

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA AGRÍCOLA**



**HONGOS ENDÓFITOS EN CHILE, UNA FUENTE NATURAL DE
METABOLITOS SECUNDARIOS BIOACTIVOS PARA USO EN MEDICINA
Y AGRICULTURA**

ISABELLA ANDREA VILLAR CAMPOS

HABILITACIÓN PROFESIONAL
PRESENTADA A LA FACULTAD
DE INGENIERÍA AGRÍCOLA DE LA
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
INGENIERO AMBIENTAL

CHILLÁN-CHILE

2024

**Hongos endófitos en Chile, una fuente natural de metabolitos
secundarios bioactivos para uso en medicina y agricultura**

Aprobado por:

Pedro Miguel Aqueveque Muñoz
Profesor de Biología, Dr.
Profesor Asociado

Profesor Guía

Héctor Valenzuela Bravo
Ingeniero Ambiental
Profesor Externo

Profesor Asesor

Luis Seminario Salas
Ingeniero en Industrias Alimentarias, Mg.
Sc.
Profesor Asistente

Profesor Asesor

Juan A. Cañumir Veas
Ingeniero Agrónomo, Ph. D.
Profesor Asociado

Director de Departamento

ÍNDICE DE MATERIAS

	Página
RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Organismos Endófitos	5
1.2. Bacterias Endófitas.....	5
1.3. Hongos Endófitos	6
1.4. Metabolitos Secundarios	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. Objetivo general	9
2.2. Objetivos específicos.....	9
3. METODOLOGÍA	10
3.1. Revisión Bibliográfica	10
4. DESARROLLO.....	11
4.1. Clasificación de hongos endófitos	11
4.1.1. Endófitos Clavicipitáceos (clase 1).....	13
4.1.2. Endófitos no Clavicipitáceos	16
4.2. Relación endófito-hospedero.....	21
4.2.1. Mecánismo directo	24
4.2.2. Mecánismo Indirecto	24
4.2.3. Mecanismo Ecológico	25
4.2.4. Colonización de la planta hospedera	25
4.2.5. Hipótesis del antagonismo equilibrado.....	27
4.3. Metabolitos secundarios bioactivos	28
4.3.1. Metabolitos secundarios bioactivos aislados desde hongos endófitos.....	30
4.3.2. Metabolitos secundarios bioactivos aislados de hongos endófitos para su uso en agricultura.....	37

4.3.3. Metabolitos secundarios bioactivos aislados de hongos endófitos para su uso en medicina	40
4.4. Antecedentes de hongos endófitos en Chile	44
4.4.1. Hongos endófitos aislados en Chile desde ecosistemas extremos como la Antártica	44
4.4.2. Hongos endofitos y su uso en Chile por parte del Instituto de Investigaciones Agropecuarias (INIA)	45
4.4.3. Hongos endófitos de gimnospermas nativas chilenas	52
4.4.4. Hongos endófitos con actividad antifúngica aislados desde plantas chilenas	54
5. CONCLUSIONES	58
6. BIBLIOGRAFÍA	64

ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1. Clasificación de hongos endófitos.....	13
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Compuesto Alcaloide GKK1032C.....	31
Figura 2. Estructura química de un ergocromo.....	32
Figura 3. Estructura química péptido PF1022A.....	33
Figura 4. Estructura química policétido Aplojaaveediin A.....	34
Figura 5. Estructura química depsidona Mollicelline G.....	35
Figura 6. Estructura química fomocromanonas.....	36
Figura 7. Estructura química quinona Alteporriol.....	37
Figura 8. Estructura química Placlitaxel.....	43

Hongos endófitos en Chile, una fuente natural de metabolitos secundarios bioactivos para uso en medicina y agricultura

Palabras claves: Hongos endófitos, metabolitos secundarios, compuestos bioactivos, Chile, Medicina, Agricultura, antibióticos, investigación.

RESUMEN

La búsqueda de antibióticos de origen natural a abierto paso en las últimas décadas a un creciente interés en la investigación de microorganismos que se encuentran dentro de los tejidos vegetales de toda clase de plantas, conocidos como hongos endófitos, estos microorganismos tienen la capacidad de producir metabolitos secundarios que pueden poseer una gran variedad de actividad biológica, pudiendo funcionar como: antibiótico, antitumoral, antioxidante, antiinflamatorio, entre otras. El estudio de estos microorganismos ofrece una alternativa prometedora e innovadora para abordar desafíos tanto en la agricultura como en la medicina, destacando su potencial como fuente de soluciones sostenibles y eficaces. Esta revisión bibliográfica describe los aspectos eco-biológicos y químicos de los hongos endófitos, y los antecedentes que existen en Chile acerca de estos microorganismos. Las investigaciones para poder encontrar metabolitos secundarios bioactivos que puedan ser utilizados en medicina y agricultura aumentan cada vez más, la gran diversidad biológica existente en Chile anuncia también que existe una gran variedad de metabolitos secundarios bioactivos que aún no han sido encontrados.

Endophytic fungi in Chile, a natural source of bioactive secondary metabolites for use in medicine and agriculture

Keywords: Endophytic fungi, secondary metabolites, bioactive compounds, Chile, medicine, agriculture, antibiotics, research.

SUMMARY

The search for antibiotics of natural origin has given way in recent decades to a growing interest in the research of microorganisms found inside the plant tissues of all kinds of plants, known as endophytic fungi, these microorganisms have the ability to produce secondary metabolites that can have a wide variety of biological activity. It can work as: antibiotic, antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, among others. The study of these microorganisms offers a promising and innovative alternative to address challenges in both agriculture and medicine, highlighting their potential as a source of sustainable and effective solutions. This literature review describes the eco-biological and chemical aspects of endophytic fungi, and the background that exists in Chile about these microorganisms. Research to find bioactive secondary metabolites that can be used in medicine and agriculture is increasing, and the great biological diversity in Chile also announces that there is a wide variety of bioactive secondary metabolites that have not yet been found.

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es uno de los temas más importantes en salud pública a nivel mundial y su incremento incide en la prevalencia de las enfermedades infecciosas (Von Wintersdorff *et al.*, 2016). Dichas enfermedades son una causa importante de muertes en el mundo. Dado lo anterior es conveniente la investigación de nuevas fuentes de agentes antimicrobianos de origen natural potencialmente efectivos (Mosquera *et al.*, 2020). Por esto, en las últimas décadas, se ha intensificado el estudio de la acción farmacológica de ciertas plantas y árboles (Pinheiro *et al.*, 2017).

Existe una amplia gama de interrelaciones entre especies de microorganismos en los ecosistemas, tales como sinérgicas, antagónicas, de competencia física y bioquímica, moduladas por múltiples y complejos factores bióticos y abióticos (Cano 2011). Dichas interacciones producen pequeñas moléculas útiles para su supervivencia; las cuales exhiben una gran variedad de actividades biológicas que desempeñan un papel fundamental en procesos de descubrimiento y desarrollo de fármacos (Gallo *et al.*, 2008).

En base a lo anterior, en las últimas décadas grupos de científicos han enfocado su estudio en microorganismos relativamente nuevos llamados endófitos. Por definición estos microorganismos, en su mayoría hongos y bacterias, colonizan los espacios intercelulares de los tejidos vegetales. Algunos de estos microorganismos producen metabolitos secundarios bioactivos que pueden estar involucrados en la relación hospedero-endófito.

Recientemente, se han identificado muchos metabolitos secundarios bioactivos provenientes de endófitos, poseyendo una gran variedad de actividad biológica como antibiótico, antitumoral, antioxidante, antiinflamatorio, entre otras. Los microorganismos como los endófitos pueden ser muy interesantes para la producción biotecnológica de sustancias bioactivas como agentes de importancia medicinal (Firáková *et al.*, 2007).

Dentro de estos microorganismos se encuentran los hongos endófitos, los cuales producen una amplia variedad de metabolitos secundarios, que son reconocidos como una rica fuente de biomoléculas con posibles aplicaciones medicinales. De acuerdo con las estructuras químicas y las vías biosintéticas, los metabolitos secundarios se dividen principalmente en cuatro grupos, incluidos los policétidos, los péptidos no ribosómicos, los alcaloides y los terpenos. Debido a su entorno de vida especial, los hongos endófitos de las plantas potencialmente producen muchos metabolitos bioactivos con diversas características estructurales. Se ha demostrado que algunos de estos metabolitos tienen importancia farmacéutica y ecológica (Liu, JJ & Liu, G. 2018)

Además, los endófitos confieren gran potencial adaptativo a las especies vegetales hospederas frente a condiciones adversas que generen estrés, ya sean de tipo abiótico (salinidad, acidez) o biótico (ataque de plagas) (Abello *et al.*, 2006). Es por esto, que la relación de un microorganismo endófito con la planta huésped se considera beneficiosa, puesto que el endófito es capaz de

producir metabolitos bioactivos que el huésped puede utilizar como mecanismos de defensa, y esto permite la supervivencia de ambos organismos (Sanchez-Fernandez *et al.*, 2013).

1.1. Organismos Endófitos

Los endófitos son microbios que se encuentran presentes de forma asintomática en las plantas. Estos microorganismos a menudo son funcionales en el sentido de que pueden transportar nutrientes del suelo a las plantas, modular el desarrollo de las plantas, aumentar la tolerancia al estrés de las plantas, suprimir la virulencia en los patógenos, aumentar la resistencia a las enfermedades en las plantas y suprimir el desarrollo de especies de plantas competidoras (White *et al.*, 2019). Constituyen un grupo notablemente múltiple de microorganismos omnipresentes en las plantas y mantienen una asociación imperceptible con sus huéspedes durante al menos una parte de su ciclo de vida. Su enorme diversidad biológica, junto con su capacidad para biosintetizar metabolitos secundarios bioactivos, ha proporcionado el impulso para una serie de investigaciones sobre estos microorganismos (Kusari *et al.*, 2012).

1.2. Bacterias Endófitas

Las bacterias endófitas habitan dentro de los tejidos de las plantas al menos durante una parte de su ciclo de vida sin causar daño alguno al hospedero, establecen asociación simbiótica y producen grandes beneficios para las plantas. Cumplen una gran diversidad de funciones como promotoras de crecimiento vegetal, control biológico sobre una diversidad de fitopatógenos,

mejoran la eficiencia de los procesos de fitorremediación de compuesto tóxicos en la rizósfera. Estos microorganismos son fuente inagotable de compuestos biológicamente activos, los cuales influyen de manera directa en el rendimiento y supervivencia de las plantas hospederas (Perez C., A., & Chamorro A., L.; 2013).

