

# Desarrollo de la producción de jasmonatos para su uso farmacéutico, con el empleo de derivados de la industria azucarera

Evelyn Faife-Pérez\*, Viviana Carabeo-Pérez, Georgina Michelena-Álvarez, Grisel Ortega-Carvajal, Rocío Águila-Michelena

Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA)  
Vía Banca, No. 804 y Carretera Central, San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba

\* [evelyn.faqife@icidca.azcuba.cu](mailto:evelyn.faqife@icidca.azcuba.cu)

## RESUMEN

**Introducción.** Se ha demostrado que las hormonas vegetales como el ácido salicílico, el ácido jasmónico y sus derivados (JA), así como sus productos metilados desempeñan un papel muy importante en la transmisión de señales de defensa en las plantas; de ahí la importancia de investigar las aplicaciones agrícolas de los JA, con el fin de mejorar el rendimiento de las plantas y lograr nuevas formulaciones. También se estudia su aplicación en la medicina, los cosméticos y los aromatizantes, pues se afirma que los JA tienen actividad anticancerígena.

**Objetivo.** Actualizar el conocimiento sobre la producción de ácido jasmónico (AJ) y jasmonatos, con énfasis en los procesos biotecnológicos, a partir de *Botryodiplodia theobromae*, para su uso en la agricultura y la medicina.

**Conclusiones.** Aunque *B. theobromae* ofrece rendimientos prometedores de ácido jasmónico y jasmonatos persisten retos científicos, como el diseño de biorreactores adecuados para la escalabilidad de los procesos de fermentación y el desarrollo de métodos eficientes de purificación del producto final.

**Palabras clave.** Jasmonatos, *Botryodiplodia*, fermentación, agricultura, cáncer.

## ABSTRACT

**Introducción.** It has been shown that plants hormones such as salicylic acid, jasmonic acid and its derivatives, as well as its methylated products, play a very important role in the transmission of defense signals in plants. That is why, the importance of researching agricultural applications of JA with the purpose of improving plants yields and achieve new formulations.

**Objective.** To update knowledge about jasmonic acid and jasmonates with emphasis on biotechnological processes from *Botryodiplodia theobromae* for using in agriculture and medicine.

**Conclusions.** Although *B. theobromae* offers promising yields of jasmonic acid and jasmonates, scientific challenges remain such as the design of suitable bioreactors for scalable fermentation processes and the development of efficient methods for purifying the final product.

**Keywords.** Jasmonates, *Botryodiplodia*, fermentation, agriculture, cancer.

## INTRODUCCIÓN

Las investigaciones realizadas hasta la fecha han demostrado que las hormonas vegetales, incluyendo el ácido salicílico, el ácido jasmónico y sus derivados (JA) así como sus productos metilados, desempeñan un papel muy importante en la transmisión de señales de defensa en las plantas.

Existe un número creciente de patentes que describen la producción y aplicación de los JA desde los años '60, y estas han aumentado en las últimas décadas, lo que demuestra un creciente interés en esta clase de sustancias (1).

Otras investigaciones abordan las aplicaciones agrícolas de los JA para mejorar el rendimiento de las plantas, probablemente induciendo su defensa contra herbívoros y patógenos, incluido el cultivo de algas y hongos comestibles (2-4). Recientemente, estos efectos se combinaron con nuevas formulaciones de los JA en agua, en combinación con herbicidas, pesticidas, tratamientos de semillas bioactivos o biológicos y semioquímicos (5-8).

Hoy en día, las patentes sobre los JA se han ampliado hacia las aplicaciones medicinales, cosméticas y aromatizantes (9). Durante los últimos 25 años, la gran mayoría de los estudios e invenciones afirman que los JA, el jasmonato de metilo (MeJA) y el dihidro-MeJA tienen actividad anticancerígena contra diversas formas de cáncer (10-13).

## ÁCIDO JASMÓNICO Y SUS DERIVADOS (JA)

El ácido jasmónico y sus derivados pertenecen a un grupo de hormonas vegetales representantes de los reguladores exógenos del crecimiento vegetal, denominados jasmonatos, que se encuentran ampliamente en las plantas superiores y que provocan que las plantas causen una variedad de efectos morfológicos o fisiológicos (14).

Su función es inducir la apertura de la flor lúgubre y la formación del tubérculo, inhibir la germinación del polen, el crecimiento de las raíces, etcétera. Además, el ácido jasmónico puede inducir a la planta a iniciar el sistema de defensa, mediante cambios en los niveles endógenos, cuando la planta es atacada por patógenos o animales herbívoros. Estos compuestos pertenecen al gran grupo de moléculas de señalización de lípidos oxidados, las llamadas oxilipinas (15).

Estudios posteriores plantean que el ácido jasmónico presenta funciones diferentes en la regulación de determinados procesos de desarrollo y estructura; e, inducen, en origen microbiano, resistencias en plantas como estrategia en el manejo de enfermedades y reducción de los niveles de contaminación ambiental, mediante el uso de plaguicidas convencionales (16).

