



SANIDAD VEGETAL Y EL PAPEL DE LOS PRODUCTOS NATURALES

Luis Fernando Echeverri López

Químico farmacéutico, magíster y doctor en Ciencias Químicas

Grupo Química Orgánica de Productos Naturales —QOPN— de la Universidad de Antioquia

fernando.echeverri@udea.edu.co



De la salud de las plantas dependen la alimentación, la salud y el bienestar humano en general. Ante los numerosos problemas relacionados con los productos sintéticos para proteger a las plantas de plagas y enfermedades, varios productos naturales, obtenidos de las mismas plantas, se revelan como la mejor opción.

Foto | Pxhere.com. Licencia CC.

La ONU declaró a 2020 como el año de la Sanidad Vegetal, lo que se relaciona con el análisis y la implementación de todas las medidas que deben tomarse para reducir el impacto de las plagas (insectos, microorganismos y animales) sobre las plantas. Este llamado a la acción se da en parte debido a que el cambio climático está causando drásticas modificaciones en el comportamiento, fisiología y metabolismo de las plagas, lo que las lleva a invadir áreas y cosechas inusuales, con una virulencia inusitada. Al tiempo, los cambios planetarios también afectan la fisiología vegetal, por lo que cabe esperar efectos desconocidos en su productividad y protección.

Proteger los cultivos mediante el conocimiento de la bioquímica que rige la interacción de una planta con otros organismos ha sido

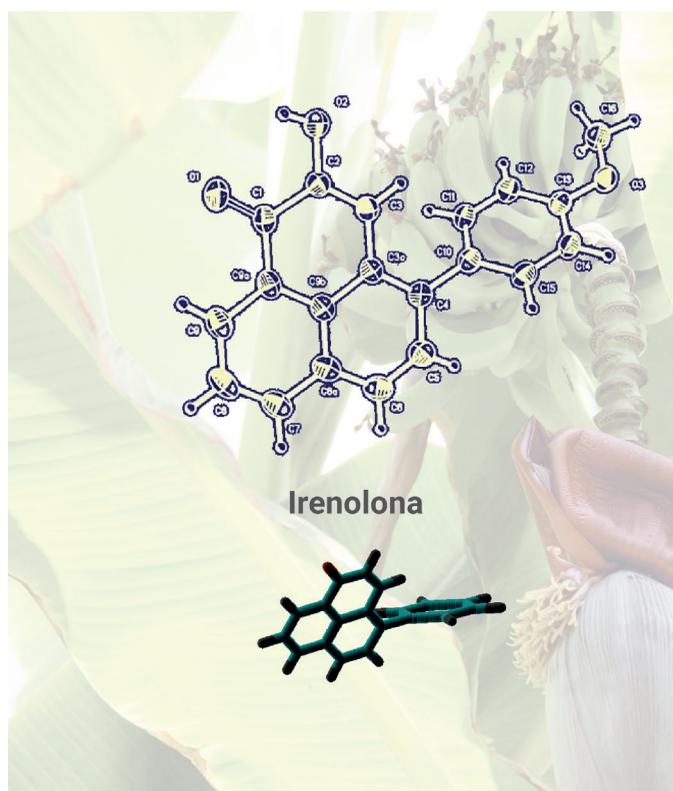
siempre una de las bases investigativas del Grupo de Química Orgánica de Productos Naturales —QOPN—, con resultados que abarcan desde publicaciones hasta patentes y productos en el mercado. Y qué mejor modo de hablar de sanidad vegetal que hacer un recorrido por las motivaciones y algunas investigaciones de nuestro grupo.

Sanidad vegetal en el contexto histórico

La importancia de las plagas en la sociedad humana ha sido bien documentada. Una de las más antiguas referencias acerca de los factores que afectan a las plantas se cita en la Biblia, con relación a las siete plagas de Egipto, una de las cuales fue de langostas. Esta supuso la destrucción de todas las cosechas y, por tanto, una hambruna total; invasiones similares continúan ocurriendo en África, y se suman a los múltiples problemas que aquejan el continente.

Del mismo modo, las epidemias de «poseiones» que asolaron a Europa en la Edad Media no fueron ni brujería ni castigos divinos, como se creyó respecto al llamado Fuego de San Antón. Es más probable que se hayan originado en la ingestión de cereales contaminados con un hongo del género *Claviceps* y sus sustancias alucinógenas, abortivas y vasoconstrictoras; esta última actividad conduce a gangrenas, que causaron la pudrición y consecuente amputación de miembros inferiores. ¡Puro castigo divino! Siglos después, un síndrome similar apareció en un pueblo cerca de Boston, Massachusetts —en ese tiempo colonia británica— y dio lugar al conocido caso de las Brujas de Salem.