1.3. Hongos Endófitos

A pesar de que el término "endófito" se emplea para todos los organismos que habitan en las plantas, los micólogos han llegado a usar el término "Hongo endófito" para aquellos hongos que habitan en las plantas sin causar síntomas visibles de la enfermedad (Schulz, B & Boyle, C. 2006). Los hongos endófitos son organismos que viven en asociación con plantas en la mayor parte o en todo su ciclo de vida, y se encuentran en las hojas y los tallos de estas. Son simbioses, no producen síntomas de enfermedad en la planta, aunque algunas veces pueden presentar un grado de patogenicidad leve, estando relacionados taxonómicamente con los hongos fitopatógenos (Salazar, C. S., & de García, M. C. C. 2005). Estos microorganismos se desarrollan dentro de los tejidos vegetales estableciendo una relación mutualista en la que el microorganismo se alimenta dentro de la planta y estimula la creación de rutas biosintéticas (fitoestimulación) para la producción de pigmentos y enzimas, entre otros metabolitos. Además, produce otros compuestos que le permiten a la planta responder a estrés biótico y abiótico (Dhanya *et al.*, 2014). La estrecha relación que existe entre el endófito y su planta hospedera se

considera de gran importancia, ya que el hongo es capaz de producir metabolitos bioactivos, así como modificar los mecanismos de defensa de su hospedera, permitiendo e incrementando la sobrevivencia de ambos organismos. (Sanchez-Fernandez *et al.*, 2013).

1.4. Metabolitos Secundarios

Los metabolitos secundarios son los principales responsables de la acción terapéutica de las especies vegetales, debido a esto es importante el estudio de su composición y distribución en la planta (Guauque *et al.*, 2010). Estos metabolitos funcionan como parte de la respuesta de la defensa química contra el daño que ocasionan las heridas y el ataque de microorganismos patógenos en las plantas superiores, se induce la síntesis y acumulación de compuestos de bajo peso molecular, conocidos como metabolitos secundarios (Sepulveda-Jimenez *et al.*, 2003). Los endófitos fúngicos han surgido en los últimos años como un sustituto prometedor de las fuentes de metabolitos secundarios de las plantas. Se han descubierto muchos metabolitos secundarios atractivos con potentes propiedades antibacterianas, antifúngicas, insecticidas, antioxidantes, citotóxicas y anticancerígenas a partir de hongos endófitos (Gupta *et al.*, 2020)

Los metabolitos secundarios aislados de hongos endófitos poseen una gran diversidad química y algunos de ellos presentan esqueletos base no reportados en otras fuentes naturales (Sanchez-Fernandez *et al.*, 2013). Dichos metabolitos se utilizan cada vez más como ingredientes medicinales y

aditivos alimentarios con fines terapéuticos, aromáticos y culinarios. Varios factores genéticos, ontogénicos, morfogenéticos y ambientales pueden influir en la biosíntesis y acumulación de metabolitos secundarios (Yang, L *et al.*, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Describir aspectos eco-biológicos y químicos de los hongos endófitos.

2.2. Objetivos específicos

- Establecer los principales grupos taxonómicos de hongos endófitos y sus hospederos.
- Analizar la relación endófito-hospedero.
- Identificar los principales metabolitos secundarios aislados desde hongos endófitos y su potencial aplicación en medicina y agricultura.
- Reconocer los antecedentes que existen en Chile sobre hongos endófitos.

3. METODOLOGÍA

3.1. Revisión Bibliográfica

En primer lugar, para el correcto cumplimiento del objetivo de este trabajo de investigación se realizará una compilación de información a través de una revisión bibliográfica detallada acerca de los hongos endófitos y su taxonomía para conocer su clasificación y distribución de manera general. Posteriormente se hará la revisión de diversos estudios realizados acerca de la reproducción de hongos endófitos, para poder describir la relación huésped-hospedero que estos tienen con las plantas en las que habitan.

La segunda etapa se centrará en la caracterización de los distintos grupos químicos a los que pertenecen los hongos endófitos que han sido descubiertos a nivel mundial hasta la fecha, a través de la información recopilada anteriormente. y su aplicación en la agricultura y/o medicina internacionalmente.

Por último, la investigación consistirá netamente en una revisión bibliográfica de estudios y experimentos con hongos endófitos en Chile, enfocado en su cultivo artificial y producción de metabolitos secundarios, para así poder realizar un análisis de todos los antecedentes que se tienen en la actualidad acerca de los hongos endófitos existentes en nuestro país.

Toda la información compilada será colectada de bases de datos como WebofScience, Sciencedirect y PubMed, el buscador google scholar y la revista online nature, además de los repositorios de distintas universidades

4. DESARROLLO

4.1. Clasificación de hongos endófitos

En un principio, se llamaba endófito a cualquier organismo capaz de colonizar el interior de los tejidos de las plantas, pero en 1995 Wilson restringió el término únicamente a microorganismos, refiriéndose desde entonces solo a bacterias y hongos que no provocan un daño aparente a la planta hospedera (Kusari et al., 2012). El "endofitismo" se refiere a una asociación de costo-beneficio no obstructiva, asintomática y transitoria, definida por la localización (no por función), y que se establece dentro de los tejidos vivos de la planta hospedera (Rodríguez et al., 2009).

Los hongos endófitos habitan en todas las plantas (pastos, algas, musgos y plantas vasculares), desde las que se encuentran en el ártico hasta los trópicos, así como en los campos agrícolas. Estos hongos se clasifican tomando en cuenta su taxonomía, sus plantas hospederas, su evolución y sus funciones ecológicas. En esta clasificación existen dos grupos: Clavicipitáceos (clase 1) y no Clavicipitáceos, dividiéndose este último en tres clases (clase 2, clase 3 y clase 4) (tabla 1). Los Clavicipitáceos son los endófitos que colonizan los pastos, mientras que los no Clavicipitáceos colonizan las plantas no vasculares, helechos, coníferas y angiospermas (Sanchez-Fernandez *et al.*, 2013).

Existen diversos estudios relativos a los hongos endófitos de las zonas templadas, no obstante, la información sobre los endófitos de zonas tropicales

aún representa un objeto potencial de estudio, ya que se tiene información muy limitada al respecto. Asimismo, se conoce relativamente poco de la naturaleza de la interacción entre las plantas leñosas y sus endófitos foliares.

Actualmente se conocen dos tipos de transmisión de los hongos endófitos en las plantas: transmisión vertical y transmisión horizontal (Saikkonen et al., 1998). La más común es la transmisión horizontal, que se realiza mediante la producción de esporas externas y su consiguiente dispersión en el aire para infectar otras plantas, es decir se adquieren del ambiente. Con menor frecuencia se produce la transmisión vertical, que se produce cuando la semilla de la planta hospedera es infectada por el hongo y de esta manera se transmite a la nueva planta (Paris M., 2016).

La distribución de los hongos endófitos dentro de la planta no es homogénea, ya que se ha observado que existe un cierto grado de afinidad por órganos y tejidos vegetales. Esta preferencia también podría interpretarse como la capacidad de cada especie de usar ciertos sustratos específicos (Gamboa-Gaitán., 2006).

Tabla 1. Clasificación de hongos endófitos. Fuente: Fungal endophytes: Diversity and ecological roles. (2009)

Clasificación	Clavicipitáceos	No Clavicipitáceos		
	Clase 1	Clase 2	Clase 3	Clase 4
Rango de hospederos	Reducido	Extenso	Extenso	Extenso
Tejidos que colonizan	Tallo y rizomas	Tallos, hojas y rizomas	Tallos, hojas cortezas, flores, frutos	Raíces
Colonización <i>in planta</i>	Extensiva	Extensiva	Limitada	Extensiva
Biodiversidad <i>in planta</i>	Baja	Baja	Alta	Desconocida
Transmisión	Vertical y horizontal	Vertical y horizontal	Horizontal	Horizontal
Función Ecológica	Incrementan la biomasa de la planta, confieren tolerancia a la sequía y producen metabolitos secundarios tóxicos para los herbívoros	Incrementan la biomasa de la planta, confieren tolerancia al estrés biótico y abiótico y protegen contra los hongos patógenos por acción de los metabolitos secundarios	Inducen resistencia a las enfermedades, protección contra los herbívoros y modifican la sensibilidad al estrés abiótico mediante la producción de los metabolitos secundarios	Inhiben el crecimiento de patógenos y producen metabolitos secundarios tóxicos para los herbívoros

4.1.1. Endófitos Clavicipitáceos (clase 1)

Como se mencionó anteriormente los endófitos clavicipitáceos o endófitos-C, también conocidos como endófitos clase 1, corresponden a la división de hongos Hypocreales y Ascomycota, incluyendo especies de vida libre y de relaciones simbióticas asociados con insectos, hongos y pastos (Stone, Bacon, & White, 2000). Esta clase de hongos endófitos fue observada por primera vez por investigadores europeos a finales del siglo 19 en semillas de

Lolium temulentum, *Lolium arvense*, *Lolium linicolum* y *Lolium remotum* (Rodríguez et al, 2009).

En el año 2002 Clay & Schardl reconocieron tres tipos de endófitos clavicipitáceos, que van desde especies sintomáticas y patógenas (Tipo I) hasta endófitos de interacción mixta y asintomáticos (Tipos II y III, respectivamente). Establecieron que los clavicipitáceos de tipo I incluyen especies sintomáticas y patogénicas, e implican la propagación del hongo por ascosporas y la esterilización reproductiva del huésped. Los hongos son heterotálicos y requieren transferencia de espermacios entre tipos de apareamiento para una reproducción exitosa. Por otra parte, los de tipo II en plantas individuales colonizadas, se pueden producir simultáneamente cuerpos fructíferos del hongo e inflorescencias de la planta y se describe como un mecanismo de interacción mixta (Clay & Schardl, 2002). Los hongos endófitos que producen este estado mixto se denominan simbioses pleiotrópicos porque se transmiten verticalmente a través de semillas y horizontalmente por esporas (Schardl et al., 1997, citado por Clay & Schardl, 2002). Por último, los endófitos-C tipo III permanecen dentro del tejido vegetal durante toda su vida y presentan ciclo de vida asintomático. No producen esporas sexuales (ascosporas), por lo que no existe un mecanismo regular de recombinación genética para el hongo (Clay & Schardl, 2002).

