

REPOR TAJE



Giovanni Pensabene, María Pilar López Gresa, Pedro Luis Rodríguez Egea, Purificación Lisón y Jorge Lozano Juste posan en la sede del Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (foto: V. L.).

Biotecnología para hacer frente a la sequía

En el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV), dos líneas de investigación pioneras avanzan a paso firme en el reto de lograr mecanismos de resistencia frente al estrés hídrico. En el control de la apertura y el cierre de los estomas de las hojas, claves en la regulación del contenido de agua, está el secreto.

Las plantas pierden la mayor parte del agua por la transpiración, que se da principalmente por los estomas, una especie de poros, pequeñas aberturas situadas en la epidermis de las hojas, que permiten el intercambio gaseoso —la entrada de CO₂ y la salida de vapor de agua—. Así que lograr manejar la apertura y el cierre de los estomas significa controlar también la transpiración. En las plantas, como en cualquier ser vivo, transpirar menos implica una menor pérdida de agua y, por tanto, una mayor capacidad de tolerar condiciones de sequía y estrés hídrico.

Y de eso se trata. *Grosso modo*, este constituye el punto de intersección de las dos líneas de inves-

tigación que atiende este reportaje: el control de la apertura y el cierre estomáticos y sus implicaciones en la resistencia de las plantas a la sequía. Cada una, no obstante, ha culminado en sus respectivos hallazgos tras recorrer y explorar caminos y territorios distintos. Comparten también otros rasgos. Por ejemplo, la adscripción de los grupos de investigación responsables de una y otra al **Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas** (IBMCP), centro mixto de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universitat Politècnica de València (UPV), hecho que les presupone un mismo objetivo general: incrementar la competitividad del sector agroalimentario a través del desarrollo y la incorporación de la biotecnología.

Más precisamente, les une la investigación sobre la biología del estrés en plantas y la búsqueda de soluciones que amortigüen su impacto. Una de las líneas de trabajo se centra en el estudio de los mecanismos implicados en la resistencia de las plantas a agentes bióticos, concretamente virus, bacterias, hongos

y otros patógenos. Y la otra, en la comprensión de la tolerancia a la sequía, factor abiótico de estrés hídrico cada vez más influyente en la agricultura. No en vano, según un informe de la FAO de 2021, la sequía amenaza el 60 por ciento de la producción alimentaria mundial en sistemas de secano y es responsable del 80 por ciento de las pérdidas globales en agricultura.

Ambas líneas, además, constituyen modelos de reciprocidad y de interacción fructífera entre diferentes grupos de trabajo y disciplinas, así como de la imprescindible colaboración entre ciencia y empresa. En ellas, la transferencia de información, la comunicación de ida y vuelta, permite centrar el foco, ajustar objetivos y proyectos, abrir nuevas vías y, finalmente, obtener resultados prácticos y certeros: pruebas, patentes, formulaciones, productos... «Si no fuera por la colaboración entre diferentes grupos de trabajo y con las empresas, no habría forma de sacar los proyectos adelante», advierte Pedro Luis Rodríguez Egea, uno de los investigadores implicados, a propósito de estas sinergias necesarias.

MOLÉCULAS BIOACTIVAS PARA MEJORAR LA PRODUCTIVIDAD DE LOS CULTIVOS

Purificación Lisón, ingeniera agrónoma doctorada en Biotecnología, es, dentro del grupo de **Señalización y Respuesta al Estrés Biótico** del departamento de **Biología del Estrés en Plantas**, una de las investigadoras principales de un proyecto que estudia la respuesta defensiva de plantas de tomate a la infección de una bacteria, *Pseudomonas syringae*, que provoca grandes daños a este cultivo. Tomando plantas que resistían la enfermedad y otras que sucumbían a ella, analizaron los diferentes volátiles que estas emitían y lograron identificar y discriminar cuáles de estos compuestos orgánicos gaseosos eran característicos en uno y otro caso.

Para un olfato más o menos fino, no sería difícil distinguirlos. De hecho, María Pilar López Gresa, la otra investigadora principal, doctora en Química, los ha descrito como el «aroma de la resistencia y el de la muerte», respectivamente. Y explica que a su

grupo interesa especialmente el primero. Siguiendo con el símil, este sería «nuestro Chanel N° 5», formado por una serie de moléculas, entre las que el butanoato de (Z)-3-hexenilo, en adelante HB, es protagonista.