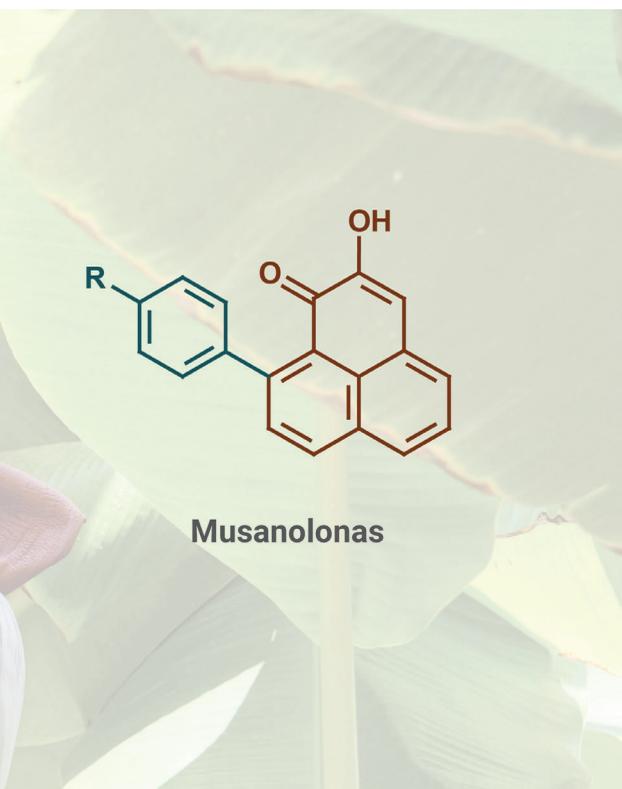
Cuando en el siglo XVIII las tropas de Napoleón llegaron a Egipto, acompañadas de un nutrido grupo de científicos, apreciaron el uso de una flor pulverizada, con lo cual controlaban los mosquitos (zancudos) que pululaban después de las crecientes fertilizantes del Nilo. Esa flor era el piretro, *Chrysanthemum cinerareifolium*, usado desde las épocas de los faraones para el



Las musanolonas son grupos de compuestos generados por las plantas para protegerse de microorganismos agresores. Otro compuesto con esas funciones, la irenolona, fue aislado y nombrado en el Grupo Química Orgánica de Productos Naturales de la Universidad de Antioquia.

mismo fin, y que son prácticamente el origen de los insecticidas modernos. A comienzos de la década de los sesenta del siglo XX se hizo necesario cambiar la molécula natural, la piretrina, por análogos sintéticos que contaran con mayor estabilidad y efectividad.

Otra plaga de origen fúngico —relativo a los hongos— ocasionó la enfermedad conocida como Tizón Tardío de la Papa, que a su vez causó la llamada Gran Hambruna Irlandesa, la cual, a mediados del siglo XIX, arrasó los cultivos de ese tubérculo en Irlanda. Ese país perdió buena parte de su población por hambre, y otra parte importante emigró hacia los Estados Unidos. Estos constituyeron la segunda oleada de inmigrantes, encargada de abrir las fronteras del Lejano Oeste y de cultivar esas extensas llanuras con maíz, soya, sorgo, tri-



go y demás alimentos que hicieron posible la aparición de otra potencia mundial en el panorama geopolítico. Además, la desidia e indiferencia de la corona inglesa para ayudar a su, en ese entonces colonia, marcaron una ruptura que para algunos fue el origen de la resistencia encabezada por el Ejército Republicano Irlandés —IRA— que llevó a una lucha que sólo cesó hace algunos años.

Hay otro caso similar, la filoxera, enfermedad causada por un insecto que ataca la raíz de las vides; también en el siglo XIX muchas cepas de vides europeas sucumbieron a ella, quedando solo algunos relictos resistentes. Uno de esos sobrevivientes fue llevado a Chile y redescubierto décadas después como la conocida cepa carmenere.

Sanidad Vegetal hoy

Hoy en día se emplean varias medidas para el control de patógenos de las plantas.

Algunas personas y entidades propugnan por la eliminación total de los pesticidas sintéticos, pero ello ocasionaría una debacle mayor, pues podrían perderse más de la mitad de las cosechas de arroz, trigo, soya, papa y otros alimentos.

¿Cuál es el problema entonces? Realmente no son las moléculas sintéticas las responsables, sino el mal uso que se hace de ellas: la aplicación periódica y rutinaria en los cultivos, sin que medie una amenaza real; el uso de inmensas cantidades de pesticidas, que a veces no corresponden a aquello para lo que se desarrolló; la falta de un diseño racional; y, eventualmente, la toxicología asociada a dichas sustancias.

