

POLIAMINES, DIETA I CÀNCER

RUBÉN ALCÁZAR, DANTE FLORES, IAN F. PRYME, TERESA ALTABELLA I ANTONIO FERNÁNDEZ-TIBURCIO

Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia. Unitat de Fisiologia Vegetal. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Antonio Fernández-Tiburcio. Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia. Unitat de Fisiologia Vegetal. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Diagonal, 643. 08028 Barcelona.

RESUM

Els teixits tumorals requereixen una gran quantitat de poliamines per a desenvolupar-se, que principalment provenen de la dieta. En diferents experiments s'ha demostrat que una dieta baixa en poliamines o una disminució de la disponibilitat d'aquestes per part de les cèl·lules canceroses provoca la disminució de l'evolució del teixit tumoral. Alguns cereals tenen nivells baixos d'aquests compostos, o bé es poden modificar transgènicament per a adequar els nivells de poliamines a les necessitats dietètiques de la persona.

SUMMARY

Tumour tissue development requires high amounts of polyamines, which derive mainly from the diet. It has been experimentally shown that a low polyamine diet or to decrease their availability to cancer cells causes a decrease in the development of the tumour tissue. Some cereals contain low levels of these substances, or may be modified transgenically to adjust polyamine levels to one's dietetic needs.

INTRODUCCIÓ

Les poliamines són un grup d'amines alifàtiques, de naturalesa policatònica i baix pes molecular que es troben àmplia-

ment distribuïdes en tots els éssers vius. Les poliamines naturals, putrescina, espermidina i espermina, són essencials per a la proli-

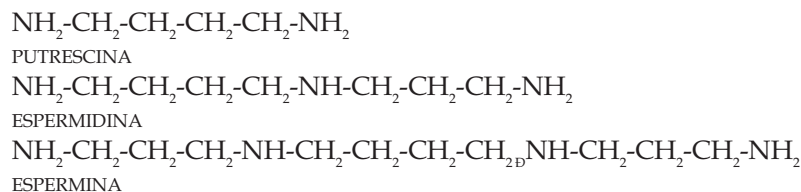


FIGURA 1. Representació química de les poliamines putrescina, espermidina i espermina.

feració de les cèl·lules animals, per la seva participació en diferents etapes de la biosíntesi de DNA, RNA i proteïnes. Gràcies a la seva naturalesa policatiònica, estableixen l'estructura de macromolècules polianióniques i les protegeixen de l'estrès oxidatiu, atès que actuen com a captadores de radicals lliures. Una altra funció important de les poliamines consisteix a actuar com a molècules mediadores dels efectes hormonaals en el metabolisme cel·lular i en l'estabilització de la membrana cel·lular. Pel fet d'estar implicades en el creixement i la diferenciació cel·lular, les poliamines adquireixen un paper important en l'evolució dels tumors, tal com es veurà al llarg del capítol. Atès que majoritàriament s'obtenen de forma exògena, és a dir, a través de la dieta, podem elaborar dietes amb continguts apropiats de poliamines, com a mesura complementària del tractament contra el càncer. La ingesta de poliamines, en el cas de procés cancerós, s'ha de reduir per a retardar o prevenir la progressió dels teixits tumorals. Ans al contrari, durant els períodes que requereixen un creixement actiu, com ara la infància, períodes postoperatoris, regeneració de ronyó, hipertròfia renal, etc., la ingesta de poliamines s'ha d'incrementar.

Entre tots els aliments d'origen vegetal, els cereals són els que tenen una concentració més elevada de poliamines *dietètiques* (espermidina i espermina). Aquestes poliamines es conserven com a tals després de ser absorbides per l'intestí, per això l'adjectiu

de *dietètiques*, mentre que la putrescina és ràpidament degradada mitjançant l'enzim diamina oxidasa (Bardocz *et al.*, 1993). De l'estudi de diferents varietats de llavors de cereals comercialitzades, en podem treure un profit evident per a elaborar dietes apropiades a l'estat fisiològic i/o a la patologia de la persona.