Pensabene, Lisón y López Gresa en el invernadero del IBMCP, junto a plantas de tomate (foto: V. L.).



EL AROMA DE LA RESISTENCIA

Lisón, López Gresa y sus colaboradores observaron que el HB, sin ser exclusivo de las plantas resistentes, era emitido por estas en mayor cantidad. Así que el paso siguiente consistió en pulverizarlo sobre las plantas de tomate —el HB existe en el mercado como ingrediente de sabores y fragancias— y comprobar que, efectivamente, en presencia del HB, estas reaccionaban defendiéndose. Faltaba saber por qué, cómo activaba estas defensas. Advirtieron que las plantas tratadas con este compuesto natural presentaban mayor acumulación de proteínas PR, que son las que, sintetizadas por la propia planta, activan los mecanismos de autodefensa.

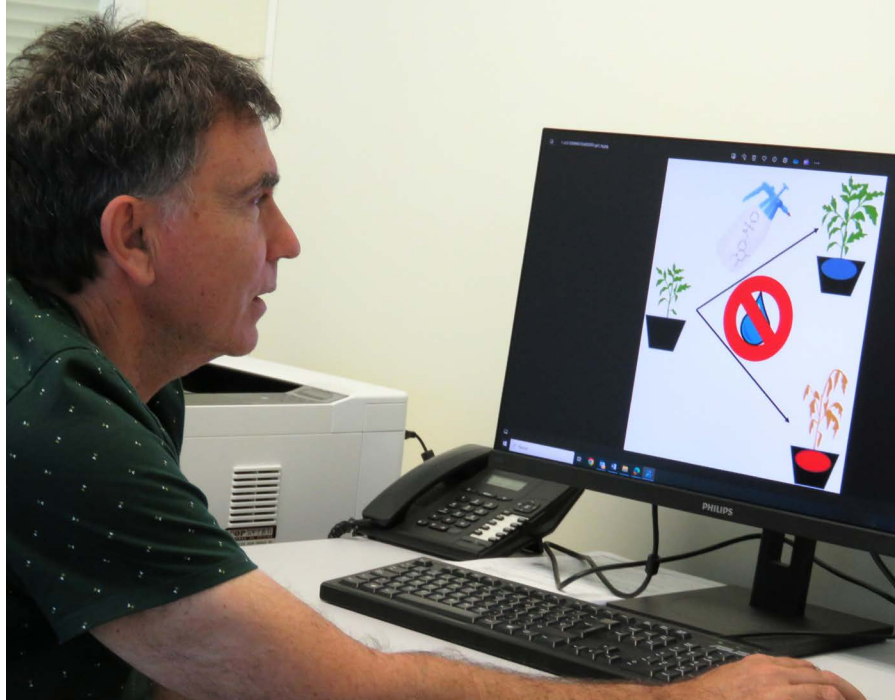
Y observaron que la pulverización con HB, aun en ausencia de bac-

terias, provocaba que la planta cerrara los estomas. Este cierre estomático constituye un mecanismo de blindaje frente a la entrada de patógenos. Quedaba probado así que el HB actúa en dos frentes de resistencia a la bacteria: por un lado, activa las defensas, y por otro, cierra los estomas.

Esta segunda propiedad, que el equipo ha probado también en otras especies vegetales —maíz, alfalfa y algunos cítricos—, «confiere al compuesto un potencial enorme», afirma Lisón: «En el cierre y la apertura estomáticos participan tantos procesos que sus usos trascienden la protección antibiótica frente a infecciones causadas por patógenos cuya puerta de entrada sean los estomas».

De hecho, uno de estos usos podría perfectamente implicar soluciones a problemas de estrés abiótico; en concreto, el estrés por sequía.

Además de activar las defensas de la planta, la pulverización con HB provoca el cierre de los estomas en las hojas, mecanismo de blindaje frente a patógenos que también implica una menor pérdida de agua por transpiración.



OBJETIVO, MEJORAR LOS EFECTOS DEL ÁCIDO ABCSÍCO

Y aquí es donde esta investigación coincide con la otra; esta sí, interesada desde el principio en explorar compuestos moleculares que puedan directamente intervenir en el cierre estomático. En ello trabajan desde hace mucho tiempo Luis Pedro Rodríguez Egea, todo un referente en este terreno, y, más recientemente, su antiguo colaborador en el **Grupo de Señalización del Ácido Abscísico**, Jorge Lozano Juste, quien lidera desde hace dos años su propio laboratorio en el IBMCP, el Grupo de Biología Química.