Por todo eso, urge en el mundo el desarrollo de pesticidas nuevos, específicos y más seguros.

Productos Naturales y Sanidad Vegetal. La experiencia en la Universidad de Antioquia

Las plantas regulan las poblaciones de organismos que perturban su desarrollo mediante la síntesis y liberación de moléculas naturales. Así, emiten sustancias volátiles que repelen a los insectos, o bien producen en sus raíces y follaje moléculas que inhiben el crecimiento y la germinación de otras plantas, por lo que actúan como herbicidas.

También producen naturalmente otros compuestos que tiene actividad contra hongos y bacterias. Incluso muchas de ellas han servido como estructuras modelo para producir sintéticamente sustancias más activas que las originales. En el caso del grupo de Química Orgánica de Productos Naturales —QOPN— se han explorado varios casos importantes, relacionados con problemáticas nacionales del agro, que se describen a continuación.



Hoja de maracuyá infestada con oruga de la mariposa *Dione juno*.

Foto | Macrofotografía. Licencia Freepik.com.



Planta sana.

Foto | Pxhere. Licencia CC.

Flavonoide antialimentario en *Pasiflora*. De manera casual se observó que la oruga de la mariposa *Dione juno* ingería grandes cantidades de hojas de varias pasifloras —género al que pertenecen la curuba y el maracuyá—, pero evitaba las hojas de una maleza relacionada, llamada maracuyá de monte (*Passiflora foetida*). Después de extensivos bioensayos acerca de los patrones de alimentación de la larva en hojas de maracuyá impregnadas con extractos de la maleza, se determinó que estos tenían un efecto antialimentario. La sustancia responsable fue extraída, purificada e identificada como un flavonoide, cuyo mecanismo de acción era inhibir la alimentación del insecto fitófago, por lo cual las larvas morían de hambre.



Eucalipto afectado por gomosis.

Foto | María Franquesa. www.agroptima.com.



Planta sana.

Foto | Pxhere. Licencia CC.

Eucalipto. Las sustancias con las que más intensamente se ha trabajado en el grupo son las *fitoalexinas*, una serie de moléculas que se producen en las plantas como consecuencia de su exposición a factores de estrés, como microorganismos, sustancias químicas, radiación UV y daños físicos. El primer intento de trabajar con esas moléculas se hizo empleando la resina secretada por algunos eucaliptos del campus de la Universidad de Antioquia, atacados por una enfermedad conocida como gomosis. De las plantas afectadas se aislaron varios flavonoides y por primera vez se hizo el ciclo completo del proceso investigativo, desde la observación hasta la identificación molecular.

Tomate de Árbol. Posteriormente se hicieron otros trabajos, entre ellos la detección de fitoalexinas en el fruto del tomate de árbol atacado por la antracnosis, enfermedad causada por el hongo *Colletotrichum gloesporioides*. Para esta devastadora afección no hay todavía más solución que la aplicación masiva de fungicidas sintéticos que permanecen en el fruto, y que en el mismo supermercado se observan como un polvillo amarillo. De las zonas pequeñas donde se comienza a desarrollar la enfermedad se aislaron dos moléculas que están ausentes en las plantas sanas; una de ellas fue el ácido benzoico, que se usa como un preservante de alimentos, y la otra, una cromona. Esta última sirvió como plantilla para sintetizar varios análogos estructurales; que en ensayos *in vitro* demostraron ser mucho más potentes como fungicidas que las moléculas originales y aún que el mismo producto comercial.



Fruto del tomate de árbol dañado por el hongo *Colletotrichum gloesporioides*.

Foto | Wikimedia Commons. Licencia CC 3.0.



Frutos sanos.

Foto | Pxhere. Licencia CC.



Árbol de papaya, muy susceptible a ataques microbianos.

Foto | Pxhere. Licencia CC.

Papaya. Animados por los resultados anteriores, el siguiente proyecto el grupo fue la inducción de la producción de fitoalexinas en papaya, un fruto proclive a los ataques microbianos. Tras inducir una respuesta fitoalexínica con aminoglucósidos —un grupo de sustancias antibióticas que se usan normalmente en terapias con humanos— y sales de cobre, se obtuvo un derivado de acetofenona, pero con resultados microbiológicos erráticos, pues en algunas variedades de papaya protegían a la planta del hongo causante de la antracnosis, mientras en otros casos lo exacerbaban. Hoy se sabe que esto último puede ser explicado con base en un proceso de comunicación microbiano llamado *Quorum Sensing*, que se describe más adelante. La modulación de este proceso ofrece una alternativa para combatir la resistencia bacteriana basada en la inhibición de la formación de biopelículas.