IMPLICACIÓ DE LES POLIAMINES EN EL DESENVOLUPAMENT TUMORAL

Actualment és àmpliament reconegut que l'espermidina i l'espermina són essencials per al creixement i la proliferació cel·lular, per la seva participació en les diferents etapes de la síntesi de DNA, RNA i proteïnes (Auvinen *et al.*, 1992; Bardocz *et al.*, 1993; Pohjanpelto *et al.*, 1996). Aquestes poliamines modulen l'efecte dels factors de creixement i les hormones, i s'ha demostrat que els teixits tumorals en requereixen una gran quantitat per a desenvolupar-se (Heby *et al.*, 1990; Auvinen *et al.*, 1992; Bardocz *et al.*, 1993; Pohjanpelto *et al.*, 1996). Avui es coneix que el gen que codifica per l'ODC (ornitina descarboxilasa), que és el primer enzim en la ruta biosintètica de les poliamines, és un dels gens implicats en el càncer. Així, la inducció del creixement cel·lular normal es caracteritza per una regulació transitòria de l'activitat ODC, mentre que durant la transformació maligna produïda per carcinògens o oncogens (com *v-src*, *neu* i *ras*) està associa-

da, tant *in vivo* com *in vitro*, amb una activació constitutiva del gen que codifica per l'ODC. Mitjançant diferents models de carcinogènesi química (en fetge, pell, mama, còlon, etc.) s'ha demostrat que es produeix un increment de l'activitat ODC i de la síntesi de poliamines durant la fase primerenca de la carcinogènesi (Blackwell *et al.*, 1983). Aquesta activació de l'ODC desenvolupa una tasca important en la transformació cel·lular, i no és un efecte secundari, sinó que es tracta d'una resposta relacionada amb l'activació d'oncogens (Auvinen *et al.*, 1992; Bello-Fernández *et al.*, 1993; Wrighton *et al.*, 1993; Pohjanpelto *et al.*, 1996).

Estudis realitzats per diferents grups han demostrat que la transfecció de fibroblastes NIH3T3 amb construccions genètiques que inclouen el cDNA que codifica per l'ODC sota el control de promotors virals o de promotors d'altres gens eucariotes, produeix la transformació tumoral d'aquestes cèl·lules amb una sobreexpressió d'ODC respecte a les cèl·lules normals. Aquests resultats suggereixen que el gen que codifica per l'ODC pot ser considerat un protooncogen, i un augment en la seva expressió condueix a una transformació neoplàsica (Auvinen *et al.*, 1992; Moshier *et al.*, 1993).

Més recentment s'ha comprovat que, en els tumors esofàgics provocats per refluxos pancreàtics i bilipancreàtics en ratolins, hi ha un increment de l'activitat ODC, i dels nivells de poliamines respecte al grup control (Pera *et al.*, 1999).

Per això, s'han dissenyat un gran nombre d'inhibidors de la síntesi endògena de poliamines (Mc Cann *et al.*, 1987), que s'han assajat en diferents sistemes animals amb la finalitat de prevenir o tractar el càncer. Tanmateix, la majoria de resultats no han estat completament satisfactoris, atès que generalment no es tenia en compte l'existència d'altres fonts de poliamines, com ara les que provenen de la dieta.

Si s'inhibeix l'activitat ODC amb DL- α -difluorometilornitina (DFMO), es produeix una gran disminució dels nivells cel·lulars de putrescina i espermidina, i només una lleugera disminució de l'espermina, atribuïble als fets següents: 1) la inhibició de l'activitat ODC no és completa, ja que la vida mitjana de l'enzim aïllat en presència de DFMO saturant és de 3 minuts, mentre que la vida mitjana normal de l'ODC *in vivo* és d'uns 20 minuts, per la qual cosa és possible que una fracció de l'ODC cel·lular pugui ser activa; 2) la L-ornitina competeix amb el DFMO en la unió al centre actiu de l'enzim, protegint-lo de la inactivació, i 3) la inhibició de la divisió cel·lular i l'absència de degradació d'espermina fan que el contingut d'aquesta poliamina es mantingui (Pegg *et al.*, 1982). Aquest fet de reducció dels nivells de poliamines comporta un retard important en la velocitat de creixement cel·lular (Pegg, 1988), així com un nombre més gran d'aberracions cromosòmiques i alteracions en la morfologia nuclear, com ara la pèrdua de filaments d'actina o de microtúbuls (Pohjanpelto *et al.*, 1984).

Així i tot, els efectes del DFMO no són generalitzables, ja que depenen de la línia cel·lular i de la durada del tractament. En els darrers anys s'han desenvolupat altres inhibidors de l'ODC, així com d'altres enzims que participen en la síntesi de poliamines, i s'ha aconseguit, amb l'ús conjunt o aïllat, una reducció important dels nivells cel·lulars de poliamines.