La transmisión de endófitos de Clase 1 es principalmente vertical, con plantas maternas que transmiten hongos a la descendencia a través de infecciones de

semillas (Saikkonen et al., 2002). Las plantas colonizadas generalmente albergan un aislado/genotipo fúngico dominante (Wille et al., 1999). Los endófitos de clase 1 con frecuencia estimulan el desarrollo de la biomasa vegetal, confieren tolerancia a la sequía y producen sustancias químicas que son tóxicas para los animales, disminuyendo así la herbivoría (Clay & Schardl, 2002). Sin embargo, los beneficios conferidos por estos hongos parecen depender de la especie huésped, el genotipo del huésped y las condiciones ambientales (Faeth et. al, 2006).

Un ejemplo de la relación de esta clase de endófito y su huésped es la de la especie *Bromus setifolia* y su endófito, en circunstancias donde la presión herbívora es alta, los beneficios de la simbiosis exceden sus costos y la asociación es seleccionada para; Por el contrario, cuando la presión de los herbívoros es baja u otros costos del endófito son altos, la asociación se selecciona en contra.

Las especies de hongos asociadas a los endófitos-C pertenecen al género *Epichloë* (anamorfo: *Neotyphodium*), los cuales son simbiontes endófitos de pastos de estación fría (White, 1987). Las especies de *Epichloë* que son endófitos asexuales o de tipo III (Clay & Schardl, 2002) se clasifican como especies de *Neotyphodium* (White, 1988). Estas especies se pueden encontrar alrededor de todo el mundo. Por ejemplo, la hierba dormida (*Achnatherum robustum*), común en el oeste de los Estados Unidos, alberga un endófito de clase 1 que produce amida de ácido lisérgico (Rodríguez et al.,

2009). En América del Sur, el endófito *Neotyphodium tembladerae* infecta varias especies de gramíneas, algunas de las cuales son tóxicas para los mamíferos (Gentile et al., 1999). En Asia, la hierba *Achnatherum inebrians* está infectada por *Neotyphodium gansuense* y es evitada de manera similar por los animales (Li et al., 2004).

Debido a la diversidad en la familia Clavicipitaceae, este grupo puede ser un modelo ideal para el trabajo dirigido a la comprensión de la dinámica de la ecología del endofitismo y la evolución de la biotrofia vegetal y el mutualismo defensivo (Torres M. S. & White J. F., 2009).

4.1.2. Endófitos no Clavicipitáceos

Los endófitos no clavicipitáceos son altamente diversos y se dividen en tres clases según los patrones de colonización del hospedero, su mecanismo de transmisión entre las generaciones del huésped, los niveles de biodiversidad in planta y los beneficios e interacción aportados al hospedero (Rodríguez et al., 2009). Siendo en su mayoría Ascomicetos y una minoría en Basidiomicetos (Sánchez-Fernández et al., 2013). El grupo de hongos denominado endófitos septados oscuros pertenece en su mayoría al filo Ascomicetos, se reconocen por poseer un grupo funcional basado en la presencia de microesclerios melanizados inter e intracelular en la raíz, pueden tener conidios o tener estructuras estériles como las hifas (Tamayo, 2017).

4.1.2.1. Endófitos clase 2

La primera descripción detallada de un endófito de clase 2 fue un *Phoma* sp. en *Calluna vulgaris* (Rayner, 1915). La mayoría de estos endófitos pertenecen al género *Ascomycota*, con una minoría de *Basidiomycota*. Los miembros de los primeros están restringidos a la *Pezizomycotina*, en la que representan varias clases. Los endófitos de clase 2 dentro de *Basidiomycota* incluyen algunos miembros de *Agaricomycotina* y *Pucciniomycotina*. Esta clase de endófitos colonizan raíces, tallos y hojas; son capaces de formar infecciones extensas dentro de las plantas; se transmiten a través de capas de semillas y/o rizomas; tienen baja abundancia en la rizosfera; confieren beneficios de aptitud física adaptada al hábitat además de beneficios no adaptados al hábitat; y típicamente tienen altas frecuencias de infección (90-100%) en plantas que crecen en hábitats de alto estrés (Rodríguez et al., 2009)

Uno de los ejemplos más claros fue reportado en el alga parda *Ascophyllum nodosum* que requiere el hongo *Mycophycia ascophylli* para su crecimiento y desarrollo normal (Garbary & Macdonald, 1995).

Está claro que algunos endófitos evitan el estrés a través de la simbiosis vegetal. Por ejemplo, *Curvularia protuberata* coloniza todos los tejidos no embrionarios de la planta geotérmica *Dichantherium lanuginosum* (Redman et al., 2002; Márquez et al., 2007).

La mayoría de estos endófitos pueden aumentar la morfogénesis de su hospedero, biomasa de sus raíces, síntesis de hormonas, reguladores del

crecimiento vegetal. Además, protegen a su hospedero del ataque de patógenos (Campanille et al., 2007). Esta clase al colonizar tallos, hojas y rizomas incrementa la biomasa de la planta, proporcionándole mayor tolerancia al estrés biótico y abiótico; Además, la protege contra hongos patógenos por la síntesis de metabolitos secundarios (Sánchez-Fernández et al., 2013).

Pueden crecer extensamente tanto en tejidos por encima como por debajo del nivel del suelo, pero su diversidad es limitada (Rodríguez et al., 2009). No se han realizado suficientes estudios ecológicos que permitan comprender plenamente la distribución y abundancia de esta clase de endófitos en la rizosfera.

4.1.2.2. Endófitos clase 3

Los endófitos de clase 3 se distinguen en función de su presencia principal o exclusivamente en tejidos sobre el suelo; transmisión horizontal; la formación de infecciones altamente localizadas; la posibilidad de conferir beneficios o costes a los huéspedes que no son necesariamente específicos del hábitat. Esta clase de endófitos incluye los hongos endófitos hiperdiversos asociados con las hojas de árboles tropicales (Gamboa y Bayman, 2001), así como a tejidos sobre el suelo de plantas no vasculares, plantas vasculares sin semillas, coníferas y angiospermas leñosas y herbáceas en biomas que van desde bosques tropicales hasta comunidades boreales y árticas/antárticas (Carroll y Carroll, 1978; Petrini, 1986; Stone, 1988; Fisher et al., 1995; Davis

et al., 2003; Higgins et al., 2007; Murali et al., 2007; Davis y Shaw, 2008). Además de ocurrir dentro de los tejidos fotosintéticos y herbáceos, dichos endófitos se encuentran en flores y frutos, así como en madera asintomática y corteza interna (Barengo et al., 2000; Kumar y Hyde, 2004; Tejesvi et al., 2005).

Al igual que los endófitos de Clase 2, la mayoría de los endófitos de Clase 3 son miembros de Dikaryomycota (Ascomycota o Basidiomycota), con una concentración especial en Ascomycota. Las Pezizomycotina están especialmente bien representadas, aunque se conocen algunas Saccharomycotina endofíticas (Higgins et al., 2007). Dentro de Pezizomycotina, estos hongos se encuentran entre todos los principales clados no liquenizados. Son comunes entre los Pezizomycetes, Leotiomycetes y Eurotiomycetes, y especialmente entre los muy ricos en endófitos Sordariomycetes y Dothideomycetes (Arnold et al., 2007; Higgins et al., 2007).

Los endófitos de clase 3 son especialmente notables por su alta diversidad dentro de los tejidos, plantas y poblaciones individuales del huésped (Rodríguez et al., 2009).

Se encuentran altamente localizados y restringidos a los tejidos que están por encima del suelo, pero su diversidad es alta, pudiéndose encontrar más de 20 especies registradas a partir de una hoja (Arnold et al., 2003). Pueden colonizar varios tejidos como tallos, hojas, corteza, flores y frutos lo que genera resistencia a enfermedades y, también pueden modificar la sensibilidad al

estrés biótico por la producción de metabolitos secundarios (Sánchez-Fernández et al., 2013).

Se transmiten horizontalmente; además le confieren tolerancia a la planta hospedera frente a un estrés específico del hábitat (pH, temperatura y salinidad) y son capaces de mejorar su crecimiento y la tolerancia al estrés hídrico, así como ante factores no específicos del hábitat (Rodríguez et al., 2009).

Los estudios más recientes de endófitos de clase 3 se han centrado en la caracterización de cepas bioactivas o la enumeración de especies, dejando de lado los posibles roles ecológicos de estos hongos o sus implicaciones evolutivas para las plantas. Ciertamente, es difícil plantear reglas generales dada la aparición de decenas a cientos de hongos endófitos filogenéticamente diversos dentro del follaje de un solo huésped (Rodríguez et al., 2009).

A modo de ejemplo, se puede encontrar esta clase de endófitos en el árbol de cacao (*Theobroma cacao*). En el año 2003 Arnold et al. demostraron que diversos conjuntos de endófitos disminuyen la formación de lesiones y la muerte foliar causada por *Phytophthora* sp. en dicho árbol.

4.1.2.3. Endófitos clase 4

La clase 4 coloniza solo las raíces de la planta produciendo metabolitos secundarios tóxicos para los herbívoros e inhibe el crecimiento de patógenos (Sánchez-Fernández et al., 2013). Se transmiten de manera horizontal y le

confieren beneficios al hospedero, ya que mejoran su crecimiento y su tolerancia a la sequía (Rodríguez et al., 2009).

En general, los endófitos de clase 4 son principalmente hongos ascomicetos que son conidiales o estériles y que forman estructuras melanizadas como hifas inter e intracelulares y microesclerocios en las raíces. Esta clase de endófitos tiene poca especificidad de huésped o hábitat; se han reportado en asociación una gran variedad de plantas, incluyendo plantas no micorrizas, de zonas antárticas, árticas, alpinas, subalpinas y templadas, así como de llanuras costeras y tierras bajas africanas, y algunos ecosistemas tropicales (Jumpponen y Trappe, 1998; Jumpponen, 2001). Se encuentran a menudo en bosques boreales y templados asociados con las raíces finas de árboles y arbustos, especialmente de coníferas (Richard y Fortin, 1974).