Hojas del cafeto con el hongo *Puccinia graminis* conocido como roya.

Foto | Howard F. Schwartz, Colorado State University. Licencia CC 3.0.



Planta sana con frutos.

Foto | Pxhere. Licencia CC.

Café. Hace cerca de siete años, y a raíz de un ataque del hongo causante de la Roya en las hojas del café, estudiamos en campo durante cuatro años una molécula natural que fue capaz de controlarlo, mediante un extraño mecanismo que suponía al parecer el suicidio de las células infectadas por el hongo, y como consecuencia se preservaba el resto del tejido intacto y productivo.



Imagen microscópica del hongo *Botrytis cinerea*.

Foto | Ninjatacoshell. Licencia CC BY-SA. Wikimedia Commons. Licencia CC.



Planta de tomate sana.

Foto | Pxhere. Licencia CC.

Tomate. Una vía alterna a la aplicación de elicitors o inductores de fitoalexinas es posible también con la aplicación de sustancias volátiles; esta alternativa se analizó —y se patentó posteriormente— con el tomate, una planta muy susceptible a la enfermedad conocida como *Pudrición Verde*, causada por el hongo *Botrytis cinerea*, un voraz patógeno de muchas cosechas. Se logró, con un aceite esencial, un alto nivel de protección hasta por nueve días, pero hubo modificaciones en el patrón de maduración del fruto.

Banano. Las sustancias que inducen la producción de fitoalexinas ofrecen una buena oportunidad para proteger a las plantas contra microorganismos patógenos de una manera no biocida, —es decir, que no matan directamente al patógeno— puesto que mimificarían la presencia del patógeno e inducirían la síntesis de sustancias antimicrobianas en la planta antes del ataque microbiano. Esta metodología se ensayó hace unos 35 años con aminoglucósidos —antibióticos de uso humano— ante la amenaza que para las bananeras constituía el hongo causante de la Sigatoka Negra, una enfermedad que destruye las hojas del bananero y, finalmente, la planta entera. Fue ese el punto de partida para que el grupo QOPN comenzara a estudiar la estructura, actividad y biosíntesis de las moléculas que se producían en los rizomas y en las hojas del banano, induciendo su producción con aminoglicósidos. Esos conocimientos sirvieron de base para que, más de veinte años después, en alianza con una empresa, se desarrollara un producto que actúa induciendo en la planta la producción de moléculas antifúngicas, de tal manera que se controla efectivamente esa enfermedad. Dicha sustancia se patentó y se comercializa hoy en casi todos los países bananeros, incluyendo Colombia, y actúa en campo de manera no biocida.



Hojas de banano destruidas por la Sigatoka negra.

Foto | Wikimedia Commons. Licencia CC 3.0.



Planta sana con frutos.

Foto | Pxhere. Licencia CC.



Racimo de uvas afectado por el hongo *Botrytis cinerea*.

Foto | Tom Maack. CC BY-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)

Modulación de Quorum Sensing. Sobre el hongo de la pudrición gris, *Botrytis cinerea*, se emprendió una exhaustiva búsqueda del mecanismo de comunicación molecular ya mencionado, el *Quorum Sensing*, pues solo se ha reportado para bacterias, levaduras y algunos hongos filamentosos. La interferencia de esta vía de comunicación podría modular no sólo la patogenicidad sino también su virulencia, actuando específicamente en su mecanismo de resistencia y transmisión, como es la formación de biofilm o biopelícula. Los resultados indican que existen moléculas de bajo peso molecular y relativamente volátiles que pueden interferir con ese proceso y que no causarían resistencia a mediano plazo, puesto que no interfieren con eventos bioquímicos vitales del patógeno.