Rodríguez Egea, doctor en Bioquímica y Biología Molecular, lleva investigando los mecanismos de acción del ácido abscísico (ABA) desde 1995. Y en 2009 participó en el cardinal descubrimiento —la prestigiosa revista *Nature* dedicó a propósito un número especial— de los receptores de esta hormona clave en diversos procesos fisiológicos vegetales, incluida la respuesta a diferentes tipos de estrés: «Aquello fue lo que en ciencia llamamos un *breakthrough*, un hallazgo que rompía los paradigmas establecidos —explica este investigador—. Porque, una vez conoces los receptores del ABA y entiendes su funcionamiento, su estructura atómica, puedes actuar, diseñar

moléculas de comportamiento similar y efecto parejo que mejoren las funciones propias de esta hormona endógena».

Efectivamente, el estudio de la aplicación de estas nuevas moléculas en diferentes plantas de cosecha, como el tomate, y también en trigo y vid, está mostrando una eficacia comparativamente mayor; en concreto por lo que respecta a la tolerancia frente al estrés hídrico: «El efecto del ABA, si este es incorporado por pulverización, desaparece muy rápidamente, porque es muy sensible a la radiación ultravioleta y a los mecanismos homeostáticos de la propia planta. Sin embargo, cuando empleamos las nuevas moléculas, nuestros sensores de humedad evidencian un consumo mucho menor de agua en las plantas tratadas que en las no tratadas».

Según Rodríguez Egea, «el conocimiento y el manejo de estos receptores, tanto mediante la biotecnología como a través de la ingeniería genética, muestran un potencial enorme a la hora de controlar esta respuesta a la sequía en plantas de cosecha». En ello se centra una parte muy sustancial de su trabajo.



El estudio de la aplicación de las nuevas moléculas en diferentes plantas de cosecha, como el tomate, el trigo y la vid, está mostrando una eficacia mayor de estas en comparación con el ácido abscísico.

Imagen superior izquierda, Rodríguez Egea frente al ordenador, en el que muestra una gráfica esquemática del resultado de la aplicación de las nuevas moléculas de síntesis (foto: V. L.).

Sobre estas líneas: Arriba, plantas de tomate tratadas con la molécula iSB09 muestran cierre de estomas y reducción en el consumo de agua. Debajo, plantas control (izq.) y plantas tratadas (derecha) tras cinco días de sequía (fotos: Grupo de Señalización del ABA, IBMCP).

La biotecnología avanza en la comprensión de la tolerancia de las plantas a la sequía, fenómeno que amenaza la producción alimentaria mundial y provoca ingentes pérdidas a la agricultura.

Abajo derecha, Lozano Juste en su despacho, durante la entrevista (foto: V. L.).

Abajo, imagen comparativa de dos plantas de trigo, tratadas con un tratamiento control y con un compuesto de síntesis, respectivamente, y sometidas a condiciones de sequía. Se muestra la eficacia del compuesto (imagen: Grupo de Biología Química, IBMCP).

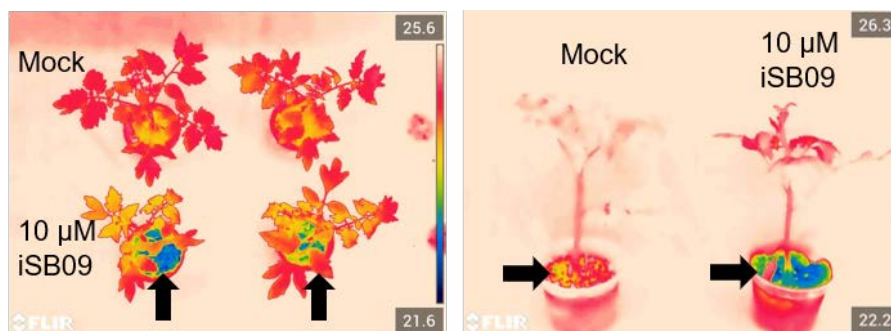
El análisis de las imágenes obtenidas mediante cámara de infrarrojo permite comparar las variaciones de temperatura provocadas por los diferentes tratamientos. En ellas se observa el estatus hídrico tanto en la planta como en el suelo (imágenes: Grupo de Señalización del ABA, IBMCP).