Es decir, se encuentran alrededor de todo el mundo, prevalecen en entornos de alto estrés y parecen ser ubicuos en ocurrencia y abundantes en varios ecosistemas. En conjunto, estas observaciones sugieren que los endófitos de clase 4 pueden desempeñar un papel importante en la eco-fisiología de las plantas. Sin embargo, casi un siglo después de su descubrimiento, poco se sabe sobre el papel de estos misteriosos y bastante esquivos simbiontes fúngicos (Rodríguez et al., 2009).

4.2. Relación endófito-hospedero

El primer registro de asociaciones endófito-planta fue el hallazgo de hifas fúngicas y esporas en tejidos fosilizados en tallos y hojas de plantas de hace

más de 460 millones de años. Este hallazgo indica que la coevolución de hongos y plantas podría haber comenzado en un momento en que las plantas aparecieron por primera vez en la tierra (Redecker et al., 2000).

La creciente investigación indica que los hongos endófitos afectan directamente a sus plantas huésped, pudiendo regular la fisiología y el metabolismo de estas, afectando así significativamente los resultados de su crecimiento, desarrollo y resistencia al estrés (Fontana et al., 2021). A su vez, los nutrientes disponibles de los endófitos fúngicos dependen de los factores ambientales internos de su hospedera (Cui et al., 2015). Por lo tanto, los endófitos a veces se consideran los órganos accesorios de la planta (Christian et al., 2016), y sus genes se consideran partes de un genoma extendido debido a su aparente indispensabilidad en entornos naturales (Mendes et al., 2013). Esto se ha convertido en un tema indispensable en la investigación de las plantas. Sin embargo, los mecanismos micromoleculares siguen siendo vagos debido a la complejidad de las interacciones. Tanto los hongos endófitos como sus plantas hospederas contribuyen a establecer la simbiosis estable (Xin Ji et al., 2022).

Los simbioses formados por las interacciones de hongos endófitos y su planta hospedera han evolucionado mucho, incluido el reconocimiento, la selección y el establecimiento de las relaciones relativamente estables y recíprocas entre ambos socios (White et al., 2019).

Los hongos endófitos benéficos ayudan a las plantas en el control de hongos endófitos patógenos debido a su capacidad para promover directa o indirectamente la salud de las plantas (Adeleke et al. 2022). La relación entre dichos hongos y su planta hospedera puede ir desde el mutualismo hasta la patogénesis. En estas relaciones ambos organismos producen metabolitos secundarios potencialmente tóxicos. El hongo endófito produce factores de virulencia, como exoenzimas y metabolitos fitotóxicos, mientras que la planta produce defensas mecánicas y bioquímicas. En consecuencia, para que ambos organismos coexistan se establece entre ellos una relación de antagonismo balanceado, que depende de la virulencia del hongo y de las defensas de la planta, las cuales varían y son influenciadas por los factores ambientales y por la etapa de desarrollo de ambos organismos. Cuando los factores de virulencia del hongo y las defensas de la planta están en equilibrio se establece una relación endofítica y, por el contrario, cuando se presenta la senescencia del hospedero o se encuentra bajo estrés, el balance se torna a favor del hongo y éste se expresa como patógeno, presentándose los síntomas de enfermedad (Sánchez-Fernández et al., 2013).

Se ha observado que los hongos endófitos que habitan en varios compartimentos de plantas promueven ampliamente el crecimiento de las plantas y además pueden contribuir a la protección de su hospedera contra factores bióticos (patógenos y herbívoros) y abióticos (estrés salino, térmico,

presencia de metales, etc.) a través de diferentes mecanismos clasificados como mecanismos directos e indirectos (Adeleke y Babalola 2022).

4.2.1. Mecánismo directo

En el mecanismo directo, los hongos producen metabolitos tóxicos para contrarrestar los del huésped y mediar una respuesta de defensa endógena de la planta al influir en las concentraciones de fitohormonas (Lu Yan et al., 2019). Los endófitos actúan regulando varias hormonas vegetales, como citoquinina, etileno y auxinas, mejoran la disponibilidad de nutrientes del suelo, que incluye la solubilización de fósforo y hierro, la producción de sideróforos y la fijación de nitrógeno (Adeleke y Babalola, 2022). Por medio de enzimas y/o metabolitos secundarios con actividad anti-patógeno, producidos directamente por el hongo endófito.

4.2.2. Mecánismo Indirecto

En el mecanismo indirecto, también conocido como resistencia inducida, los endófitos previenen el daño a las plantas al liberar enzimas, antibióticos, cianuro de hidrógeno y compuestos volátiles que inhiben las actividades de los patógenos e inducen resistencia sistémica (Segaran y Sathiavelu 2019). Consisten en la inducción o incremento de la expresión de mecanismos de defensa químicos o fisiológicos intrínsecos a su planta hospedera. Es decir, las plantas desintoxican los metabolitos constitutivos de defensa y secretan enzimas líticas. (Schulz et al. 2015).

Un ejemplo de mecanismo de defensa indirecto contra los patógenos de la hospedera es la producción de compuestos orgánicos volátiles del hongo endófito *Muscodor yucatanensis*, aislado de bursera simaruba (Burseraceae) (Macías-Rubalcava et al., 2010).

4.2.3. Mecanismo Ecológico

Este mecanismo se lleva a cabo por ocupación del nicho ecológico, hiperparasitismo y predación. Se puede ver ejemplificado por la cepa no patógena de *Fusarium oxysporum*, denominada Fo47, la cual inhibe al patógeno *F. oxysporum* f. sp. *radicislycopersici*, reduciendo los síntomas de la pudrición de la raíz en el tomate (*Solanum lycopersicum*, Solanaceae) (Sánchez-Fernández et al., 2013).

4.2.4. Colonización de la planta hospedera

El reconocimiento entre plantas y endófitos fúngicos está mediado por las señales químicas secretadas (Delaux et al., 2015). Dado lo anterior, es esencial comprender los mecanismos de cómo funcionan estos endófitos dentro de las plantas (Chagas et al. 2018; Etalo et al. 2018).

Cuando un hongo reconoce las señales de reclutamiento de una planta, comienza un proceso de comunicación e interacción. El hongo invade y coloniza la planta a través de una de dos rutas. En la primera ruta, después de adherirse a la superficie de la planta, las hifas o esporas de los hongos pueden invadir los huéspedes utilizando estructuras hifales únicas, incluyendo: apresorios, clavijas de penetración y haustorios intracelulares (Schulz and

Boyle, 2005). Por otro lado, en la segunda ruta los hongos pueden penetrar alternativa y directamente en la pared celular utilizando las enzimas degradativas secretadas y la presión de turgencia (Moy et al., 2002; Suryanarayanan et al., 2012; Favre-Godal et al., 2020).

La invasión fúngica activa las redes de defensa de la planta, lo que provoca la producción o el aumento de las moléculas de señal relacionadas, provoca la apertura o el cierre de algunos canales iónicos, inicia respuestas de señalización, media una serie de vías de señales y la síntesis de sustancias de defensa (Cui et al., 2012; Zhai et al., 2017). Ante esta invasión fúngica, las plantas inician mecanismos de defensa para controlar la producción de sustancias fúngicas virulentas o luchar directamente contra ellas para limitar su patogenicidad. La mayoría de los hongos extraños mueren, pero una pequeña parte de los hongos puede ser capaz de desarrollar estrategias de afrontamiento únicas para debilitar, descomponer o eludir las respuestas de defensa de la planta para hacer frente a sus ataques y daños. Estos hongos finalmente equilibran las plantas entre las defensas y las estrategias de afrontamiento, que forman una simbiosis mutuamente beneficiosa (Xin Ji et al., 2022). Las respuestas de defensa de las plantas pueden implicar diversas señales para activar las vías de señalización fúngica, que regulan la expresión de genes de virulencia y la síntesis de sustancias de virulencia, incluidos los metabolitos secundarios tóxicos y las proteínas y enzimas, para mediar una serie de respuestas fúngicas. A su vez, algunos hongos utilizarán estrategias versátiles para superar las respuestas de defensa tempranas de la planta para

completar la invasión y resistir las respuestas inmunes de la planta (Xin Ji et al., 2022).

Los hongos y las plantas hospederas experimentan una compleja coordinación y adaptación del antagonismo a la simbiosis equilibrada. Inicialmente, los hongos tienen una fuerte virulencia y son reconocidos por el sistema inmune del huésped como patógenos y desencadenan fuertes respuestas inmunes de los huéspedes, luchando entre sí (Kadam et al., 2020). Eventualmente, ambas partes reducen simultáneamente la intensidad de la confrontación a través de las señales simbióticas específicas. Por lo tanto, la defensa de las plantas y la virulencia fúngica se regulan simultáneamente, promoviendo el establecimiento de una relación simbiótica equilibrada (Zipfel y Oldroyd, 2017). Por lo tanto, el crecimiento fúngico se correlaciona positivamente con la compatibilidad del huésped, y hay una adaptación entre dos socios en el crecimiento y el desarrollo (Schulz y Boyle, 2005).

4.2.5. Hipotesis del antagonismo equilibrado

Entre las diversas teorías propuestas sobre la interacción que se produce entre un endófito y su hospedero, la hipótesis del antagonismo equilibrado postula que existe un balance entre las respuestas defensivas de las plantas en respuesta a los endófitos y el efecto tóxico de los endófitos en las plantas. En este mecanismo, los endófitos resisten la defensa del huésped de estar incapacitado por los metabolitos tóxicos producidos por la planta y logran sobrevivir dentro de sus huéspedes sin causar infección visible o síntomas de

enfermedad. De esta manera, las relaciones planta-endófito son asintomáticas siempre y cuando exista un antagonismo equilibrado entre la defensa del huésped y la virulencia fúngica (Lu Yan et al., 2019). Es decir, si tanto la virulencia fúngica como la defensa de la planta están equilibradas, la colonización permanece asintomática; De lo contrario, los endófitos no sobrevivirán o causarán enfermedades en las plantas. (Yan et al., 2018).

