)
- cosmètics: a la base de ingredients cosmètics de la Unió Europea (COSING) hi ha més de 800 ingredients cosmètics d'origen vegetal

7.1 Medicaments

La Directiva 2004/27/CE que estableix el codi comunitari sobre medicaments, entre les substàncies constitutives de medicaments inclou les d'origen vegetal (plantes, parts de plantes, secrecions vegetals i substàncies obtingudes per extracció) i les d'origen químic (matèries químiques naturals).

La Ley de Bases de Sanidad Nacional, de 25/11/1944 deia: “Se considerarán como artículos de uso medicinal aquellas sustancias que se emplean como primeras materias en la preparación de medicamentos tales como las drogas, productos minerales, químicos, plantas medicinales”.

De fet, històricament, les plantes han estat sempre considerades medi-

caments de categoria especial o diferent d'altres medicaments.

A Espanya, la primera reglamentació que recollia aquesta característica diferencial és l'Ordre de 3/10/73 per la qual s'estableix el registre especial per a preparats a base d'espècies vegetals medicinals. Aquesta ordre diu: “1º) *Los preparados constituidos exclusivamente por una o varias especies vegetales medicinales o sus partes enteras, trociscos o polvos, habrán de ser inscritos en un Registro Especial...*” D'aquest registre queden excloses les plantes d'una llista annexada i “*Los preparados para uso inmediato a base de extractos, tinturas, destilados, cocimientos u otras preparaciones galénicas, obtenidas de especies vegetales medicinales, en cuyo caso tendrán la consideración de especialidades farmacéuticas a todos los efectos.*”

La Llei 25/1990 del Medicament i la Llei 29/2006 de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris en Article 51 estableix:

Medicaments de plantes medicinals:

1. *Les plantes i les seves mescles, així com els preparats obtinguts de plantes en forma d'extractes, liofilitzats, destil·lats, tintures, decoccions o qualsevol altra preparació galènica que es presenti amb utilitat terapèutica, diagnòstica o preventiva han de seguir el règim de les fórmules magistrals, preparats oficials o medicaments industrials, segons correspongui i amb les especificitats que s'estableixin per reglament.*
2. *El Ministeri de Sanitat, els Serveis Socials i Igualtat ha d'establir una llista de plantes la venda al públic de les quals està restringida o prohibida per raó de la seva toxicitat.*
3. *Es poden vendre lliurement al públic les plantes tradicionalment considerades com a medicinals i que s'ofereixin sense referència a propietats terapèutiques, diagnòstiques o preventives, i en queda prohibida la venda ambulat.*

La Directiva 2004/24/CE i la transposició al Reial Decret 1345/2007 van introduir un tipus nou de medicament, el medicament tradicional a base de plantes. De fet, l'article 1. *Definicions*, diu:

27. *Medicaments a base de plantes: el medicament que contingui com a principis actius exclusivament substàncies vegetals, preparats vegetals o combinacions d'aquests.*
28. *Medicament tradicional a base de plantes: el medicament a base de plantes que compleixi les condicions que estableix l'article 51.*

I també defineix:

29. *Substàncies vegetals: les plantes, principalment senceres, fragmentades o tallades, les parts de plantes, algues, fongs i líquens no tractats, normalment en forma seca però també frescos. Determinats exsudats que no han estat sotmesos a un tractament específic també es consideren substàncies vegetals. Les substàncies vegetals es defineixen justament per la part de la planta utilitzada i la denominació botànica d'acord amb el sistema binomial que inclou gènere, espècie, varietat i autor.*
30. *Preparats vegetals: els que s'obtenen sotmetent les substàncies vegetals a tractaments com extracció, destil·lació, premsatge, fraccionament, purificació, concentració o fermentació. S'hi inclouen les substàncies vegetals triturades o polvoritzades, les tintures, els extractes, els olis essencials, els sucus espremuts i els exsudats tractats.*

7.2 Productes sanitaris

En el Reglament 2017/745 relatiu a productes sanitaris hi ha la definició dels productes sanitaris de la qual només vull fer esment del text que diu: “*y que no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos*”.