POLIAMINES I AMINES BIÒGENES EN ELS ALIMENTS

Des de fa temps se sap que les amines biològicament actives poden tenir efectes tant beneficiosos com perjudicials. Els compostos esmentats es formen durant els processos metabòlics normals dels organismes vius i, per

tant, són presents en tots els productes alimentaris. Tanmateix, les característiques i les funcions biològiques d'aquestes amines poden ser diverses. Així, es poden classificar com a amines biògenes (serotonina, cadaverina, histamina, agmatina, tiramina, fenetilamina i triptamina) o poliamines naturals (putrescina, espermidina i espermina). Tant les poliamines com les amines biògenes són presents en els nostres aliments, però poden tenir efectes diferents: les poliamines són essencials per al creixement i el desenvolupament, mentre que les amines biògenes tenen efectes generalment perjudicials.

Les amines biògenes es formen i són degradades durant el metabolisme cel·lular normal. També poden formar-se per l'acció de les bacteries mitjançant descarboxilació dels aminoàcids lliures. Per tant, tots els aliments produïts a partir de processos de fermentació, exposats a les bacteries o amb contaminació microbiana durant el processament i la conservació, poden contenir quantitats elevades d'amines biògenes.

La formació d'amines biògenes requereix només la presència d'aminoàcids lliures, d'un microorganisme que contingui activitat descarboxilasa i de condicions que permetin el creixement bacterià. Atès que les amines biògenes desenvolupen una gran varietat de funcions fisiològiques que inclouen la regulació de la temperatura corporal, l'alteració de l'activitat cerebral, etc., posseeixen la potencialitat de produir efectes nocius sobre la salut, i per tant els nivells d'amines en els aliments han de mantenir-se baixos. Al contrari i com ja s'ha comentat, les poliamines naturals putrescina, espermidina i espermina són essencials per a la proliferació de les cèl·lules animals. Gràcies a la seva estructura policatiónica, les poliamines estableixen macromolècules polianióniques, i les protegeixen del procés oxidatiu en actuar com a captadores de radicals lliures. Una altra de les funcions importants de les

poliamines és la d'actuar com a molècules mediadores dels efectes hormonals en el metabolisme cel·lular. En un principi es va pensar que les poliamines es produïen exclusivament per biosíntesi endògena. Amb tot, avui es considera que la majoria de les poliamines que es requereixen per al creixement normal tenen un origen extracel·lular, és a dir, procedeixen de la dieta alimentària (Bardocz *et al.*, 1993; Bardocz *et al.*, 1995).

Les poliamines són essencials per a mantenir l'estructura i la funció del tracte digestiu, ja que l'epiteli intestinal posseeix un metabolisme cel·lular molt actiu. A més, les poliamines espermidina i espermina participen activament en la maduració del teixit intestinal. A part de l'intestí, tota la resta de teixits del cos humà requereixen un nivell apropiat de poliamines per al creixement normal i el metabolisme. Encara que totes les cèl·lules tenen capacitat per a sintetitzar poliamines, la síntesi endògena no és suficient per a suplir la demanda d'aquests compostos, amb la qual cosa depenen de les poliamines extracel·lulars procedents de l'alimentació.

Poliamines en cereals

Els cereals, les fruites i les patates són els productes alimentaris d'origen vegetal més consumits pels habitants residents arreu de la comunitat europea. Més del 80 % del contingut total en poliamines d'aliments vegetals procedeix de cereals (38 %), patates (20 %) i fruites (22 %) (Bardocz, 1995). Per aquesta raó, el nostre treball s'ha fixat en el camp dels cereals. Es van estudiar diferents varietats comercials de llavors de cereals: 12 línies d'avena (Svea, Sang, Sanna, Vital, Freja, Galopp, Vera, Salo, Ketty, Edit, Pol i Puhti), 4 varietats de blat d'hivern (Kosack, Sleipner, Konsul i Champetre), 4 varietats de blat de primavera (Tjalve, Dragon, Troll i Satu) i 5 varietats d'ordi (Ida, Yngve, Svani, Mette i Blondi). L'extracció de les poliamines conju-

gades i la seva determinació quantitativa es va realitzar per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) (Marcé *et al.*, 1995).