En las plantas, los jasmonatos derivan del ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3(n-3)) o del ácido raughánico (16:3 (n-3)) y sus principales representantes son los isómeros (+)-7-iso-JA y (-)-JA. Estos compuestos están ampliamente distribuidos en algas, angiospermas y ciertos hongos (17-20).

Los JA y MeJA han atraído la atención de los fisiólogos vegetales, por el desarrollo de métodos eficientes para detectar y cuantificar metabolitos, hace unos 35 años. La presencia de estos compuestos en diferentes partes de las plantas se correlacionó, inicialmente, con su fuerte promoción de la senescencia e inhibición del crecimiento en angiospermas, cuando se aplicaban de forma exógena (21); además, inducen la expresión de genes defensivos en niveles mucho más bajos; por ejemplo, promueven la síntesis de inhibidores de proteinasas, enzimas de síntesis de fitoalexinas, tioninas, defensinas y genes de proteínas de almacenamiento vegetativo (22). Los JA desempeñan un papel importante en la agricultura hoy en día, al regular la defensa de las plantas contra plagas y patógenos (23-30).

Se conoce que la activación de genes en las plantas, por el ataque de patógenos o por heridas mecánicas, provoca en las zonas dañadas la síntesis de sustancias de defensa, entre ellas el inhibidor de proteasas y la tripsina (31). Estos inhibidores de la proteasa evitan la actividad proteolítica de las proteasas digestivas o proteínas salivales de los insectos, que impiden, así, que adquieran el nitrógeno necesario en la proteína para su propio crecimiento (32). Se ha podido demostrar que la adición exógena del AJ a las plantas estimula la formación de estas sustancias e interviene en las funciones de protección en cultivos de alfalfa, tomate, tabaco y papa (33, 34). Se ha observado que

la adición de MeJA exógeno estimula la producción de muchos metabolitos secundarios en cultivos de suspensión celular, como taxanos y derivados de *Taxus* sp y la producción de camptotecina de *Ophiorrhiza mungos* L. (35, 36). Estos metabolitos son fármacos anticancerígenos muy prometedores en humanos (37). Aunque, hasta hace poco, faltaba evidencia creíble sobre su mecanismo de acción (38). Se han realizado estudios para optimizar la producción de estas sustancias, se han centrado en sus rutas metabólicas, se han seleccionado líneas celulares más productivas, para optimizar los procesos de cultivo celular, purificar el producto y ampliar todo el proceso (39, 40).

### Producción de los JA

En los años 70 del pasado siglo comenzaron los procesos de síntesis química y aislamiento de los JA, a partir de microorganismos y plantas. Debido a los usos diversos de los JA se han desarrollado muchos estudios de producción, a través de tres alternativas: por síntesis química, microbiana y la producida por las plantas (41).

El ácido jasmónico se ha aislado, tradicionalmente, de las plantas; en especial de jazmín y flores de té. El proceso de extracción es muy costoso y requiere mucho tiempo, lo que explica el alto precio de estos aceites (42).

#### Síntesis química

Se han desarrollado diferentes estrategias de síntesis química para la obtención de los JA, MeJA y otros derivados. Kitahara *et al.* (43) reportaron una vía de síntesis para la obtención de ( $\pm$ )-metiljasmonato y el ( $\pm$ )-metilcurcubato, a partir del 2-alilciclohexano-1,3-diona, mediante un proceso de hidrobromación-oxidación del anillo, seguido de 7 de reacción, para el primero; y de 8 pasos para el segundo, respectivamente. Los productos obtenidos mostraron inhibición del crecimiento en semillas de arroz y lechuga, así como una estimulación de la senescencia en hojas de avena, comportamientos característicos de los jasmonatos naturales. A pesar de las mejoras introducidas por estos autores, a la vía química de producción del AJ se requieren optimizar varios pasos de reacción, para incrementar el rendimiento total del proceso. Actualmente, la mayoría de los compuestos aromáticos, incluidos los JA, se pueden extraer de fuentes vegetales naturales. Sin embargo, los recientes avances en ingeniería metabólica han generado un gran interés por producir estas sustancias a partir de fuentes alternativas (44).

#### Producción por vía microbiana

Varios microorganismos como bacterias y levaduras se pueden utilizar a escalas variables como productores seguros de sabores y fragancias (45). Lo más importante es que estos microorganismos pueden modificarse metabólicamente y genéticamente, para mejorar la producción de los metabolitos deseados, por lo que ofrecen varias ventajas sobre los métodos tradicionales, al poder alcanzar grandes cantidades, mediante el uso de un proceso de fermentación y pueden dar altos rendimientos, muy buena calidad, con mejores características del producto y con bajos costos económicos (44).