La Directiva anterior que regulava els productes sanitaris ja permetia la comercialització de molts productes que contenien extractes de plantes. Hi podem trobar productes amb indicacions per tractar la tos, l'acidesa d'estomac, el dolor articular, etc.

7.3. Productes alimentosos

Hi ha diferents productes alimentosos de plantes que tenen caracte-

rístiques pròpies que els diferencien dels aliments comuns que tenen com a finalitat la nutrició humana normal o com a fruitius.

7.3.1. Plantes per a infusions d'ús en alimentació i altres usos alimentaris

Les infusions de plantes d'ús alimentari tenen una reglamentació específica (R.D. 3176/83, Reglamentación Técnico-Sanitaria para Elaboración, Circulación y Comercio de Especies Vegetales para Infusiones de uso en Alimentación) que defineix les plantes, allò que considera una “infusión” o un “extracto soluble (només amb aigua)” i reproduïx la llista de les 23 utilitzables (amb el nom popular, el nom binomial científic i la part de la planta).

Recullo un frase de la norma: “...se utilizan en alimentación por su acción fisiológica u organoléptica...”

Vull fer un petit esment als “**Alimentos estimulantes y Derivados**” del Código Alimentario Español que tenen reglamentacions específiques (cafè, te, xocolata, mate, etc.).

7.3.2. Complementos alimentaris

La Directiva 2002/46/CE estableix una nova categoria d'aliments, els complementos alimentaris. El Reial Decret 1487/2009 transposa la directiva i els defineix com:

“els productes alimentaris la finalitat dels quals sigui complementar la dieta normal i que consisteixin en fonts concentrades de nutrients o d'altres substàncies que tinguin un efecte nutricional o fisiològic, en forma simple o combinada, comercialitzats en forma dosificada, és a dir càpsules, pastilles, dragees, píndoles i altres formes similars, bossetes de pólvores, ampul·les, ampolles amb comptagotes i altres formes semblants de líquids i pólvores que s'han de prendre en petites quantitats unitàries.”

Com a ingredients possibles s'hi inclouen “diverses plantes i extractes d'herbes”.

L'etiquetatge, la presentació i la publicitat no ha d'atribuir-los la propietat de prevenir, tractar o curar una malaltia humana ni s'han de

referir en absolut a aquestes propietats (Article 4.4.).

7.3.3. Declaració de propietats saludables

Una “Declaració de salut” és qualsevol declaració que afirmi, suggereixi o doni a entendre que hi ha una relació entre una categoria d'aliments, un aliment o un dels constituents i la salut. Aquest punt el regulen el “Reglamento (CE) 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos” i també hi ha un “EU Register, Nutrition and Health Claims” que les recull.

Passo a enumerar algunes d'aquestes declaracions de salut:

- contribueixen al funcionament normal del sistema immunitari
- contribueixen a mantenir una funció cerebral normal
- contribueix a reduir la pujada de glucosa a la sang després de dinar
- contribueix a l'accelerar el trànsit intestinal
- contribueix a la funció psicològica normal
- contribueix al manteniment de la tensió arterial normal
- contribueix a la funció tiroïdal normal
- contribueix a mantenir nivells normals de colesterol sanguini

Com he dit, les plantes poden ser ingredients dels complements alimentaris. Aquest ingredients anomenats amb l'anglicisme *botànics* tenen un llista de declaracions de salut encara pendents d'avaluar, moltes de caire terapèutic. Serveixi com a exemple la declaració dels fruits de *Sabal serrulata* (*Serenoa repens*), “ajuda a mantenir sana la pròstata”.

7.3.4. El cas dels fitosterols i els fitostanols

Els fitosterols i els fitostanols els regula el “Reglamento (CE) N° 608/2004, relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos” que reconeix l'activitat que tenen de baixar els nivells de colesterol sèric i indica que el producte està destinat exclusivament a les persones que volen reduir la colesterolèmia i proposa la quantitat mínima a consumir per obtenir l'efecte.

8. Fitoteràpia

8.1. Definició

La fitoteràpia és un terme encunyat pel metge francès Henri Leclerc a principis de segle XX, un neologisme format a partir de dos vocables grecs: *phytón* (planta) i *therapeía* (tractament). Etimològicament, per tant, la fitoteràpia es refereix al tractament de les malalties amb plantes.