¿SÍNTESIS QUÍMICA O MODIFICACIÓN GENÉTICA?

En una línea de investigación complementaria, centrada en el «empleo de aproximaciones para el descubrimiento de fármacos a fin de desarrollar moléculas químicas que incrementen la resistencia a la sequía en agricultura», trabaja el **Grupo de Biología Química**, como explica su responsable, Jorge Lozano Juste, biólogo doctorado en Biotecnología por la UPV. Al respecto, han logrado sintetizar compuestos capaces de activar la resistencia a la sequía en plantas tan importantes como el trigo y el maíz, la más cultivada y la más producida en el mundo, respectivamente.

Se trata, como en el caso del «aroma de la resistencia», de un tratamiento exógeno, aplicado en forma de spray. Pero, reconoce Lozano, «también podemos modificar el receptor, la proteína de la planta a la que esta molécula se une, para optimizar su efecto». Efectivamente, el trabajo del laboratorio parte de esta «aproximación combinada genético-química, en la que tenemos una molécula diseñada y un receptor modificado». No obstante, teniendo en cuenta las restricciones legales a la manipulación genética, y aun sin abandonar esa primera vía, en la que los avances son notables, están trabajando también en el desarrollo de moléculas que resulten lo suficientemente eficientes como para no necesitar esta manipulación.