Los estudios realizados en cultivo líquido revelaron que *Botryodiplodia theobromae* es un hongo fitopatógeno de zonas tropicales y subtropicales, que causa la putrefacción de frutos y plantas, capaz de producir este tipo de sustancia como resultado de su metabolismo secundario, con rendimientos satisfactorios (46, 47).

Las investigaciones para elevar la producción de los AJ están dirigidas al estudio de las rutas metabólicas, la selección de cepas más productivas, los procesos de cultivos de células, el escalado del proceso, el diseño del medio de cultivo y las condiciones de operación, para hacer rentable dicha producción. En la actualidad hay numerosos proyectos en curso para secuenciar los genomas de los hongos ascomicetos (48).

La producción fermentativa de los AJ se lleva a cabo, en general, en cultivos sumergidos, con la utilización de cepas de *Botriodiplodia theobromae*, sobreproductoras de los AJ aisladas, de fuentes naturales y mutantes de estas (46). Los sustratos comúnmente utilizados como fuente de carbono son: harina de soya, pulpa de cítricos, licor de maíz, suero de leche suplementado con harinas de semillas oleaginosas, ya que pueden suministrar fuentes de proteínas, minerales y vitaminas solubles en agua.

El hecho de emplear medios nutritivos complejos tiene el inconveniente del diseño de procesos de purificación también más complejos, para algunos campos de aplicación como, por ejemplo, la perfumería, pues se requiere la eliminación de compuestos fétidos y alérgenos (49). Otro inconveniente es que su composición no es constante. También se han empleado medios sintéticos, a base de sacarosa o glucosa Aldrinitrógeno, fosfato monobásico de potasio, molibdato de amonio y sulfatos de magnesio, hierro, zinc y cobre. Varios autores proponen que es necesaria sólo una fuente de carbono (glucosa o sacarosa) para la producción del AJ (50).

La fermentación en lote se lleva a cabo entre 5 y 10 días, a una temperatura entre 27 y 30 °C y un pH ligeramente ácido, entre 5 y 6 (45). Miersch y Preiss (51) encontraron que *Botriodiplodia theobromae*, además del AJ, produce otros derivados considerados igualmente como RCV, como: ácido (+)-9, 10, dihidro-7-isojasmónico, ácido (+)-11,12-didehidro-7-isojasmónico y ácido curcúbico, pero el producto principal es el: ácido (+) -7-isojasmónico, pues estos compuestos son productos intermediarios de la síntesis del ácido (+) -7-isojasmónico. La mayoría de la información y las cepas todavía solo se publican en patentes.

Se reportó que bajo condiciones estáticas, las cepas de *Lasiodiplodia* formaron una estera en la superficie del medio de cultivo (52). Por lo tanto, el efecto del área de superficie disponible al aumentar el diámetro del vaso puede ser otro aspecto crítico para la producción del AJ.

La agitación resultó ser otro aspecto crítico para la producción del AJ, porque velocidades de agitación superiores a 200 rpm conducen a una mayor síntesis de polisacáridos extracelulares, que aumentaron visiblemente la viscosidad del medio de cultivo (51) lo que tuvo un efecto negativo sobre la producción de los JA (52, 54). Estos resultados sugieren que una agitación más fuerte del cultivo condujo a una mayor concentración de oxígeno disuelto en el medio y, como consecuencia, este microorganismo produjo más polisacáridos extracelulares en lugar del AJ.

El AJ mediante fermentación, en estado sólido (SSF), de *Lasiodiplodia* sp. se ha logrado obtener, con la utilización de columnas con bagazo de caña impregnado como soporte, a 30 °C, con un medio de cultivo similar, al utilizado en la fermentación líquida. La productividad del AJ fue dos veces mayor en SSF, probablemente debido a condiciones de crecimiento que eran más similares al ambiente natural de este hongo (52) y a los monosacáridos liberados por la actividad celulolítica del hongo, sobre el sustrato en la fase tardía estacionaria.

En condiciones similares se informó que la productividad del AJ de una cepa de *B. theobromae* aislada, de tejido de cacao, era tres veces mayor mediante SSF que con la fermentación sumergida (55). Por lo tanto, el enfoque más prometedor es continuar estudiando este método de fermentación y tener en cuenta los beneficios de la SSF con bajos costos y, debido a la ausencia de agua libre, se pueden utilizar fermentadores pequeños y, por lo tanto, se requiere menos esfuerzo para los procesos de separación.

## APLICACIONES EN LA MEDICINA

### Actividad antiinflamatoria

Los primeros estudios sobre la posible actividad antiinflamatoria de los compuestos de jasmonato se referían al éster metílico del jasmonato de metilo (JM), derivado de *Gracilaria verrucosa* y

demonstraron que la eficacia del JM era comparable o más eficaz que la de los compuestos de prostaglandinas (56).

El creciente interés por el ácido jasmónico, como potencial agente terapéutico, llevó a la síntesis de nuevos derivados para obtener compuestos más activos. La modificación estructural básica que cambió la actividad de los jasmonatos fue la introducción de un doble enlace en el anillo ciclopentilo.