Segons la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT), actualment es defineix com la utilització de productes d'origen vegetal amb finalitat terapèutica, per prevenir, alleujar o curar un estat patològic o amb l'objectiu de mantenir la salut.

8.2. L'evidència en fitoteràpia

A finals del segle XIX, principis del XX, els estudis i l'auge de les plantes medicinals va decaure per la inclinació cap al treball i la recerca a l'entorn de molècules sintètiques, amb més potència terapèutica (Sewell et al, 2014).

Com qualsevol altre tipus de teràpia, la fitoteràpia s'ha de basar en els estàndards d'evidència actuals.

Ara bé, ateses les característiques de les plantes s'han establert consideracions específiques per avaluar-ne la seguretat i l'eficàcia.

El procediment CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Garnier et al, 2006), CONSORT Herbal Medicine Interventions, dona instruccions en aquest sentit.

També el Comitè de Productes Medicinals de Plantes (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) de l'Agència Europea del Medicament, estableix unes normes reguladores específiques.

En resum, el control de la qualitat de les plantes presenta característiques que requereixen condicions no habituals en els actius químics. Pensem que en alguns casos no podem determinar el principi o els principis actius ja que no els sabem i hem d'utilitzar principis marcadors.

Aquesta dificultat del control analític i el desconeixement de les plantes dels autors dels estudis clínics dificulten les revisions sistemàtiques i les metaanàlisis perquè en molts casos no descriuen correctament la droga vegetal o els preparat emprats.

Cal insistir en el fet que la qualitat de la planta és imprescindible per assegurar la seguretat i l'eficàcia.

Finalment, recordar que llevat d'alguns casos, els ingredients o els medicaments a base de plantes no són patentables. Aquest fet impedeix la realització de grans estudis clínics.

Diversos organismes s'han ocupat d'elaborar monografies de plantes que recullen la informació i les evidències existents.

8.2.1. Monografies de la Unió Europea

Una monografia de la Unió Europea conté l'opinió científica del Comitè de Productes Medicinals de Plantes (HMPC) sobre dades de seguretat i eficàcia d'una substància vegetal i els preparats corresponents destinats a ús medicinal. El Comitè avalua tota la informació disponible, incloses les dades clíniques i no clíniques, però també l'ús i l'experiència acumulada i documentada a la UE.

Les monografies de la UE proporcionen la informació necessària per a l'ús d'un medicament que conté una substància o un preparat vegetal específic:

- per a què serveix el producte a base de plantes
- a qui va destinat
- informació de seguretat, com ara informació sobre efectes no desitjats i interaccions amb altres medicaments.

Es publiquen juntament amb altres documents, incloent-hi un informe d'avaluació que conté revisions de totes les dades disponibles rellevants per a l'ús medicinal de la substància o preparats a base de plantes.

Les monografies de la UE es divideixen en dues seccions:

- Ús ben establert, demostrat amb dades de seguretat i eficàcia suficients
- Ús tradicional (registre simplificat), acceptat sobre la base de dades de seguretat suficients i d'eficàcia plausible

Molt sovint, aquests documents són coneguts com a monografies de l'Agència Europea del Medicament (EMA).

8.2.2. Monografies de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)

L'any 1999, l'OMS va publicar el volum 1 de les seves monografies sobre plantes medicinals seleccionades que en contenia 28, el volum 2, 30, el 2002 i el tercer volum amb 31 monografies, el 2007. Aquest quart volum conté una col·lecció addicional de 28 monografies que descriuen el control de qualitat i ús de plantes medicinals seleccionades.

Les monografies de l'OMS sobre plantes medicinals seleccionades tenen com a objectiu proporcionar informació científica de la seguretat, l'eficàcia i el control de qualitat de les plantes medicinals àmpliament utilitzades.