En la majoria de les varietats de llavors d'avena, amb excepció de la varietat Ketty, l'espermidina és la poliamina predominant, seguida de la putrescina (que és predominant en la varietat Ketty), l'espermina, el diaminopropà i la cadaverina. La varietat Freja té els nivells més baixos de poliamines totals. Galopp i Svea podrien també ser classificades com a varietats de llavors amb baixos nivells de poliamines, mentre que Pol, Sang, Vital i Salo són varietats amb nivells elevats d'aquests compostos. La resta de varietats (Ketty, Vera, Sanna, Puhti i Edit) podrien ser considerades com a llavors amb nivells intermedis de poliamines (Flores, 1996).

En totes les varietats de blat analitzades, l'espermidina és la poliamina predominant, seguida de la putrescina, l'espermina, el diaminopropà i la cadaverina, en aquest ordre. Champetre té els nivells més baixos de poliamines totals; Troll i Kosack, s'ha trobat que tenen elevats nivells d'aquests compos-

tos, mentre que Sleipner, Konsul, Satu, Tjalve i Dragon poden ser considerades com a varietats amb nivells intermedis de poliamines (Flores, 1996).

La putrescina és la poliamina predominant en les llavors d'ordi, seguit de l'espermidina, l'espermina, el diaminopropà i la cadaverina. Yngve té els nivells més baixos de poliamines totals; Svani i Ida tenen nivells elevats d'aquests compostos, mentre que Blondi i Mette poden ser considerades com a varietats amb nivells intermedis de poliamines (Flores, 1996).

Aquests resultats suggereixen que les varietats d'avena Pol, Sang, Vital i Salo, així com les varietats de blat Troll i Kosack, que tenen els nivells més elevats de poliamines dietètiques (espermidina i espermina; Bardocz, 1995), poden ser utilitzades en dietes on el creixement actiu fos necessari, com ara en la infància, en processos de regeneració del ronyó, hipertròfia renal i recuperació post-operatòria. Per contra, les varietats d'avena Freja, Galopp i Svea, la de blat Champetre i, per últim, la d'ordi Yngve, que tenen els ni-

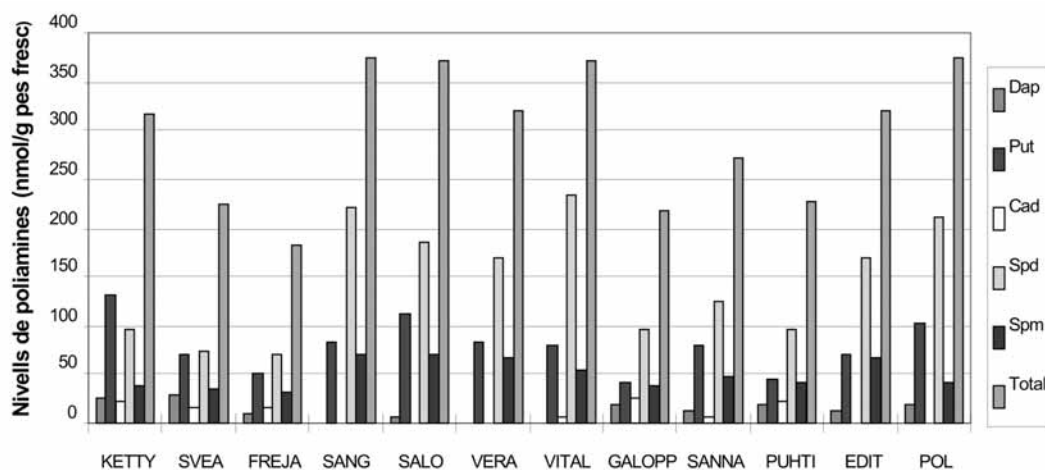


FIGURA 2. Nivells de diaminopropà (Dap), putrescina (Put), cadaverina (Cad), espermidina (Spd), espermina (Spm) i poliamines totals (total) en les diferents varietats d'avena estudiades. Els nivells estan referits a poliamines conjugades + lliures.