### **Actividad anticancerígena**

El ácido jasmónico es considerado como un nuevo agente terapéutico, particularmente promotor para el tratamiento de la leucemia, porque produce la muerte en células linfoblásticas (57). También elimina la proliferación celular en el melanoma, en mamas y en células de cáncer de próstata, reduce la proliferación o apoptosis inducida en células humanas de cáncer, sin provocar daños en las células no afectadas.

Independientemente de sus propiedades antiinflamatorias, se ha demostrado que los jasmonatos tienen las propiedades características de los fármacos anticancerígenos. Su acción se caracteriza por una alta selectividad, frente a las células neoplásicas y una eficacia frente a las células neoplásicas resistentes a los fármacos anticancerígenos clásicos. Los jasmonatos pueden actuar sobre las células humanas con cáncer y eliminar la proliferación e inducción del proceso de apoptosis en ellas. En experimentos con ratones que presentan linfoma EL-4, que fueron tratados con metil jasmonatos, se demostró que estos animales presentan sobrevivencia significativa ( $p=0.00953$ ) en un período de tiempo mayor que los ratones que no fueron tratados. En experimentos del efecto de los jasmonatos en la proliferación de adenocarcinomas, en próstata humana, se infiere una inhibición de la proliferación de células cancerígenas e inhibición de la proliferación del cáncer (58).

Se ha demostrado que JM separa HK1 y HK2 de VDAC, en forma de dosis dependiente en la fracción mitocondrial de células de carcinoma de colon murino CT-26, leucemia humana MOLT-4, leucemia murina BCL1, melanoma murino B16, carcinoma hepatocelular HCC (LM3, BEL -7402, Hep3B, SMMC-7721), neuroblastoma (SH-SY5Y), linfoma B y células de cáncer de hígado (Hep3B) (59-64). El jasmonato de metilo tiene la capacidad de inducir la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), que determina la diferenciación de las células neoplásicas.

Se ha observado muerte celular apoptótica en células de leucemia MOLT-4 y células de cáncer de pulmón A549 tratadas con JM, mediante la liberación de las proteínas JNK y p38, lo que da como resultado la activación del factor de transcripción AP-1 (59).

En los tipos de células de cáncer de mama MCF-7 (dependiente del receptor) y MDA-MB-435 (independiente del receptor), el jasmonato de metilo causó apoptosis pero activó las vías p38 y ERK a través de MAPK, solo en células independientes del receptor (65, 66). El JM activó la vía MAPK en la línea celular de leucemia mielocítica humana HL-60, que en lugar de apoptosis provocó que las células se diferenciaron en granulocitos similares a monocitos (67). De la misma forma, el JM también actúa sobre las células del linfoma histiocítico U937 y de la leucemia monocítica aguda THP-1 (68). Se ha demostrado que el JM inhibe el crecimiento de blastos leucémicos y estimula su diferenciación en células normales, como lo demuestra la expresión de marcadores de diferenciación como la reducción NBT del azul de nitrotetrazolio, la diferenciación morfológica en granulocitos y la expresión de células CD14 (69).

Otro mecanismo de acción antitumoral del ácido jasmónico y su éster metílico es el aumento del nivel de ROS en las siguientes células: glioblastoma (C6), cáncer de pulmón de células no pequeñas (A549 y H520) y cáncer de útero (HeLa y CaSki) (70, 71). En las células humanas de cáncer de pulmón no pequeñas (A549), los compuestos anteriores aumentan la expresión de proteínas proapoptóticas de las familias Bcl-2, Bcl-Bax y Xs (72); mientras que, en las células de cáncer de próstata PC-3, aumenta la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 (73). Esto hace que el ciclo

celular se detenga en la fase G2-M y active la caspasa ejecutora para dirigir, luego, las células a la apoptosis.

Se han realizado estudios para evaluar los efectos de combinar el JM con varios compuestos anticancerígenos que se utilizan habitualmente en la práctica clínica: BCNU (carmustina), cisplatino, paclitaxel (taxol), doxorubicina (adriamicina) y 3-bromopiruvato (3-BrP) (74, 75). Debido a que los orgánulos diana de estos fármacos son las mitocondrias, aunque actúan según mecanismos diferentes, el uso del JM puede resultar en una eficacia aditiva. El uso de BCNU solo induce daño en el ADN mitocondrial, mientras que el cisplatino y el taxol inducen la despolarización de la membrana mitocondrial y la liberación de citocromo c (76). Se han observado interacciones de estos compuestos con el JM en muchas líneas celulares de neoplasias malignas, como cáncer de mama, pulmón, próstata y páncreas, así como en leucemia (77). El JM redujo drásticamente los valores de IC50 de los medicamentos utilizados, al mismo tiempo que redujo los efectos secundarios de estos medicamentos (61). Los efectos citotóxicos de la combinación de JM (1 mM) y 2DG (5 mM) también se han confirmado en varias células tumorales: CT26, D122 y MCF-7 (77, 78). El uso del JM con ciclofosfamida como tratamiento de rutina para el cáncer de mama, en ratones con tumores, resultó en una reducción del volumen del tumor y un aumento de la inhibición del crecimiento de este. Además, la terapia aplicada no tuvo efectos secundarios significativos sobre los riñones, el hígado, el sistema inmunológico y el peso corporal (79). Se ha demostrado también que el JM interactúa eficazmente con cisplatino y radioterapia en el tratamiento de células de cáncer de cuello uterino, al reducir significativamente las dosis de radiación y cisplatino necesarias para inhibir la supervivencia celular (80). El estudio demostró, por primera vez, que la radiación alfa reduce selectivamente la viabilidad celular y la supervivencia de las células del cáncer de cuello uterino.