Cada monografia conté dues parts, la primera proporciona resums de la farmacopea amb finalitats de garantir-ne la qualitat, incloses característiques botàniques, proves d'identitat, requisits de puresa, assaigs químics i components químics principals. La segona part, a partir d'una extensa revisió de la investigació científica, descriu les aplicacions clíniques del material vegetal amb informació farmacològica detallada i apartats sobre contraindicacions, advertències, precaucions, reaccions adverses i dosificació.

8.2.3. Monografies de la European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP)

La European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) va ser fundada el juny de 1989 com una organització que agrupa les associacions europees de fitoteràpia, amb la finalitat de contribuir a millorar l'estatus científic dels productes a base de plantes i ajudar a harmonitzar-ne la regulació en l'àmbit europeu. Està integrada per diferents

societats científiques entre les quals hi ha la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT).

ESCOP emet publicacions sobre la qualitat, la seguretat i l'eficàcia de les plantes medicinals a Europa. Les seves monografies proporcionen evidències per a l'ús clínic dels medicaments a base de plantes. Segueixen el format del resum de les característiques del producte (RCP, SPC en anglès) que forma part de la sol·licitud d'autorització per comercialitzar un medicament a la UE:

1. Definició, segons la Farmacopea europea
2. Components principals
3. Dades clíniques
4. Propietats farmacològiques
5. Referències

Són considerades les més completes en el camp de la fitoteràpia i constitueixen un referent per als professionals de la salut interessats en els usos terapèutics de les drogues vegetals.

9. Epíleg

Durant milers d'anys, les plantes medicinals han estat un recurs per a la curació de les comunitats locals d'arreu del món. Encara avui continuen essent importants com a una forma d'atenció primària de salut per a aproximadament el 85% de la població mundial i com a recurs per descobrir fàrmacs, un 80% de totes les drogues sintètiques se'n deriven (Fitzgerald et al, 2020).

A dia d'avui, les tendències futures de la genòmica, l'evolució i la filogènia de les plantes medicinals se situen en la intersecció de la fitoquímica i la fisiologia vegetal, i estan relacionades amb els mecanismes d'evolució i la sistemàtica dels genomes. La interacció entre els genomes de les plantes medicinals i el medi ambient i la correlació entre la diversitat genòmica i la diversitat metabòlica són de coneixement obligat.

La utilització de les noves tecnologies genòmiques de les plantes de

cultiu es pot aplicar a les plantes medicinals per agilitzar-ne la millora i transformar-les en una fàbrica viva de compostos medicinals. Les plantes biofàbrica, obtingudes per agricultura molecular, productores de fàrmacs ja són una realitat.

La utilitat de la filogènia molecular i la filogenòmica per predir la quimiodiversitat i la bioprospecció són imprescindibles per descobrir i desenvolupar fàrmacs basats en productes naturals.

Les tècniques òmiques permeten la reproducció molecular de plantes medicinals i la utilització sostenible dels recursos farmacèutics vegetals, amb aplicació de tècniques de més eficaces i sostenibles com el cultiu “in vitro” i l’agricultura vertical.

Paracels (de fet, Teophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541) deia: “Contra cada patiment creix una planta”.

Avui podem començar a confirmar la dita. Per a cada patiment podrem tenir una planta, ja sigui per composició natural, ja sigui per manipulació perquè tingui els principis actius adients.

Sigui com sigui, les plantes que han après a defensar-se al llarg de la coevolució amb els altres éssers vius, ens ofereixen el “coneixement” propi per curar-nos.

I el home, que tot ho manipula, manipula les plantes medicinals per tenir medicaments eficaços i sostenibles. També amb això les plantes ens defensen.