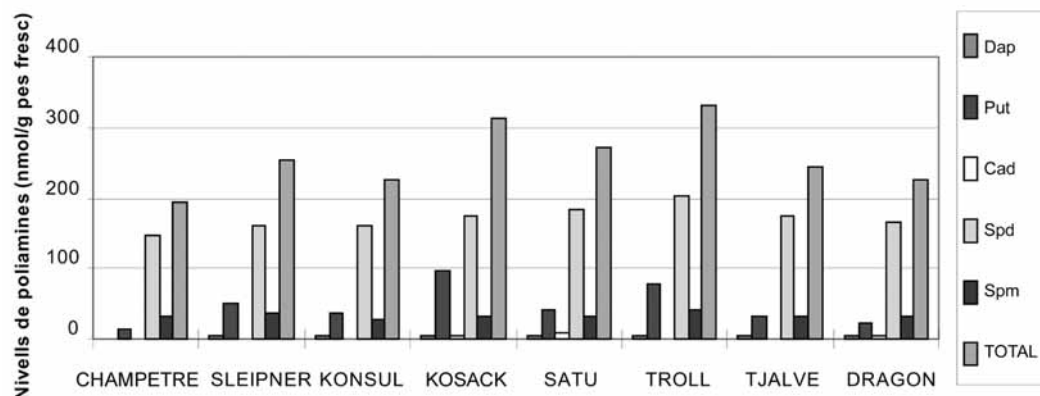


FIGURA 3. Nivells de diaminopropà (Dap), putrescina (Put), cadaverina (Cad), espermidina (Spd), espermina (Spm) i poliamines totals (total) en les diferents varietats de blat estudiades. Els nivells estan referits a poliamines conjugades + lliures.

vells més baixos de poliamines, podrien ser utilitzades en dietes per a pacients amb càncer, colitis ulcerosa, psoriasi i deficiència en diamina/poliamina oxidasa.

EFFECTE DE DIETES BAIXES EN POLIAMINES SOBRE EL CREIXEMENT DE TUMORS EN RATOLÍ

Els experiments es van realitzar amb ratolins NMRI, als quals es va injectar intraperitonealment $2,86 \cdot 10^6$ cèl·lules Krebs II. Després de la injecció, els ratolins control es van alimentar amb una dieta estàndard,

mentre que un altre grup de ratolins es va alimentar amb una dieta a base de farina d'avena varietat Galopp, la qual té baixos nivells de poliamines. El pes dels ratolins es va monitoritzar diàriament. Els ratolins van ser sacrificats tres setmanes després de la injecció i es van pesar individualment abans i després de l'extirpació dels tumors, que a continuació es van pesar. Els resultats obtinguts van demostrar que en els ratolins amb una dieta baixa en poliamines el pes del tumor s'havia reduït respecte al grup control. Cal esmentar que aquests mateixos ratolins van experimentar una reducció lleugera del pes corporal (Pryme *et al.*, 1998).

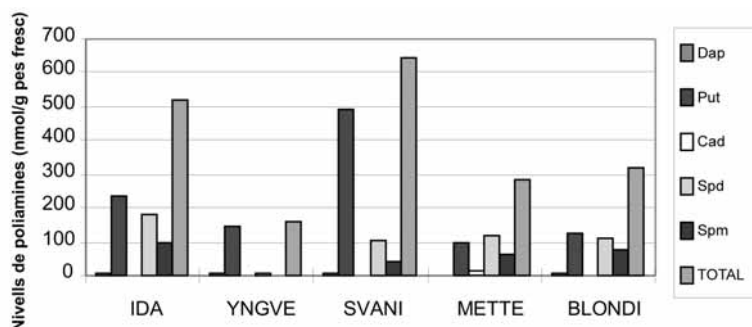


FIGURA 4. Nivells de diaminopropà (Dap), putrescina (Put), cadaverina (Cad), espermidina (Spd), espermina (Spm) i poliamines totals (total) en les diferents varietats d'ordi estudiades. Els nivells estan referits a poliamines conjugades + lliures.

TAULA 1. Resultats de l'experiment de creixement de tumors en ratolins.

DIETA	PES DEL TUMOR (g)	PES CORPORAL (g)
CONTROL	6,4 ± 1,10 (100)	35,3 ± 2,3 (100)
GALOPP	2,2 ± 0,55 (24)	28,0 ± 1,9 (79)

En altres experiments es van utilitzar lectines de naturalesa vegetal per a produir una hiperplàsia del teixit intestinal (Bardocz *et al.*, 1994) i, simultàniament, per a causar un segrest de les poliamines en el mateix teixit. Tot i l'increment dels nivells de poliamines en la mucosa, no hi havia un increment en l'activitat ODC del teixit intestinal, per tant els elevats nivells de poliamines provindrien de la sang. Així les lectines provocarien la depleció dels nivells de poliamines en sang, i incrementarien el transport de poliamines de la sang a la mucosa intestinal. Mitjançant aquesta disminució de la disponibilitat de poliamines per als teixits tumors, ha estat possible disminuir de forma efectiva l'índex de creixement dels tumors NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) intraperitoneals o subcutanis en ratolins NMRI (Pryme *et al.*, 1994).