Hasta el momento no se han documentado ensayos clínicos centrados en los jasmonatos, lamentablemente, como terapia en humanos; no obstante, sus aplicaciones son esenciales y deben continuar explorándose.

## CONCLUSIONES

1. El ácido jasmónico y sus derivados naturales y sintéticos son compuestos de origen natural que muestran una amplia gama de actividad, de ahí el interés por estos compuestos, por su similitud estructural con las prostaglandinas, característica que muestra potencial para su uso como agente terapéutico, pues poseen características de los agentes anticancerígenos, debido a que actúan sobre las células cancerosas, pero no sobre las células sanas e interactúan con agentes quimioterapéuticos conocidos y potencian su efecto.
2. Los jasmonatos y sus derivados inhiben la proliferación in vitro de células neoplásicas como: leucemia mieloide, mama, próstata, melanoma, estómago, cuello uterino, colon, intestino grueso, hepatoma, pulmón, neuroblastoma, sarcoma y leucemia linfoblástica.
3. Lamentablemente, hasta el momento, no se han documentado ensayos clínicos centrados en los jasmonatos como terapéuticos, aparte de las patentes que informan sobre su uso potencial. El desarrollo de nuevos estudios, a partir de la selección y mutagénesis de las cepas productoras son esenciales y deben continuar explorándose.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beibei, L.; *et al.* 2019. A kind of cultural method and its culture medium of *Morchella esculenta* (L.) Pers mycelium. Patent CN109504612A.

2. Beibei, L.; *et al.* 2018. A kind of methyl jasmonate culture medium and preparation method thereof suitable for straw mushroom. Patent CN108849245A.
3. Guo, L.; *et al.* 2019. Method for improving drought resistance of oil peony by using jasmonic acid. Patent CN110972798A. Ryan CA, Farmer EE. 1991. Method of inducing plant defense mechanisms. Patent US91/03685.
4. Wang, C.; *et al.* 2020b. Method for improving cuttage rooting of chinese roses. Patent CN111201999A.
5. Deng, X.; Lan, Y.; Zhao, H. 2020. Pesticide composition containing vanilthioetal and plant growth regulator. Patent CN111165491A.
6. Marks, M. 2012. Agricultural compositions containing a jasmonic acid or dihydrojasmonic acid salt. Patent EP1740045.
7. Pirbalouti, A.G.; Sajjadi, S.E.; Parang, K. 2014. A review (research and patents) on jasmonic acid and its derivatives. *Archiv der Pharmazie* 347(4):229–239 DOI 10.1002/ardp.201300287.
8. Wang, X.; *et al.* 2020. Method for promoting growth of free filaments and formation of sporangial branches of *Porphyra haitanensis*. Patent CN 111357774A.
9. Dalko, M. 2006. Use of a (dihydro) jasmonic acid derivative for dry skin treatment. Patent EP1442737.
10. Hagedorn, M. 2001. Bioprocess for the high-yield production of food flavor-acceptable jasmonic acid and methyl jasmonate, United States. Patent US6333180B.
11. Bömer, M.; *et al.* 2020. Jasmonates induce Arabidopsis bioactivities selectively inhibiting the growth of breast cancer cells through CDC6 and mTOR. *New Phytologist* 229(4):2120–2134 DOI 10.1111/nph.17031.
12. Fleischer, E.; Herzberg, M.; Kashman, Y. 2012. Chemical derivatives of jasmonate, pharmaceutical compositions and methods of use thereof. Patent EP2402321.
13. Guzel, M.; *et al.* 2019. Methyl jasmonate derivatives as possible drug candidates for use in treatment of cancer. Patent WO2019182527.
14. Wasternack, C.; Feussner, I. 2018. The oxylipin pathways: biochemistry and function. *Annual Review of Plant Biology* 69 (1):363–386 DOI 10.1146/annurev-arplant-042817-040440.
15. Gerwick, W.H.; Moghaddam, M.; Hamberg, M. 1991. Oxylipin metabolism in the red alga *Gracilaria lemaneiformis*: Mechanism of formation of vicinal dihydroxy fatty acids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 290(2):436–444 DOI 10.1016/0003-9861(91)90563-X.
16. González, E., *et al.* (2015). Changes in the Production of Salicylic and Jasmonic Acid in Potato Plants (*Solanum tuberosum*) as Response to Foliar Application of Biotic and Abiotic Inductors. *American Journal of Plant Sciences* 6(1785-1791). <https://doi.org/10.4236/ajps.2015.611179>.
17. Ueda, J., *et al.* 1991. Identification of jasmonic acid in Chlorella and Spirulina. *Bulletin of the University of Osaka Prefecture Ser B* 43:103–108.
18. Wasternack, C.; Hause, B. 2013. Jasmonates: biosynthesis, perception, signal transduction and action in plant stress response, growth and development—an update to the 2007 review in *Annals of Botany*. *Annals of Botany* 111(6):1021–1058 DOI 10.1093/aob/mct067. S20527T3.
19. Hause, B., *et al.* 2007. Jasmonates in arbuscular mycorrhizal interactions. *Phytochemistry* 68(1):101–110 DOI 10.1016/j.phytochem.2006.09.025.
20. Miersch, O., *et al.* 1993. Jasmonates from different fungal species. *Natural Product Letters* 2(4):293–299 DOI 10.1080/10575639308043825
21. Wasternack, C.; Hause, B. 2002. Jasmonates and octadecanoids: signals in plant stress responses and development. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 72:165–221.
22. Howe, G.A.; Jander, G. 2008. Plant immunity to insect herbivores. *Annual Review of Plant Biology* 59(1):41–66 DOI 10.1146/annurev.arplant.59.032607.092825.