Bibliografía Discurs

- **Ádám AL, Nagy ZÁ, Kátay G, Mergenthaler E, Viczián O.** Signals of Systemic Immunity in Plants: Progress and Open Questions. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1146.
- **Adams NR.** Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *J Anim Sci.* 1995; 73:1509-1515.
- **Balint-Kurti P.** The plant hypersensitive response: concepts, control and consequences. *Molecular Plant Pathology.* 2019; 20(8):1163–1178.
- **Bennett RN, Wallsgrove RM.** Tansley Review No. 72. Secondary metabolites in plant defence Mechanisms. *New Phytol.* 1994; 127:617-633.
- **Bennetts HV, Underwood EJ, Shier Bl.** A Specific Breeding Problem of Sheep on Subterranean Clover Pastures in Western Australia. *The Australian Veterinary Journal.* 1946; 22(1):2-12.
- **Bruce TJA.** Interplay between insects and plants: dynamic and complex interactions that have coevolved over millions of years but act in milliseconds. *Journal of Experimental Botany.* 2015; 66(2):455–65.
- **Cardona T.** Early Archean origin of heterodimeric Photosystem I. *Heliyon.* 2018; 4(3):e00548.
- **CONSORT.** Herbal interventions. <http://www.consort-statement.org/checklists/view/658-herbal-medicine-interventions/1095-herbal-medicine-product-name>
- **Erb M, Kliebenstein DJ.** Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiology.* 2020; 184(1):39–52.
- **Esteva J.** El opio De la farmacopea a la prohibición. *Offarm.* 2005; 24(10):97-110

- EU Register, Nutrition and Health Claims https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/
- Fernie AR, Pichersky E. Focus issue on metabolism: Metabolites, metabolites everywhere. *Plant Physiol.* 2015; 169(3):1421–1423.
- Fitzgerald M, Heinrich M, Booker A. Medicinal Plant Analysis: A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Front. Pharmacol.* 2020; 10, Article 1480.
- Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C for the CONSORT Group. Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions: An Elaborated CONSORT Statement. *Ann Intern Med.* 2006; 144:364-367.
- Griese E, Caarls L, Bassetti N , Mohammadin S, Verbaarschot P, Bukovinszkyne’Kiss G, Poelman EH , Gols R , Schranz ME, Fatouros NE. Insect egg-killing: a new front on the evolutionary arms-race between brassicaceous plants and pierid butterflies. *New Phytologist.* 2021; 230:341–353.
- Harrison, C.J. & Morris, J.L. The origin and early evolution of vascular plant shoots and leaves. *Philos Trans Royal Society of London, B. Biological Sciences.* 2018; 373(1739): 20160496.
- Hartmann T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry.* 2007; 68: 2831–2846.
- Hedges SB, Jaime E Blair, Maria L Venturi, Jason L Shoe. A molecular timescale of eukaryote evolution and the rise of complex multicellular life. *BMC Evolutionary Biology* 2004, 4:2.
- Human regulatory. Herbal Products. HMPC. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
- Juliá M D, Ferrer J, Allué J, et al. Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio. *Progresos de obstetricia y*

ginecología, 2008; 51(3):146-161.

- Rich MK, Vigneron N, Libourel C, Keller J, Xue L, Hajheidariguru M, Radhakrishnan GV, Le Ru A, Diop SI, Delaux P-M. Lipid exchanges drove the evolution of mutualism during plant terrestrialization. *Science*. 2021; 372(6544):864-868.
- Sewell R, Rafieian-Kopaei M. *The history and ups and downs of herbal medicines usage*. *J HerbMed Pharmacol*. 2014; 3(1):1–3.
- Soo RM, Hemp J, Parks DH, Fischer WW, Hugenholtz P. On the origins of oxygenic photosynthesis and aerobic respiration in Cyanobacteria. *Science*. 2017; 355(6332):1436-1440.
- Speed MP, Fenton A, Jones MG, Ruxton GD, Brockhurst MA. Co-evolution can explain defensive secondary metabolite diversity in plants. *New Phytologist*. 2015; 208:1251–1263.
- Villarejo-Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e Investigación Clínica*. 2000; 1(2):106-137.
- Vlot AC, Sales JH, Lenk M, Bauer K, Brambilla A, Sommer A, Chen Y, Wenig M, Nayem S. Tansley review. Systemic propagation of immunity in plants. *New Phytologist*. 2021; 229: 1234–1250.
- Wang Z, Wu M. Phylogenomic Reconstruction Indicates Mitochondrial Ancestor Was an Energy Parasite. *Plos One*. 2014; 9(10):e110685.
- Wink M. *Annual Plant Reviews, Biochemistry of Plant Secondary Metabolism* 2nd ed. Wiley-Blackwell. Vol 40. 2010.