Hi ha, per tant, una evidència considerable que, modulant la distribució de poliamines en els teixits corporals, la capacitat proliferativa de les cèl·lules canceroses pot ser marcadament reduïda. En els experiments referits anteriorment, els tumors animals utilitzats tenen característiques extremadament similars als homòlegs humans. Per tant, aquest sistema es presenta com un model ideal per a provar dietes que incorporin varietats de blat modificades transgènicament (Bardocz *et al.*, 1998; Tiburcio *et al.*, 1999).

nes permet una classificació de productes alimentaris apropiats per a determinats grups de població. Així, els productes alimentaris vegetals amb elevats nivells de poliamines podrien formar part de dietes específiques per a grups que requereixen un creixement tissular actiu, mentre que productes amb baixos nivells de poliamines podrien ser utilitzades en grups de població que pateixin alteracions associades amb un creixement cel·lular descontrolat. La importància del contingut en poliamines de la dieta en el creixement tumoral ha estat demostrada en el model experimental animal: ratolins amb dietes baixes en poliamines o bé als quals s'indueix una hiperplàsia intestinal que provoca la depleció dels nivells de poliamines en el *pool* de l'organisme, mostren una reducció del creixement tumoral respecte als grups control. Així, les varietats d'avena Freja, Galopp i Svea, de blat Champetre i d'ordi Yngve, amb valors baixos d'espermidina i espermina, podrien ser utilitzades en dietes destinades a prevenir el creixement indesitjable, com en els casos de càncer, colitis ulcerosa, psoriasi, etc. Per contra, les varietats d'avena Pol, Sang, Vital i Salo i de blat Troll i Kosac, amb nivells elevats d'espermidina i d'espermina, podrien ser utilitzades en dietes destinades a grups de població en creixement actiu i fases de recuperació (infància, regeneració de ronyó, hipertròfia de ronyó, postoperatoris, etc.).

CONCLUSIONS

En el nostre estudi, la selecció de llavors de cereals d'acord amb el contingut en poliami-

BIBLIOGRAFIA

- AUVINEN, M.; L. C. ANDERSON; E. HÖLTÄ (1992). «Ornithine decarboxylase activity is critical for cell transformation». *Nature*, núm. 360, pàg. 355-358.