23. Gavin, A.S.; *et al.* 2012. Nematocidal effects of natural phyto regulators jasmonic acid and methyl-jasmonate against *Pratylenchus zae* and *Helicotylenchus spp.* *Natural Product Research* 10:1–8.
24. Hawkins, L.K.; *et al.* 2007. Effect of exogenous jasmonic acid application on *Aspergillus flavus* kernel infection and aflatoxin production in two maize hybrids (*Zea mays*). In: Proceedings of the 2006 Multicrop Aflatoxin/Fumonisin Elimination & Fungal Genomics Workshop, Ft Worth (Texas).
25. Heil, M.; *et al.* 2001. Extrafloral nectar production of the ant-associated plant, *Macaranga tanarius*, is an induced, indirect, defense elicited by jasmonic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98(3):1083–1088 DOI 10.1073/pnas.98.3.1083.
26. Moreira, B.; *et al.* 2019. Jasmonic acid and K-phosphite enhance productivity and technological quality of sugarcane crop. *Journal of Agricultural Science* 11(14):254–264 DOI 10.5539/jas.v11n14p254.
27. Rohwer, C.L.; Erwin, J.E. 2008. Horticultural applications of jasmonates: a review. *Journal of Horticultural Science & Biotechnology* 83(3):283–304 DOI 10.1080/14620316.2008.11512381.
28. Sanches, P.A.; *et al.* 2017. Direct and indirect resistance of sugarcane to *Diatraea saccharalis* induced by jasmonic acid. *Bulletin of Entomological Research* 107(6):828–838 DOI 10.1017/S0007485317000372.
29. Stout, M.J.; Zehnder, G.W.; Baur, M.E. 2002. Potential for the use of elicitors of plant resistance in arthropod management programs. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology* 51(4):222–235 DOI 10.1002/arch.10066.
30. Wasternack, C. 2014. Action of jasmonates in plant stress responses and development—applied aspects. *Biotechnology Advances* 32(1):31–39.
31. Laredo-Alcalá, E. I., *et al.* (2017). Producción de ácido jasmónico por fermentación líquida con cepas de *Botryodiplodia Theobromae* nativas del sureste mexicano. *Agrociencia* 51, 885-893.
32. Zavala, J. A., *et al.* (2004). Manipulation of Endogenous Trypsin Proteinase Inhibitor Production in *Nicotiana attenuate*. *American Society of Plant Biologists*, 134.
33. González, E., *et al.* (2015). Changes in the Production of Salicylic and Jasmonic Acid in Potato Plants (*Solanum tuberosum*) as Response to Foliar Application of Biotic and Abiotic Inductors. *American Journal of Plant Sciences* 6(1785-1791). <https://doi.org/10.4236/ajps.2015.611179>.
34. Andrade-Ayala, M. C. (2019). Producción y nanoencapsulación de fitohormonas e inductores de resistencia de *Botryodiplodia theobromae* para el control de *Fusarium oxysporum* en tomate [Máster, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro].
35. Yukimune, Y.; *et al.* 1996. Methyl jasmonate-induced overproduction of paclitaxel and baccatin III in *Taxus* cell suspension cultures. *Nature Biotechnology* 14(9):1129–1132 DOI 10.1038/nbt0996-1129.
36. Deepthi, S.; Satheeshkumar, K. 2017. Cell line selection combined with jasmonic acid elicitation enhance camptothecin production in cell suspension cultures of *Ophiorrhiza mungos L.* *Applied Microbiology and Biotechnology* 101(2):545–558.
37. Sriram, D.; *et al.* 2005. Camptothecin and its analogues: a review on their chemotherapeutic potential. *Natural Product Research* 19(4):393–412. DOI 10.1080/14786410412331299005.
38. Bömer, M.; *et al.* 2020. Jasmonates induce Arabidopsis bioactivities selectively inhibiting the growth of breast cancer cells through CDC6 and mTOR. *New Phytologist* 229(4):2120–2134 DOI 10.1111/nph.17031.
39. Miller, K.; Neilan, B.A.; Sze, D.M. 2008. Development of taxol and other endophyte produced anticancer agents. *Recent Patents in Anticancer Drug Discovery* 3(1):14–19.
40. Bai, J.; *et al.* 2004. Production of biologically active taxoids by a callus culture of *Taxus cuspidata*. *Journal of Natural Products* 67(1):58–63 DOI 10.1021/np0301083.