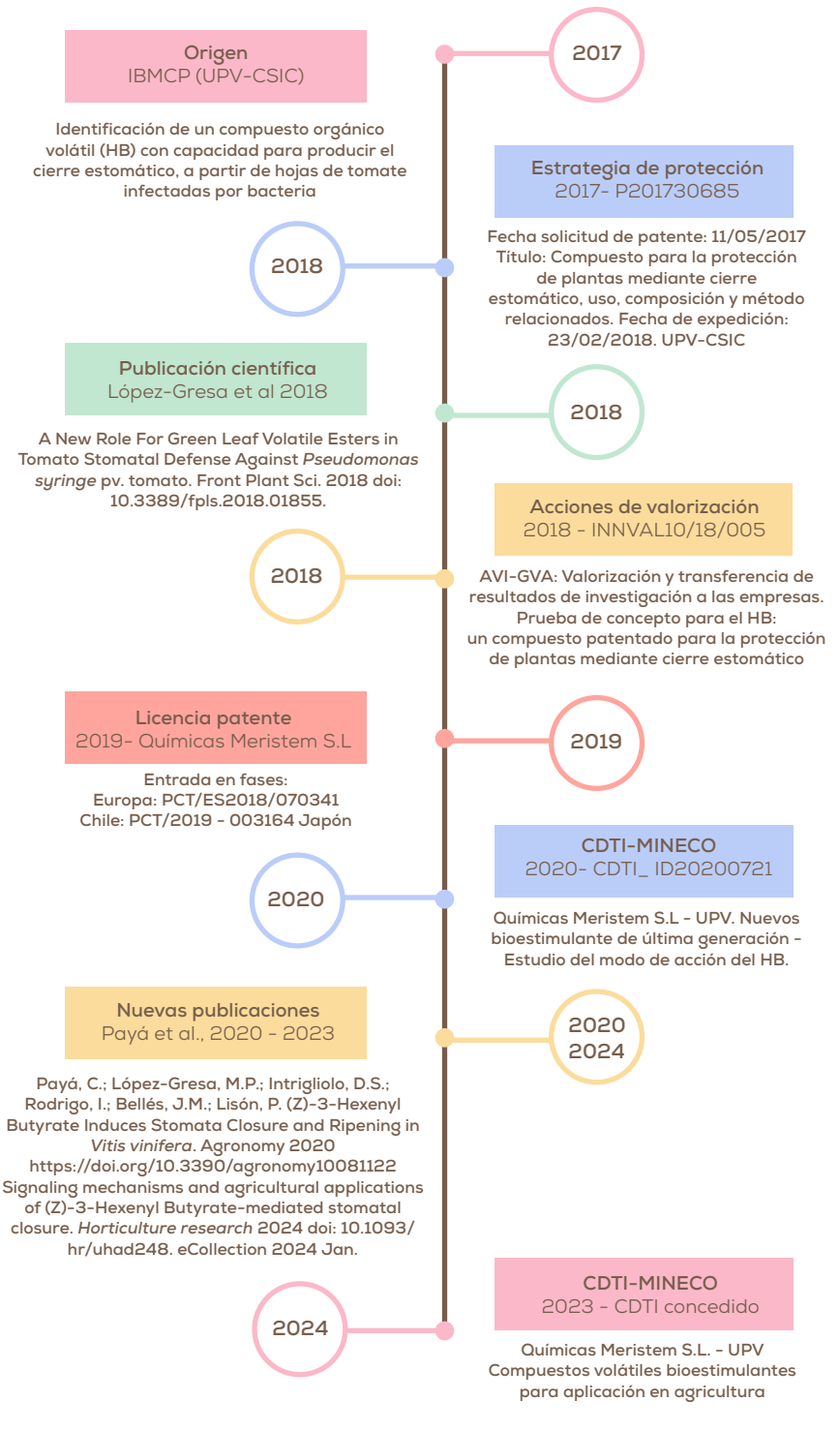
SINERGIAS

En este trabajo, modelo de colaboración público-privada, participan la empresa gallega **GalChimia**, la Universidad de Santiago de Compostela, que cuenta con «una de las mejores unidades de **descubrimiento temprano de fármacos** de Europa», el Instituto IQF Blas Cabrera (IQF-CSIC) de biología estructural y varios grupos del IBMCP, como los ya citados. El proyecto ha incorporado recientemente la asistencia de **Kantify**, empresa que aplica la inteligencia artificial en el rastreo y el desarrollo de moléculas de uso pionero en agricultura, caso de la degradación dirigida de proteínas (TPD, abreviatura del inglés *Targeted Protein Degradation*).

Del otro lado, en la investigación del grupo de Señalización y Respuesta al Estrés Biótico, la identificación del HB y su utilización como protector de plantas mediante el cierre estomático —uso patentado en 2018— han derivado en una fértil colaboración con la empresa **Meristem**. Tras un proceso de valorización y transferencia de resultados del compuesto, para el que este proyecto contó con la ayuda de la **Agència Valenciana de la Innovació (AVI)**, esta empresa radicada en Moncada (València) adquirió la licencia de la patente en 2019. Desde entonces, Meristem trabaja, siempre en colaboración con este grupo de investigación, y mediante dos proyectos de innovación subvencionados por el **CDTI** en 2020 y 2024, en la exploración de aplicaciones prácticas del HB como bioestimulante agrícola.

DEL CONOCIMIENTO A LA TRANSFERENCIA REPRESENTACIÓN DE LA LÍNEA DEL TIEMPO CORRESPONDIENTE AL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN DEL COMPUESTO HB, EL «AROMA DE LA RESISTENCIA», HASTA SU APLICACIÓN COMO BIOESTIMULANTE.

Imagen: Grupo de Señalización y Respuesta del Estrés Biótico, IBMCP





ENLACES WEB



ARTÍCULOS

- ABA-receptor agonist iSB09 decreases soil water consumption and increases tomato CO₂ assimilation and water use efficiency under drought stress. *Environmental and Experimental Botany*, 225, 105847: 1-11 (2024).
- Abscisic acid mimic-fluorine derivative 4 alleviates water deficit stress by regulating ABA-responsive genes, proline accumulation, CO₂ assimilation, water use efficiency and better nutrient uptake in tomato plants. *Frontiers in Plant Science* 14, 1191967: 1-12 (2023).
- Structure-guided engineering of a receptor-agonist pair for inducible activation of the ABA adaptive response to drought. *American Association for the Advancement of Science* (2023).

VÍDEOS

- Mecanismos de activación de la resistencia a sequía en plantas. Fundación Antama.
- Regulación de la transpiración en tomate ante déficit hídrico mediante el uso de agonistas de los receptores del ABA. Generalitat Valenciana.
- Patentan un método para activar la resistencia a la sequía de las plantas. CSIC Comunicación.

Aunque la investigación continúa, algunas moléculas químicas ya han sido patentadas, tras demostrar una excelente capacidad para incrementar la resistencia de las plantas a la sequía.

NUEVAS PRUEBAS Y PATENTES

En cuanto al desarrollo de moléculas químicas capaces de incrementar la resistencia de las plantas a la sequía, Jorge Lozano insiste en que esta línea se halla aún en proceso de formulación y experimentación: «Por un lado, hemos sintetizado más de 150 moléculas, de las que hay una decena muy interesantes y, de estas, un par que son excelentes». Prueba de ello es que han patentado recientemente una serie de compuestos químicos de acreditada «potencia, selectividad y persistencia» en tomate, trigo y maíz, tanto en laboratorio como en invernadero y en campo.