4.3. Metabolitos secundarios bioactivos

Las plantas y hongos son una fuente rica en metabolitos secundarios (MS) con importancia y uso múltiple (Strobel y Daisy, 2003). Las posibilidades genéticamente codificadas para la producción de metabolitos secundarios, los estímulos de la producción y las fitotoxinas especiales básicamente determinan las interacciones microscópicas entre hongos y plantas hospedadoras y el estilo de vida patógeno de los hongos (Pusztahelyi et al., 2015). De acuerdo con las estructuras químicas y las vías biosintéticas, los metabolitos secundarios se dividen principalmente en cuatro grupos, que incluyen policétidos, péptidos no ribosómicos, alcaloides y terpenos (Liu y Liu, 2018) . Los metabolitos secundarios son compuestos orgánicos sintetizados por microorganismos, plantas y animales que no están asociados con el crecimiento y desarrollo normal del organismo. Los organismos que producen metabolitos secundarios pueden sobrevivir en su ausencia, lo que hace que no sean esenciales para la supervivencia inmediata. Sin embargo, son esenciales para el metabolismo celular del organismo y dependen de los

metabolitos primarios para la síntesis de enzimas, sustratos y otras moléculas importantes necesarias para la supervivencia a largo plazo del huésped (Roze et al. 2011). Los metabolitos secundarios a menudo se clasifican en diferentes clases y, entre ellos, la mayoría se clasifican en función de su origen biosintético, como alcaloides, esteroides, terpenoides, péptidos, policetonas, flavonoides, quinoles y fenoles (Singh et al., 2022).

Existe un porcentaje de metabolitos secundarios que presentan actividad biológica, estos se conocen como metabolitos secundarios bioactivos, los cuales son productos del metabolismo primario y secundario de diferentes organismos (plantas, animales, hongos, bacterias) (Solecka et al., 2012). La concentración de metabolitos secundarios bioactivos en el huésped depende de la especie vegetal, el entorno local, el tipo de suelo y el microbioma interno (Singh et al., 2022).

Los metabolitos secundarios bioactivos tienen ciertas aplicaciones agrícolas, industriales y médicas (Aswani et al., 2020; Daud et al., 2019). Se cree que los constituyentes fitoquímicos de las plantas están relacionados directa o indirectamente con los microbios endófitos y sus interacciones con las plantas hospedadoras (Qi et al., 2012).

El estudio de los mecanismos subyacentes a la síntesis de metabolitos vegetales mediados por endófitos desempeña un papel importante en la exploración de estos endófitos para la producción comercial de nuevos

metabolitos bioactivos, especialmente los producidos por las plantas (Singh et al., 2022).

4.3.1. Metabolitos secundarios bioactivos aislados desde hongos endófitos

Los microorganismos endófitos tienen un papel crucial en la producción de metabolitos secundarios bioactivos (Pratiwi et al., 2018), debido a que tienen el potencial de producir una clase similar e incluso, en algunos casos, exactamente los mismos metabolitos secundarios que son farmacológicamente activos que sus huéspedes (Venieraki et al. 2017). Además, los hongos endófitos también son capaces de producir una amplia gama de estos metabolitos secundarios bioactivos con funciones vitales, que exhiben valiosas propiedades medicinales y antibióticas (Singh et al., 2022)

Las sustancias producidas por hongos endófitos tienen su origen en diferentes vías biosintéticas; entre ellas: isoprenoides, policétidos y aminoácidos. Estas pertenecen a diversos grupos estructurales como terpenoides, esteroides, xantonas, quinonas, fenoles, isocoumarinas, benzopirranonas, tetralonas, citocalasinas y enniatinas (Schulz et al., 2002). Estas moléculas bioactivas representan un depósito químico para el descubrimiento de nuevos compuestos para su uso en las industrias farmacéutica y agroquímica, como es el caso de los antibióticos, antioxidantes, inmunomoduladores, anticancerígenos y antiparasitarios. (Vielma 2020)

4.3.1.1. Alcaloides

Los alcaloides son un grupo natural de compuestos que se utilizan terapéuticamente como antimicrobianos, antitumorales, antipalúdicos, vasodilatadores, antihiper glucémicos y antiasmáticos (Kishra et al., 2021).

En los últimos años, se han descubierto varios alcaloides a partir de hongos endófitos en plantas, que exhibieron excelentes propiedades biológicas como actividades antimicrobianas, insecticidas, citotóxicas y anticancerígenas (Zhang et al., 2012).

Como ejemplo, en el 2019 Qi et al., mostraron un compuesto alcaloide llamado GKK1032C (Figura 1), el que fue extraído del hongo endófito *Penicillium* sp. CPCC 400817, asociado a la planta de mangle. Este compuesto exhibe actividad antibacteriana contra la bacteria *Staphylococcus aureus*.

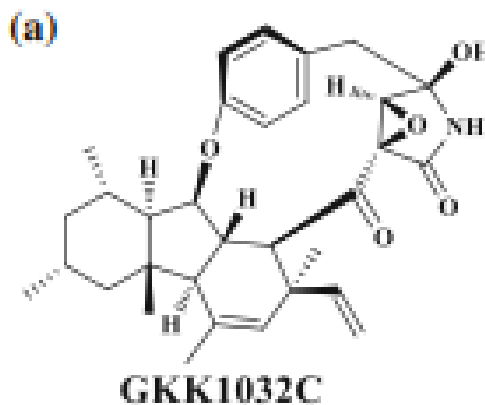


Figura 1. Compuesto Alcaloide GKK1032C. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.2. Ergocromos

Los alcaloides del cornezuelo de centeno (Ergot) son conocidos en todo el mundo como metabolitos tóxicos producidos por los hongos del cornezuelo de centeno, un género de *Claviceps*. Los esclerocios del cornezuelo de centeno contienen pigmentos bifenílicos conocidos como ergocromos. Uno de los miembros del ergocromo es la ergoflavina que tiene una fórmula molecular $C_{30}H_{28}O_{14}$ (Figura 2). La función biológica de la ergoflavina es inhibir el TNF- α y la IL-6 (Hiragun et al., 2005). Del extracto etanólico de *Purpureocillium lilacinum*, asociado a *Rauvolfia macrophylla*, se extrajo un derivado ergocromo de purpureona (Kishra et al., 2021).

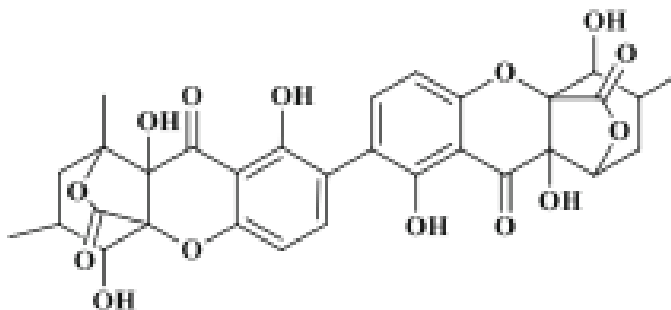


Figura 2. Estructura química de un ergocromo. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.3. Péptidos

La biosíntesis de péptidos se produce de forma ribosómica o no ribosomal. La biosíntesis ribosómica incluye la formación de péptidos maduros que se sintetizan ribosómicamente y mediante las modificaciones

postraduccionales del precursor peptídico (RiPP). La biosíntesis no ribosómica está mediada por péptidos sintetasas no ribosómicos (NRPS). Los NRPS constan de tres dominios funcionales, que son el dominio de adenilación (para reconocer el derivado de aminoácidos mediante el proceso de adenilación), el dominio transportador de peptidil (que ayuda a la unión de la 4'-fosfopanteteína y un tioéster) y el dominio de condensación (ayuda en la formación de enlaces peptídicos) (Bills y Gloer, 2016). Los RiPP se encuentran generalmente en el grupo de hongos Ascomycota. (Kishra et al., 2021)

En el año 2018 Helaly et al. mostraron el compuesto PF1022A (Figura 3) es un compuesto ciclooctadepsipéptido que se aisló de especies de *Rosellinia* asociadas a la planta de té japonesa y mostró actividad antihelmíntica tanto in vitro como in vivo. Su análogo semisintético emodepsida es un fármaco antiparasitario comercializado (Scherkenbeck et al., 2002). Este es el único metabolito de endófitos fúngicos que está disponible comercialmente como fármaco.

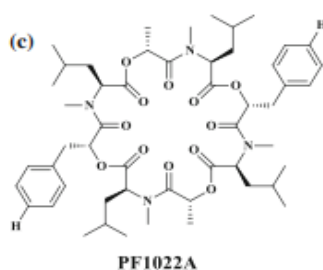


Figura 3. Estructura química péptido PF1022A. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.4. Policétidos

Los policétidos son un grupo de metabolitos bioactivos que son sintetizados por un gran grupo de enzimas multifuncionales que son las policétidos sintasas (PKS) (Bills y Gloer 2016). Algunos de los policétidos, como las giberelinas, se obtienen tanto de plantas como de hongos.

En el 2020 Gao et al. aislaron seis policétidos denominados aplojaveediins A-F de *Aplosporella javeedii* asociados con *Orychophragmus violaceus*. Aplojaveediin A (Figura 4) mostró una actividad antifúngica significativa contra la cepa ATCC24433 de *Candida albicans* y una actividad antibacteriana moderada contra la bacteria patógena *Staphylococcus aureus*.

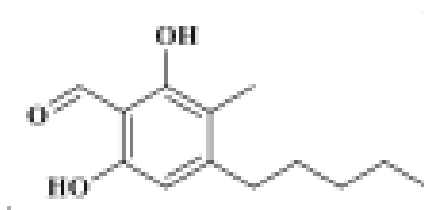


Figura 4. Estructura química policétido Aplojaaveediin A. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.5. Depsidonas

Las depsidonas son policétidos que se han aislado frecuentemente de los líquenes y se han extendido en Ascomycota (Elix et al., 1990). Las depsidonas tienen dos anillos de ácido 2,4-dihidroxibenzoico unidos entre sí por enlaces éster y éter que surgen de la biosíntesis de policétidos. Las depsidonas

exhiben diversas propiedades biológicas como actividad citotóxica, actividad antipalúdica, actividad antioxidante y actividad antiinflamatoria (Ibrahim et al., 2018).

A partir de los extractos de cultivo de *Chaetomium* sp. se aislaron cuatro nuevos compuestos, Mollicellins O-R, y tres compuestos conocidos, Mollicellins G-I. Eef-10 asociado a *Eucalyptus exserta*. Entre los compuestos extraídos, la mollicelina G (Figura 5) mostró actividad citotóxica contra dos líneas celulares cancerosas HepG2 y HeLa con IC₅₀ débil (Kishra et al., 2021).