41. Izquierdo, M.L. (2004). Separación y cuantificación de ácido jasmónico por procedimientos cromatográficos Universidad de La Habana. Facultad de Química.
42. Dhandhukia, P.C.; Thakkar, V.R. 2007a. Significant medium components for enhanced jasmonic acid production by *Lasiodiplodia theobromae* using plackett-burman design. *Current Trends in Biotechnology & Pharmacy* 1:79–86.
43. Kitahara T, Miura K, Warita Y, Takagi Y, Mori K. 1987. Synthesis of ( $\pm$ )-methyl epijasmonate and ( $\pm$ )-methyl cucurbate. *Agricultural and Biological Chemistry* 51(4):1129–1133 DOI 10.1271/bbb1961.51.1129.
44. Nájera, C.; *et al.* 2020. Stereodivergent routes in organic synthesis: marine natural products, lactones, other natural products, heterocycles and unnatural compounds. *Organic & Biomolecular Chemistry* 18(7):1279–1336 DOI 10.1039/C9OB02597A.
45. Gill, I.; Valivety, R. 1997. Polyunsaturated fatty acids, part 2: biotransformations and biotechnological applications. *Trends in Biotechnology* 15(11):470–478 DOI 10.1016/S0167-7799(97)01077-9.
46. Laredo-Alcalá, E.I.; *et al.* 2017. Aplicación de ácido jasmónico como inductor de resistencia vegetal frente a patógenos. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 8(3), 673-683.
47. Miersch, O, *et al.* 1993. Jasmonates from different fungal species. *Natural Product Letters* 2(4):293–299 DOI 10.1080/10575639308043825.
48. Álvaro León Rúa, G. 2023 Taxonomía de los hongos: un rompecabezas al que le faltan muchas piezas *Biomedica*. 43(1). <https://doi.org/10.7705/biomedica.7052>.
49. Eng, F. (2006). Síntesis de ácido jasmónico a partir de cepas de *Botryodiplodia theobromae* [Doctorado, Universidad de La Habana].
50. Aldridge, D. C., *et al.* 1971. Metabolites of *Lasiodiplodia theobromae*. *Chem. SOC.*
51. Miersch, O.; Preiss, A. (1987). 7-Iso-Jasmonic Acid and Related Compounds from *Botryodiplodia theobromae*. *Phytopathology*, 26(4), 1037-1039.
52. Eng, F. 1996. Jasmonic acid production from *Botryodiplodia theobromae* by liquid and solid state fermentation. M.Sc. Thesis. University of Autonomous Metropolitan, Campus Iztapalapa, Mexico.
53. Selbmann, L.; Crognale, C.; Petruccioli, M. 2004. Beta-glucan production by *Botryosphaeria rhodina* in different bench-top bioreactors. *Journal of Applied Microbiology* 95(5):1074–1081 DOI 10.1111/j.1365-2672.2004.02241.x.
54. Eng, F.; Gutiérrez-Rojas, M.; Favela-Torres, E. 1998. Culture conditions for jasmonic acid and biomass production by *Botryodiplodia theobromae* in submerged fermentation. *Process Biochemistry* 33(7):715–720 DOI 10.1016/S0032-9592(98)00035-1.
55. Alcalá, E.; *et al.* 2016. Uso de *Botryodiplodia theobromae* como productor de ácido jasmónico en dos sistemas de fermentación.
56. Dang, H.T.; *et al.* New Jasmonate Analogues as Potential Anti-Inflammatory Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 10228–10235.
57. Ishii, Y.; *et al.* Induction of Differentiation of Human Myeloid Leukemia Cells by Jasmonates, Plant Hormones. *Leukemia* 2004, 18, 1413–1419.
58. Milrot, E.; *et al.* Enhanced Killing of Cervical Cancer Cells by Combinations of Methyl Jasmonate with Cisplatin, X or Alpha Radiation. *Invest. New Drugs* 2013, 31, 333–344.
59. Cesari, I.M.; *et al.* Methyl Jasmonate: Putative Mechanisms of Action on Cancer Cells Cycle, Metabolism, and Apoptosis. *Int. J. Cell Biol.* 2014, 2014, 572097.
60. Flescher, E. Jasmonates in Cancer Therapy. *Cancer Lett.* 2007, 245, 1–10.
61. Sucu, B.O.; *et al.* Synthesis of Novel Methyl Jasmonate Derivatives and Evaluation of Their Biological Activity in Various Cancer Cell Lines. *Bioorganic Chem.* 2019, 91, 103146.