A raíz del interés mostrado por la Cooperativa de la Población del Duc, este grupo está montando algunos experimentos con frutales, con níspero, albaricoque, naranjo, aguacate... «Nuestro trabajo está despertando expectación, pero es importante subrayar que estos productos no están para salir al mercado mañana, que la investigación requiere tiempo y mucha colaboración por parte de diferentes grupos e investigadores».

Sobre este aspecto, Lozano recalca el trabajo iniciado en 2017 desde el grupo que lidera Rodríguez Egea; la **aportación de Armando Albert y Lourdes Infantes en biología estructural**; la de Mabel Loza y Pepo Brea en el rastreo de fármacos, la de GalChimia en síntesis orgánica dirigida a empresas farmacéuticas...

Después de esta primera fase, se abre ahora la siguiente, explica Lozano: «Hay que ir paso a paso. Estamos empezando ya a mover la patente de estas moléculas químicas, tratando con empresas grandes del sector de agroquímicos que puedan estar interesadas en licenciarla para desarrollar los productos para su aplicación, por sí solas o junto con nosotros, que conocemos los procedimientos y tenemos cierta experiencia práctica». En este sentido, concluye, «recientemente he tenido la suerte de ser invitado a una conferencia de farma en Boston donde presenté la evolución de este y otros proyectos que llevamos a ante las principales empresas del sector, como Bayer, Pfizer o Roche, entre otras».



Imagen superior izquierda, plantas para la realización de ensayos en laboratorio (foto: V. L.).

NUEVOS USOS Y PRODUCTOS

Volviendo al HB, los estudios del IBMCP y Meristem han observado que la aplicación de este volátil natural, además de activar las defensas y el cierre estomático de forma universal, y como consecuencia de este segundo efecto, también ralentiza la capacidad fotosintética y vegetativa y altera los procesos de floración de las plantas. Giovanni Pensabene, director técnico de la empresa, explica que estas últimas propiedades, lejos de representar un obstáculo, han demostrado gran utilidad en pruebas de cosecha: «Por un lado, nos ha permitido adelantar la maduración de los frutos y sincronizar el ciclo de cultivo de los tomates, y, en unos ensayos realizados con fresas, hemos visto que aumenta en ellas el número de flores y la producción y la calidad de los frutos».

Esto es así, añade Purificación Lisón, porque el cierre estomático, al reducir la fotosíntesis, acorta su ciclo de desarrollo: «Es un mecanismo de supervivencia clásico. La planta reacciona al estrés acelerando su reproducción y, por lo tanto, la floración y la producción de frutos». De hecho, Meristem, dentro de su línea de bioestimulantes, acaba de desarrollar un producto, de todavía incipiente presencia en el mercado, que, formulado a base del compuesto HB, «está funcionando muy bien con crisantemos, porque frena el crecimiento y sincroniza la

floración, algo que puede ser muy útil en el sector de la floricultura», asegura Pensabene.

María Pilar López Gresa aprovecha para insistir en la importancia de la investigación pura y en cómo esta puede derivar en aplicaciones diferentes: «Fíjate que algo que estaba pensado para prevenir la infección bacteriana, que se ha demostrado que funciona muy bien contra *Pseudomonas* en tomate y también frente *Phytophthora* en patata, y que ayuda eficazmente a las plantas a

superar condiciones de estrés hídrico, desemboca en un primer uso práctico más relacionado con la floración y la maduración». Y Purificación Lisón concluye: «Por eso es tan importante hacer ciencia básica, ¡y financiarla! Y por eso son fundamentales la colaboración entre diferentes líneas y grupos de investigación, y la conexión entre ciencia y empresa. Porque esto trasciende muchas veces las expectativas que uno pueda tener por sí solo y contribuye realmente a sostener y mejorar el sector agroalimentario».

Algunas pruebas de cosecha han demostrado que la aplicación del volátil HB, además de activar las defensas y el cierre estomático, permite sincronizar la floración y mejorar la producción y la calidad de los frutos.



Un investigador del laboratorio del Grupo de Biología del Estrés en Plantas señala el estoma de una hoja de tomate en una imagen de microscopio (foto: V. L.).

>Autor del artículo:

Vicent Llorens

Fundació Assut

vllorens@fundacioassut.org