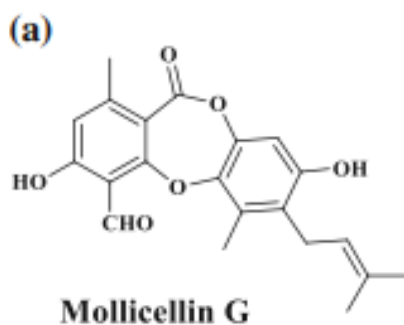


Figura 5. Estructura química depsidona Mollicelline G. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.6. Cromanonas

Las cromanonas son derivados de benzopirano de origen policétido con un grupo ceto sustituido en el anillo de pirano. En el 2020 Yang et al. aislaron tres nuevas cromanonas, fomocromanonas A-C (Figura 6) del cultivo de *Diaporthe* sp., asociado a *Achyranthes bidentata*. Como resultado se obtuvo que las

fomocromanonas A-C inducen la apoptosis de la línea celular tumoral PANC-1 y también inhiben la replicación del VIH-1 (Kishra et al., 2021).

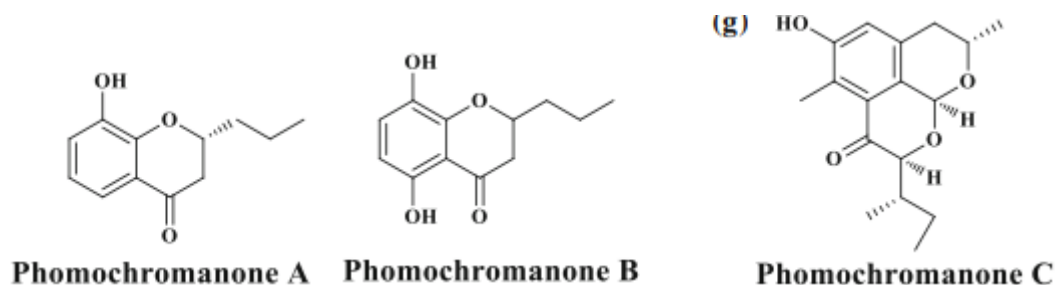


Figura 6. Estructura química fomocromanonas. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.1.7. Quinonas

Se sabe que las quinonas están presentes en varios organismos vivos como plantas, humanos y bacterias. También se sabe que las quinonas y sus estructuras conjugadas se derivan de hongos. Sin embargo, hasta ahora solo se han caracterizado unas pocas vías biosintéticas de biosíntesis de quinona. Un estudio mostró el mecanismo biosintético de síntesis de quinona en especies de *Beauveria* a través de las vías de la policétido sintasa (Feng et al., 2015).

Las quinonas son una clase de compuestos bioactivos que son derivados de compuestos aromáticos como el benceno o el naftaleno. El alterporriol (Figura 7), un compuesto antanoide, mostró actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa L5178Y, con un valor de EC50 de 2,7 µg/mL, que se extrajo del cultivo de arroz de un *Stemphylium globuliferum* endófito asociado a la planta medicinal *Mentha pulegium* (Debbab et al., 2009).

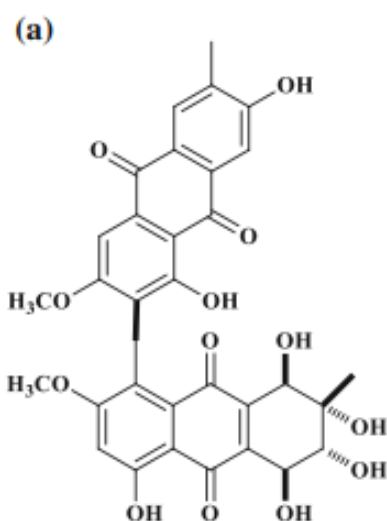


Figura 7. Estructura química quinona Alterporriol. Fuente: Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants (2021).

4.3.2. Metabolitos secundarios bioactivos aislados de hongos endófitos para su uso en agricultura

Hay una gran cantidad de pesticidas químicos, bactericidas y fungicidas en el mercado, sin embargo, algunos de ellos han mostrado efectos negativos en la salud del suelo y las plantas. A pesar de que el control químico de plagas de

insectos y enfermedades de las plantas es eficiente, esta eficiencia viene acompañada por peligros ambientales. Por lo tanto, existe la necesidad de explorar nuevas fuentes de plaguicidas y agentes de control de enfermedades de las plantas con poco o ningún impacto negativo en el ambiente. Un avance importante en esta dirección es el cultivo y uso de endófitos para el control biológico de fitopatógenos. Investigaciones recientes demuestran la gran capacidad que tienen los hongos endófitos para producir compuestos bioactivos, los cuales confieren protección también al ataque de patógenos herbívoros y de microbios. Esto constituye así una nueva vía para la obtención de diversos precursores o moléculas novedosas de utilidad en la agricultura (Sánchez et al., 2013). Además los estudios han documentado la eficacia de los microbios endófitos para producir metabolitos secundarios con actividades insecticidas y de control biológico (Falade et al., 2021).

En el caso de los metabolitos tóxicos producidos por hongos endófitos se encuentran los emitidos por *Epicloë* spp. y *Neotyphodium* spp., los cuales, cuando colonizan pasturas de importancia agronómica, contribuyen en la reducción de poblaciones de insectos asociados, mejorando así la aptitud ecológica de la planta y reduciendo la del insecto (Clay y Schardl, 2002). Uno de los compuestos producidos por el hongo *Epicloë*, la pernamina, actúa como un disuasivo de insectos, por lo tanto, las plantas inoculadas con este hongo cuentan con una protección frente a la herbivoría (Aragón y Beltrán, 2018). Los hongos entomopatógenos más estudiados son *Metarhizium* spp., *Lecanicillium*

spp., *Isaria* spp., *Sporothrix* spp., *Hirsutella* spp., *Aschersonia* spp., *Paecilomyces* spp., *Tolyposcladium* spp., *Nomuraea* spp. y *B. bassiana* (Vega et al., 2009), cada uno de los cuales produce una serie de metabolitos secundarios que presentan amplia variedad de actividades biológicas contra mamíferos, insectos, microorganismos y células vegetales (Rohlfis y Churchill, 2011).

Como ejemplo de endófito con actividad bioinsecticida, tenemos a *Beauveria bassiana*, el cual es considerado uno de los hongos entomopatógenos más empleados para el manejo de poblaciones de insectos plaga. Además, este mismo presenta diferentes funciones en la naturaleza, por ejemplo, cuando se obtiene logra establecer una colonización constante del endófito en la planta, es antagonista de algunos patógenos de plantas, promotor del crecimiento vegetal y puede colonizar la rizosfera de algunas especies. Sin embargo, para alcanzar el potencial biocontrolador del endófito es necesario realizar estudios que permitan conocer sus modos de acción (Jaber & Ownley, 2018).

Estudios recientes han demostrado que aplicaciones foliares con los hongos *B. bassiana* y *Metarhizium brunneum* sobre plantas de alfalfa, tomate y melón conducen a una colonización endófito transitoria de los tejidos de las plantas tratadas. Este endofitismo causa un incremento en las tasas de mortalidad de las larvas del gusano soldado *Spodoptera littoralis* cuando se alimentan directamente de las plantas tratadas con el endófito, comparado con larvas inoculadas directamente con el hongo entomopatógeno (Resquín-Romero et

al., 2016). Al evaluar las mismas cepas de *B. bassiana* y *M. brunneum* y una cepa adicional de este último en hojas de plantas de melón, se observó una mortalidad adicional en ninfas de mosca blanca *Bemisia tabaci*, que varió del 53,4% en individuos tratados directamente con los entomopatógenos a un 96% en ninfas alimentadas con plantas inoculadas con los endófitos (Garrido-Jurado et al., 2017). A pesar de los diferentes ejemplos en los que la aplicación de hongos entomopatógenos endófitos ha resultado en el control de poblaciones de insectos plaga, solo en algunos casos se ha reportado que el efecto sobre los insectos se debió a una micosis directa del entomopatógeno (Aragón y Beltrán, 2018), y en la mayoría de los casos es atribuible a la acción indirecta de productos emitidos por el endófito que afectan el desarrollo o comportamiento del insecto, lo cual es sustentado por la ausencia de esporulación del hongo en los insectos recuperados después de consumir tejido vegetal colonizado por hongos entomopatógenos endófitos (Jaber y Ownley, 2018).

4.3.3. Metabolitos secundarios bioactivos aislados de hongos endófitos para su uso en medicina

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud grave que se ha identificado para todas las clases de antibióticos disponibles (Gold y Moellering, 1996). Las infecciones causadas por bacterias resistentes son más difíciles de tratar y conducen a un alto grado de mortalidad (Sefton, 2002). Durante más de 30 años, los metabolitos producidos a partir de plantas han

sido utilizados por la industria farmacéutica para el descubrimiento de fármacos (Newman y Cragg, 2020). Con el aumento del número de enfermedades y problemas de salud humana, se está llevando a cabo una búsqueda intensiva de nuevas fuentes y metabolitos eficaces (Keshri et al., 2021).

Gracias a diversos estudios e investigaciones se conocen actualmente muchos endófitos que tienen el potencial de sintetizar varios metabolitos bioactivos que pueden usarse directa o indirectamente contra diversas enfermedades como el cáncer, la diabetes, las enfermedades infecciosas, los trastornos inmunológicos y las enfermedades cardiovasculares (Keshri et al., 2021). Hongos endófitos como *Phaeosphaeria avenaria*, *Leptosphaeria* sp., *Fusarium* sp., *Phoma chrysanthemicola*, *Cladosporium* sp., *Cylindrocarpon* sp., *Saussurea involucrata*, *Fusarium solani*, *Cordyceps memorabilis*, *Phomopsis longicolla* y *Dothideomycetes*, presentan actividad antimicrobiana contra bacterias patógenas humanas, tales como *Micrococcus luteus*, *Enterococcus shirae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida tropicalis*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* y *Salmonella typhi* (Lv et al., 2010; Tayung et al., 2011; Erazo et al., 2006).