62. Raviv, Z.; Cohen, S.; Reischer-Pelech, D. The Anti-Cancer Activities of Jasmonates. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013, 71, 275–285.
63. Fingrut, O.; *et al.* Jasmonates Induce Nonapoptotic Death in High-Resistance Mutant P53-Expressing B-Lymphoma Cells. *Br. J. Pharmacol.* 2005, 146, 800–808.
64. Bustamante, E.; Pedersen, P.L. High Aerobic Glycolysis of Rat Hepatoma Cells in Culture: Role of Mitochondrial Hexokinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977, 74, 3735–3739.
65. Kim, J.H.; *et al.* Methyl Jasmonate Induces Apoptosis through Induction of Bax/Bcl-XS and Activation of Caspase-3 via ROS Production in A549 Cells. *Oncol. Rep.* 2004, 12, 1233–1238.
66. Yeruva, L.; *et al.* Perillyl Alcohol and Methyl Jasmonate Sensitize Cancer Cells to Cisplatin. *Anticancer. Drugs* 2010, 21, 1–9.
67. Cohen, S.; Flescher, E. Methyl Jasmonate: A Plant Stress Hormone as an Anti-Cancer Drug. *Phytochemistry* 2009, 70, 1600–1609.
68. Flescher, E. Jasmonates in Cancer Therapy. *Cancer Lett.* 2007, 245, 1–10.
69. Ishii, Y.; *et al.* Induction of Differentiation of Human Myeloid Leukemia Cells by Jasmonates, Plant Hormones. *Leukemia* 2004, 18, 1413–1419.
70. Kim, J.H.; *et al.* Methyl Jasmonate Induces Apoptosis through Induction of Bax/Bcl-XS and Activation of Caspase-3 via ROS Production in A549 Cells. *Oncol. Rep.* 2004, 12, 1233–1238.
71. Oh, S.Y.; *et al.* Induction of Heat Shock Protein 72 in C6 Glioma Cells by Methyl Jasmonate through ROS-Dependent Heat Shock Factor 1 Activation. *Int. J. Mol. Med.* 2005, 16, 833–839.
72. Choudhari, A.S.; *et al.* Phytochemicals in Cancer Treatment: From Preclinical Studies to Clinical Practice. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 1614.
73. Ezekwudo, D.; *et al.* Inhibition of Expression of Anti-Apoptotic Protein Bcl-2 and Induction of Cell Death in Radioresistant Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line (PC-3) by Methyl Jasmonate. *Cancer Lett.* 2008, 270, 277–285.
74. Zhang, M.; *et al.* Methyl Jasmonate Induces Apoptosis and Pro-Apoptotic Autophagy via the ROS Pathway in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2016, 6, 187–199.
75. Škubník, J.; *et al.* Current Perspectives on Taxanes: Focus on Their Bioactivity, Delivery and Combination Therapy. *Plants Basel Switz.* 2021, 10, 569.
76. Cai, S.; *et al.* Mitochondrial Targeting of Human O6-Methylguanine DNA Methyltransferase Protects against Cell Killing by Chemotherapeutic Alkylating Agents. *Cancer Res.* 2005, 65, 3319–3327.
77. Heyfets, A.; Flescher, E. Cooperative Cytotoxicity of Methyl Jasmonate with Anti-Cancer Drugs and 2-Deoxy-D-Glucose. *Cancer Lett.* 2007, 250, 300–310.
78. Elia, U.; Flescher, E. PI3K/Akt Pathway Activation Attenuates the Cytotoxic Effect of Methyl Jasmonate toward Sarcoma Cells. *Neoplasia N. Y.* 2008, 10, 1303–1313.
79. Yousefi, S.; *et al.* Effect of Methyl Jasmonate and 3-Bromopyruvate Combination Therapy on Mice Bearing the 4 T1 Breast Cancer Cell Line. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2020, 52, 103–111.
80. Milrot, E.; *et al.* Enhanced Killing of Cervical Cancer Cells by Combinations of Methyl Jasmonate with Cisplatin, X or Alpha Radiation. *Invest. New Drugs* 2013, 31, 333–344.