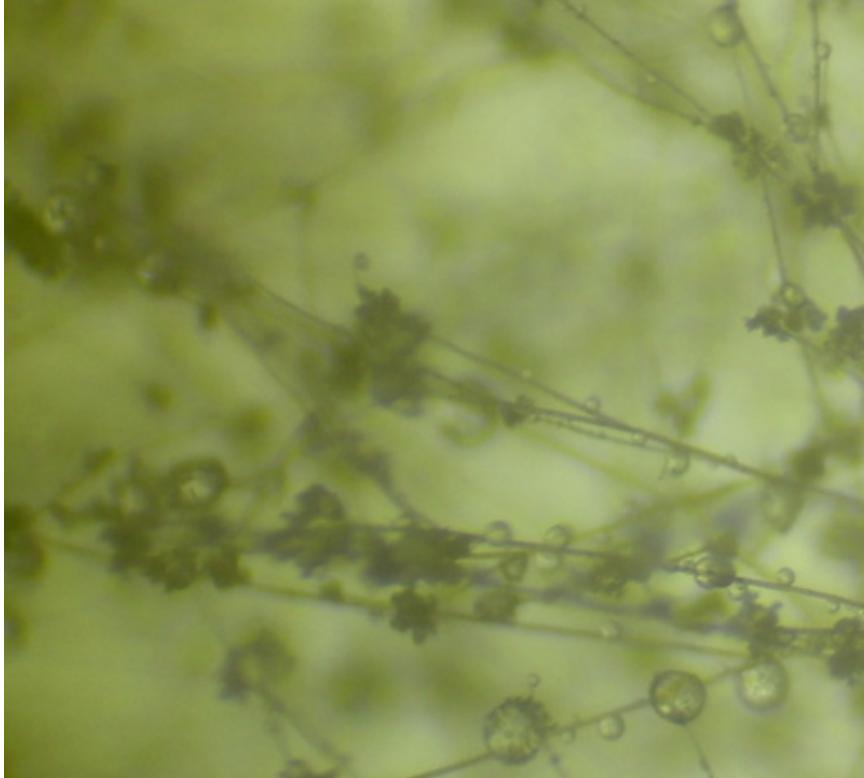


Foto | *Botrytis cinerea* conidiophores magnificada 4.5X. Barnett, H. L. & Hunter, B. B. (1998) *Illustrated Genera of Imperfect Fungi*. APS Press: St. Paul, MN; pp. 76–7

Sanidad vegetal a futuro

La intervención humana ha afectado negativamente el desarrollo vegetal y las relaciones ecológicas con otros organismos, lo que ha perturbado el delicado equilibrio de las relaciones planta-planta, planta-microorganismo y planta-animal. Esto genera un crecimiento en la resistencia a pesticidas, que a su vez hace necesario aplicarlos en mayores cantidades para lograr resultados medianamente aceptables.

Como consecuencia, se han impuesto condiciones más rigurosas para el desarrollo de nuevos pesticidas; estos, a la vez de demostrar alta efectividad, también deben exhibir una gran inocuidad sobre otros organismos, lo que ha incrementado los costos de la investigación y desarrollo y extendido el tiempo que se necesita para lanzar al mercado un nuevo producto.

Adicionalmente, el número y tipo de materias primas se ha reducido ostensiblemente; por esas razones hay poco interés en

la investigación, y si no hay nuevos pesticidas, cada vez habrá mayor daño a las cosechas. Por tanto, en Europa y Estados Unidos se ha abierto un debate acerca de la modificación de las estrictas normas que rigen el registro de ese tipo de sustancias.

Quedan, sin embargo, pendientes varias amenazas sobre cosechas importantes, como la enfermedad llamada *Dragón Amarillo* o *Asiático* de los cítricos, el *Ébola del Olivo* en las aceitunas, ambas causadas por bacterias, y la ya mencionada Fusariosis del Banaño en Colombia. Para combatirlas urge desarrollar nuevas alternativas, preferiblemente fundamentadas en productos naturales, tanto por razones evolutivas —ya que plantas, insectos y microorganismos han coexistido durante millones de años— como por los mecanismos de acción y las mismas moléculas, que pueden servir como plantillas para generar moléculas efectivas y específicas, con menores efectos secundarios sobre el medio ambiente y el hombre. ✕



Medidas para el control de patógenos de las plantas

- Aplicación de sustancias químicas, la alternativa más recurrida. Antiguamente se usaban carbón, arseniatos, cianuro y, hasta hace poco, bromuro. Actualmente se usan herbicidas, insecticidas, antibióticos y fungicidas específicos, muchos de los cuales han sido descubiertos y desarrollados a partir de productos naturales.
- Obtención de plantas naturalmente resistentes por selección artificial.
- Generación de plantas transgénicas, que se logra al insertar genes de resistencia de una especie o variedad a otra. Es por esa razón que muchas empresas andan en «excursiones científicas» buscando esos tomates feos, frijoles sin sabor o maíces enanos. Aunque es una técnica que ha demostrado muy buenos resultados, tanto en rendimiento como en protección, aún no goza de aceptación mundial debido muchas veces a información falsa o distorsionada.
- Incremento de la resistencia natural por métodos externos relacionados con la aplicación de moléculas que inducen en la planta la producción de metabolitos secundarios llamados fitoalexinas, así como proteínas de defensa.