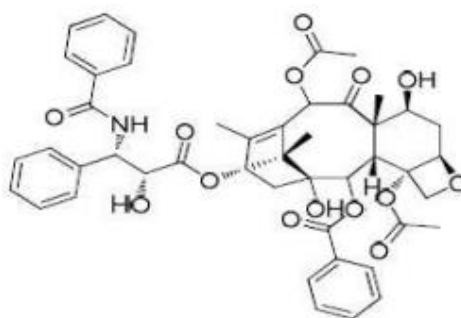
Uno de los metabolitos secundarios bioactivos producidos por endofitos que son utilizados actualmente en medicina es el paclitaxel (Figura 8), más

conocido como taxol, el cuál contiene propiedades anticancerígenas. Este es un compuesto natural diterpénico, el cual se extrajo por primera vez de la corteza de arboles de tejo (Naik 2019). El hongo endófito productor de paclitaxel es *Taxomyces andreanae*, el cual fue descrito por primera vez en 1993 por Stierle et al., destacando el potencial de fermentación y manipulación genética de hongos para producir paclitaxel. Los hongos endófitos pueden ofrecer varias ventajas, incluida la capacidad de crecer rápidamente en medios de cultivo simples, la capacidad de cultivar en grandes fermentadores y la capacidad de producir Taxol fácilmente (Vielma 2020). Cabe mencionar, que la producción de taxol de diferentes géneros de endófitos por fermentación es un método más económico (Page et al., 1999). Este fármaco, se ha encontrado en muchos géneros de hongos endofíticos (*Alternaria*, *Fusarium*, *Monochaetia*, *Pestalotia*, *Pestalotiopsis*, *Pithomyces* y *Taxomyces*) (Strobel et al., 1996).

El descubrimiento del taxol es una de las principales historias de éxito de los productos naturales endófitos. Inicialmente, este compuesto se aisló de una planta medicinal tradicional *Taxus brevifolia* (tejo del Pacífico) (Wani et al., 1971). Este ejemplo apoya la lógica de que las plantas medicinales tradicionales pueden utilizarse como punto de partida para investigar endófitos para su producción de compuestos biológicamente activos. Aproximadamente el 70% de los antiinfecciosos o sus derivados se producen de forma natural. Sin embargo, en lugar de sintetizar estos derivados a través de la química

combinatoria, se ha dilucidado su biosíntesis a nivel genético. Estas síntesis de productos naturales están reguladas en su mayoría por grupos de genes individuales, por lo que se realizan esfuerzos en la dirección de utilizar estos grupos a través de la ingeniería genética para la biosíntesis de estos compuestos naturales y también de sus derivados (Singh et al., 2022).

Recientemente, se han realizado esfuerzos para desarrollar medios alternativos de producción de taxol. La optimización del cultivo de fermentación es una de las estrategias más importantes para aumentar la producción de taxol por hongos endófitos suplementados con varias sustancias, incluidas las fuentes de carbono, las fuentes de nitrógeno, los precursores, el inductor y los inhibidores de la derivación metabólica. Las técnicas de fermentación mejoradas y las diferentes estrategias biotecnológicas, como la clonación de genes, la transformación de genes, las mutaciones, se están utilizando ampliamente en hongos endófitos para aumentar la productividad del taxol (Naik, 2019).



4.4. Antecedentes de hongos endófitos en Chile

4.4.1. Hongos endófitos aislados en Chile desde ecosistemas extremos como la Antártica

La aplicación de hongos endófitos a raíces ha sido reportada como una exitosa estrategia para mantener o mejorar el desempeño ecofisiológico y supervivencia en diferentes especies de arbustos y árboles. En ambientes climáticamente extremos, los endófitos han mostrado proporcionar beneficios en términos de supervivencia y crecimiento a la vegetación que se asocia a ellos. En base a lo anterior, en el año 2014 Fardella et al. Realizaron una investigación acerca de los beneficios de la inoculación con endófitos aislados desde plantas que estaban creciendo en la Antártica en especies nativas de las formaciones xerofíticas: *Flourensia thurifera*, *Senna cumingii* y *Puya berteroniana*.

Los resultados mostrarán que la presencia de hongos endófitos aislados de raíces de plantas antárticas aumentó el porcentaje de supervivencia y mejoró la eficiencia en el uso del agua de especies que habitan zonas áridas. De esta manera, se da a entender que el uso de hongos provenientes de la Antártica sería una herramienta efectiva para programas de reintroducción en zonas con estrés hídrico como la zona norte de Chile. Esto último es de vital importancia ya que precisamente en estas zonas áridas se encuentran las formaciones xerofíticas de alto valor ecológico caracterizadas por su alto endemismo (Squeo et al., 2001). Esta aplicación de endófitos aislados permitió aumentar

significativamente el éxito de supervivencia en dos de las tres especies utilizadas. Por otro lado, la inoculación con endófitos antárticos permitió compensar la disminución en la adición de agua. Alcanzando una supervivencia similar que el tratamiento con el 100% del agua, pero sin endófitos. De esta manera, la aplicación de endófitos permitiría aumentar la supervivencia con el máximo de agua o mantener la misma supervivencia pero con una menor cantidad de agua invertida (Fardella et al., 2014).

Los resultados dejaron en evidencia el efecto positivo de la presencia de endófitos, tanto en la supervivencia como en la inversión hídrica. Por lo tanto, la aplicación de endófitos antárticos puede ser de gran ayuda para la reintroducción ecológica en las zonas áridas y semi-áridas de Chile (Fardella et al., 2014).

4.4.2. Hongos endofitos y su uso en Chile por parte del Instituto de Investigaciones Agropecuarias (INIA)

El Instituto de Investigaciones Agropecuarias (INIA) es la principal institución de investigación, desarrollo e innovación agroalimentaria de Chile. Vinculada al Ministerio de Agricultura, cuenta con presencia nacional y un equipo de trabajo de más de 1.000 personas altamente calificadas. Ejecuta al año un promedio de 400 proyectos en torno a 5 áreas estratégicas: Cambio Climático, Sustentabilidad, Alimentos del Futuro, Tecnologías Emergentes, y Extensión y Formación de Capacidades. Estas iniciativas contribuyen al desarrollo agroalimentario sostenible del país, creando valor y proponiendo soluciones

innovadoras a los agricultores, socios estratégicos y la sociedad, generando una rentabilidad social que varía entre 15% y 25%, por cada peso invertido en cada uno de sus proyectos (INIA, 2023).

4.4.2.1. INIA 2020

Algunos hongos endófitos pueden vivir fuera de la planta como saprófitos, lo que representa una ventaja a la hora de pensar en el desarrollo de productos comerciales para su uso en la agricultura. Además, esta clase de hongos pueden encontrarse de forma natural en las plantas y también pueden ser inoculados de forma artificial mediante pulverizaciones a las hojas y flores, a las raíces a través de suspensiones o aplicaciones al sistema de riego, inyecciones al tallo y a las semillas mediante el peletizado (INIA, 2020).

En el año 2020 INIA publicó la edición n° 113 de la revista Tierra Adentro llamada "Sanidad Vegetal: el aporte de INIA a la protección de las plantas", en la cuál se incluye una investigación que propone a los hongos endofitos como una alternativa de protección vegetal.

El Banco de Recursos Genéticos Microbianos (BRGM) de INIA en Chillán, cuenta con una colección de más de 1.300 cepas nativas de hongos de los géneros *Beauveria* y *Metarhizium*, de las cuales 140 cepas han sido evaluadas en su capacidad de colonizar endófitamente distintas especies cultivadas. Estos estudios de colonización se han realizado en un importante número de especies, destacando hortalizas como tomate, pepino, pimiento, ají, repollo, coliflor, brócoli y lechuga; frutales como cerezo, avellano y vides; frutales

menores como frambuesa y arándanos; cereales como trigo y maíz; leguminosas de grano como soya y poroto; además de especies forestales como pino y eucaliptus. Desde el punto de vista de sus aplicaciones en la agricultura, varios investigadores sugieren que estos endófitos podrían tener la capacidad de controlar, simultáneamente, plagas y enfermedades (INIA).

INIA Quilamapu realizó evaluaciones de la acción antifúngica de cinco cepas nativas pertenecientes al BRGM, para determinar el potencial de *Beauveria bassiana*, el cual es la especie con más reportes como endófito antagonista de enfermedades de plantas, en el control de *Botrytis cinerea* (agente causal de la enfermedad conocida como pudrición gris) en tomate y ají. La protección de este endófito frente al ataque de patógenos se produce por mecanismos directos como la competencia, el parasitismo y la antibiosis (producción de metabolitos primarios, secundarios, enzimas o compuestos volátiles) e indirectos como la inducción de resistencias.

A nivel de laboratorio se realizó el enfrentamiento del endófito frente al patógeno y se observó que todas las cepas evaluadas presentaron cierto nivel de inhibición del crecimiento del patógeno, el que fluctuó entre 30 y 39%. Dentro de los mecanismos utilizados por el endófito para inhibir el crecimiento de *Botrytis*, destacó la antibiosis y/o competencia. Al realizar observaciones de la zona de avance en el microscopio, no se detectó micoparasitismo, lo que sugiere que las cepas evaluadas no tienen capacidad de parasitar hifas de *Botrytis cinerea*.

El efecto antifúngico también se evaluó a nivel de planta, con aplicaciones del endófito a la raíz. A los diez días se inoculó el patógeno en las hojas y, posteriormente, se midió el Porcentaje de la Superficie Afectada por el Patógeno (PSAP). En el caso del ají, el PSAP fue significativamente menor en plantas que fueron tratadas con endófitos, en comparación con plantas inoculadas con el patógeno (40%). Los porcentajes en plantas con endófitos se movieron en el rango de 1,6 a 5%, siendo mayor en el caso de la cepa identificada como RGM-644. Cabe destacar que las hojas de las plantas inoculadas con el patógeno en la primera semana, comenzaron a presentar síntomas de la enfermedad, mientras que en las plantas con endófitos recién se pudieron observar algunos síntomas después de la segunda semana (INIA, 2020).

En el caso del tomate, las hojas de plantas inoculadas con *Botrytis* mostraron altos porcentajes de la enfermedad (39%), en comparación con las plantas que tenían endófitos (2-12%). Este porcentaje resultó ser muy similar al obtenido en ají, ya que en el caso de las plantas con endófitos se alcanzó entre un 2 y 16% de superficie de las hojas afectadas con la enfermedad. Los resultados de este estudio proporcionaron evidencia del potencial que presentan cepas endófitas nativas de *Beauveria bassiana* para el control de enfermedades (INIA, 2020).