- BARDOCZ, S. (1993). «The role of dietary polyamines». *European Journal of Clinical Nutrition*, núm. 47, pàg. 683-690.
- BARDOCZ, S.; D. S. BROWN; G. GRANT (1991). «Luminal basolateral polyamine uptake by rat small intestine stimulated to grow by Phaseolus vulgaris lectin phytohaemagglutinin in vivo». *Biochimica et Biophysica Acta*, núm. 1034, pàg. 46-52.
- BARDOCZ, S.; T. J. DUGUID; D. S. BROWN (1995). «The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth». *British Journal of Nutrition*, núm. 73, pàg. 819-829.
- BARDOCZ, S.; G. GRANT; D. S. BROWN (1993). «Polyamines in food implications for growth and health». *Journal of Nutritional Biochemistry*, núm. 4, pàg. 66-71.
- BARDOCZ, S.; A. WHITE; A. F. TIBURCIO (ed.) (1998). «Biogenically active amines in transgenic plants». EU-COST 917, pàg. 17-22.
- BELLO-FERNÁNDEZ, C.; G. PACKHAM; J. L. CLEVELAND (1993). «The ornithine decarboxylase gene is a transcriptional target of c-Myc». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pàg. 7804-7808.
- BLACKWELL, J. N.; W. J. HANNAN; R. M. ADAM; R. C. HEADING (1983). «Radionuclide transit studies in the detection of esophageal dysmotility». *Gut*, núm. 24, pàg. 421-426.
- FLORES, D. (1996). «Manipulación química de los niveles de poliaminas en cereales». [Tesi doctoral], Universitat de Barcelona.
- HEBY, O.; L. PERSON (1990). «Molecular genetics of polyamines synthesis in eukaryotic cells». *Trends in Biochemical Sciences*, núm. 15, pàg. 153-158.
- MARCE, M.; D. S. BROWN; T. CAPELL (1995). «Rapid High Performance Liquid Chromatographic method for the quantitation of polyamines as their dansyl derivatives: application to plant and animal tissues». *Journal of Chromatography B* 666, pàg. 329-335.
- MC CANN, P.; A. E. PEGG; A. SJOERDSMA (ed.) (1987). «Inhibition of Polyamine Metabolism. Biological Significance and Basis for New Therapies». Nova York: Academic Press.
- MOSHIER, J. A.; J. DOSESCU; M. SKONCA (1993). «Transformation of NIH/3T3 Cells by Ornithine Decarboxylase Overexpression». *Cancer Research*, núm. 53, pàg. 2618-2622.
- PEGG, A. E. (1988). «Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and as a target for chemotherapy». *Cancer research*, núm. 48, pàg. 759-774.
- PEGG, A. E.; P. P. MC CANN (1982). «Polyamine metabolism and its function». *Am. J. Physiol.*, núm. 243, pàg. 212-221.
- PERSSON, L.; I. HOLM; A. ASK (1988). «Curative effect of DL- α -difluoromethylornithine on mice bearing mutant L1210 leukemia cells deficient in polyamine uptake». *Cancer Research*, núm. 48, pàg. 4807-4811.
- PERA, M.; L. GRANDE; M. GELABERT; X. FIGUERA; M. PERA; A. PALACIN; M. ELENA; A. CARDESA; A. F. TIBURCIO; V. TRASTEK (1999). «Epithelial cell hyperproliferation following biliopancreatic reflux into the esophagus of rats». *The Annals of Thoracic Surgery*. [En premsa]
- POHJANPELTO, P.; E. HÖLTÄ (1996). «Phosphorylation of Okazaki-like DNA fragments in mammalian cells and role of polyamines in processing of this DNA». *EMBO Journal*, núm. 15, pàg. 1193-1200.
- POHJANPELTO, P.; S. KNUUTILA (1984). «Induction of major chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells by DL- α -difluoromethylornithine». *Cancer Res.*, núm. 44, pàg. 4535-4539.
- PRYME, I. F.; S. BARDOCZ; G. GRANT (1995). «Switching between control and phytohaemagglutinin-containing diets affects growth of Krebs II ascites cells and produces differences in the levels of putrescine, spermidine and spermine». *Cancer letters*, núm. 93, pàg. 233-237.
- PRYME, I. F.; A. PUSZTAI; S. BARDOCZ (1994). «A diet containing the lectin phytohaemagglutinin (PHA) slows down the proliferation of Krebs II cell tumours in mice». *Cancer Lett.*, núm. 76, pàg. 133-137.
- (1994). «The initial growth rate of Krebs II ascites cell tumours in mice is slowed down by the inclusion of phytohaemagglutinin in the diet». *International J. Oncol.*, núm. 5, pàg. 1105-1107.
- PRYME, I. F.; A. F. TIBURCIO; D. FLORES; B. MATTSO (1998). «Mice fed a diet based on an oat variety with low polyamine content developed smaller lymphosarcoma tumours than animals fed a standard pellet diet». A: BARDOCZ, S.; A. WHITE; A. F. TIBURCIO (ed.). *Biogenically active amines in transgenic plants*. EU-COST 917, pàg. 69-73.
- PUSTZAI, A. J. (1991). «Plant lectins». Cambridge UK: Cambridge University Press.
- SARHAN, S.; B. KNÖDGEN; N. SEILER (1989). «The gastrointestinal tract as polyamine source for tumour growth». *Anticancer Research*, núm. 9, pàg. 215-224.
- TIBURCIO, A. F.; T. ALTABELLA; D. FLORES; R. FARRÁS; C. BORTOLOTTI (1999). «Manipulation of polyamines in food plants-Chemical and transgenic approaches». A: BARDOCZ, S.; A. WHITE (ed.). *Polyamines in Health and Nutrition*. Kluwer Academic Publishers, pàg. 161-176.
- WRIGHTON C.; M. BUSSLINGER (1993). «Direct Transcriptional Stimulation of the ODC gene by Fos in PC12 cells but not in fibroblasts». *Molecular and Cellular Biology*, núm. 13, pàg. 4675-4669.