INIA Quilamapu también ha realizado estudios de la acción de estos endófitos en el control de plagas. Dentro de los mecanismos que usan los endófitos para

disminuir el daño ocasionado por insectos, destacan: parasitismo, antagonismo, resistencia sistémica y la acción tritrófica, esta última asociada a la atracción de enemigos naturales como parasitoides. En la producción de tomate en Chile, el control de mosquita blanca de los invernaderos (*Trialeurodes vaporariorum*) demanda una cantidad importante de insecticidas químicos. Como alternativa de control biológico para este insecto se evaluó el efecto de cepas nativas de *Beauveria bassiana* endófitas en el número de huevos y ninfas en hojas de tomate. Se realizaron inoculaciones del endófito al sustrato y, posteriormente, las plantas fueron expuestas a poblaciones de adultos de mosquita blanca. A 45 días de la inoculación, el endófito cepa RGM-557 redujo en un 66% el número de huevos por cm² de foliolo en comparación al testigo tratado con agua, y en un 32% en comparación con el insecticida químico. Por otro lado, esta misma cepa también logró reducir el número de ninfas por cm² de foliolo en un 65% con respecto al testigo tratado con agua, y en un 56% con respecto a las plantas tratadas con insecticida químico (INIA, 2020).

Finalmente, estos hongos fueron evaluados por INIA Quilamapu a nivel de campo para el control de *Botrytis* y mosquita blanca. Las evaluaciones se realizaron durante las temporadas 2018-2019 y 2019-2020 con agricultores de la región del Maule, que normalmente emplean grandes cantidades de productos químicos para sus manejos sanitarios. Los endófitos fueron validados con estos productores a nivel de invernadero y al aire libre en

cultivos de tomate, pepino y lechuga, alcanzando producciones 100% libre de plaguicidas químicos y con rendimientos, en algunos casos, superiores en un 5% a los obtenidos con el sistema convencional (INIA, 2020).

4.4.2.2. INIA 2023

El Instituto de investigaciones agropecuarias constantemente se preocupa de realizar capacitaciones e informar a productores agricultores acerca de estrategias o métodos que puedan ayudar a mejorar la eficiencia de sus cultivos y de paso generar un menor impacto en el medio ambiente. El pasado viernes 24 de noviembre del presente año INIA Quilamapu realizó en la comuna de El Carmen, en la precordillera de Ñuble, la actividad que se conoce como “Día de Campo”, la que llevaba por nombre “Nuevas estrategias para el manejo sostenible de plagas de cabritos en avellano europeo”, está destinada a productores/as y asesores/as de esta especie frutal que buscan una alternativa eficaz de control de este insecto, que por sus hábitos de desarrollo bajo el suelo, resulta muy difícil de detectar (INIA 2023). En dicha actividad se expusieron los primeros resultados de ensayos de aplicaciones de hongos endófitos, para contrarrestar la acción de una plaga que genera millonarias pérdidas en los huertos comerciales de avellano europeo, en su gran mayoría a la exportación.

Esta actividad fue realizada con la finalidad de entregar una nueva herramienta para hacer frente, de manera limpia y sin uso de agroquímicos, a la plaga del cabrito, insecto que genera severos daños en huertos de avellano europeo,

entre otras especies frutales, y que a la fecha no tienen un control eficaz. El cabrito es originario de Chile y Argentina y genera grandes daños en árboles frutales, especialmente en la raíz durante su estado larvario. En su estado adulto muerde la corteza de ramillas, brotes tiernos y amentos (flor masculina), afectando la producción (INIA 2023). INIA Quilamapu destacó que el día de campo, se realizó como una de las actividades previstas por el proyecto “Biocontrol en avellano europeo con endófitos”, iniciativa financiada por el Fondo de Innovación para la Competitividad del Gobierno Regional de Ñuble.

Es importante contar con herramientas de biocontrol, es decir, sin uso de agroquímicos, que sean eficientes. El agronomo Daniel Ortiz, perteneciente al equipo de INIA Quilampau, explicó que el control químico solo resulta efectivo para el control de los insectos adultos, que están principalmente en la parte aérea de las plantas, lo que obliga a hacer varias aplicaciones durante la primavera-verano, con el consiguiente efecto contaminante en el medio ambiente. En este sentido, sostuvo que la presencia de nuevas estrategias, como la de los hongos endófitos, han tenido una muy buena recepción entre agricultores/as, ya que representan una nueva opción limpia que podría disminuir las pérdidas en la producción de los huertos.

Los hongos endófitos, que se aplican como formulados de la línea Endomix de INIA, actúan como bioestimulantes de plantas, debido a sus propiedades promotoras de crecimiento y de mitigación del estrés causado por la acción de plagas y del cambio climático, además de sus características de biocontrol. Al

respecto, la investigadora de INIA Quilamapu, Lorena Barra, señaló que los hongos endófitos, al ingresar a la planta y colonizarla, produce sustancias que no resultan atractivos para la alimentación de las larvas. Explicó que se produce una suerte de efecto anti-alimentario, debido a la presencia de metabolitos secundarios que no son del gusto de la plaga. “Los hongos endófitos pueden actuar con distintas estrategias en el control de larvas de suelo, ya sea parasitando directamente al insecto (los endófitos seleccionadas por INIA son además entomopatógenos) o a través de mecanismos indirectos como la actividad fagodisuasiva, la activación de genes de resistencia -donde la planta se defiende por señales entregadas por el hongo endófitos al percibir al insecto- y la interacción tritrófica en donde el endófito atrae a depredadores y/o parasitoides del insecto” (INIA 2023).

4.4.3. Hongos endófitos de gimnospermas nativas chilenas

En Chile, las gimnospermas nativas comprenden cuatro familias, incluyendo ocho géneros y nueve especies. La distribución de la mayoría de las especies está restringida a la parte sur de Chile y la vertiente oriental de los Andes de Argentina e incluyen especies longevas como *Fitzroya cupressoides* y *Araucaria araucana*. El estado de conservación de la mayoría de las gimnospermas es problemático. Por ejemplo, *Araucaria araucana*, *Austrocedrus chilensis*, *Fitzroya cupressoides* y *Pilgerodendron uviforme* se consideran vulnerables, mientras que *Prumnopitys andina* se considera rara (Benoit 1989). En el año 2009 Hormazabal y Piontelli evaluaron la actividad

frente a hongos y bacterias patógenas de los extractos de acetato de etilo obtenidos de las comunidades endófitas de ocho especies de gimnospermas: *Araucaria araucana*, *Austrocedrus chilensis*, *Fitzroya cupressoides*, *Pilgerodendron uviferum*, *P. nubigena*, *P. saligna*, *Prumnopitys andina* y *Saxegothaea conspicua*.

Se aislaron 38 hongos endófitos de ocho gimnospermas chilenas. Los aislados se caracterizaron y agruparon de acuerdo con las características del cultivo, el crecimiento de la colonia y la morfología de los conidios. Se identificaron trece aislamientos: *Acremonium bacillisporum*, *A. bactrocephalum*, *A. strictum*, *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Chaetomium funicola*, *Cladosporium tenuissimum*, *Curvularia protuberata*, *C. tritici*, *Microsphaeropsis olivacea*, *Penicillium chrysogenum*, *P. janczewskii* y *Triblidiopycnis pinastri*. *Malbranchea* y *Stegonosporium* fueron identificados a nivel de género. Catorce aislamientos, considerados micelios estériles, no fructificaron en el medio de cultivo. Se examinaron extractos crudos de cultivos líquidos de endófitos para determinar su actividad antibacteriana y antifúngica contra bacterias y hongos fitopatógenos mediante difusión en agar. La actividad antifúngica contra hongos patógenos se determinó mediante ensayos de microdilución. Los extractos de *Acremonium bactrocephalum*, *Microsphaeropsis olivacea* y el aislado E-3 inhibieron el crecimiento de organismos patógenos seleccionados (Hormazabal y Piontelli, 2009).

Todas las especies identificadas como endófitas en esta investigación han sido descritas en algún momento como epífitas o saprófitas. Por lo tanto, los hongos epífitos deben penetrar en la planta huésped en algún momento sin causar daños aparentes, debido a que todos los aislados se obtuvieron de plantas que no mostraron ningún daño visible. Se genera una relación simbiótica entre los dos organismos, con los hongos transformándose en endófitos. Además, los hongos que no causan ningún daño aparente a la planta pueden cambiar su comportamiento a saprófito en algunas condiciones extremas. Los resultados de esta investigación dejaron en evidencia la amplia diversidad fúngica obtenida de un grupo de especies vegetales que han sido relativamente inexploradas como hospederos fúngicos. El potencial sustancial de estas especies, combinado con la aparente especificidad del huésped exhibida por algunos de los aislados, hace que las plantas sean candidatas adecuadas en la búsqueda de nuevos metabolitos (Hormazabal y Piontelli, 2009)

4.4.4. Hongos endófitos con actividad antifúngica aislados desde plantas chilenas

En los últimos años, la atención se ha centrado en el desarrollo de nuevas estrategias basadas en compuestos químicos obtenidos a partir de microorganismos para el control de *Botrytis cinerea*, uno de los fitopatógenos más importantes en la agricultura a nivel mundial. Se ha demostrado que los compuestos producidos por hongos endófitos tienen actividad antifúngica

contra este patógeno y pueden usarse como alternativa a los fungicidas sintéticos. En Las principales ventajas de estos compuestos son que duran poco tiempo en el medio ambiente y tienen un mecanismo de acción variado que evita el desarrollo de cepas resistentes del fitopatógeno (Castro et al., 2022).

En cuanto a hongos endófitos con actividad antifúngica aislados de plantas chilenas, se han publicado pocos trabajos. Se analizaron ocho especies de gimnospermas del sur de Chile, *Araucaria araucana*, *Austrocedrus chilensis*, *Fitzroya cupressoides*, *Pilgerodendron uviferum*, *Podocarpus nubigena*, *Podocarpus saligna*, *Prumnopitys andina* y *Saxegothaea conspicua* y se aislaron treinta y ocho hongos endófitos, algunos de ellos productores de compuestos antifúngicos (Hormazabal y Piontelli, 2009). Asimismo, se ha descrito que hongos endófitos foliares aislados del árbol chileno *Embothrium coccineum* presentan baja actividad antifúngica contra *B. cinerea* y, más recientemente, hongos endófitos de la planta endémica *Echinopsis chiloensis* con actividad antifúngica contra *B. cinerea* han sido descritos por Vidal et al. (Castro et al., 2022)

Se han considerado diferentes criterios para encontrar hongos endófitos con actividad antifúngica. Por ejemplo, las plantas perennes de origen endémico que habitan ambientes con gran biodiversidad aumentan la probabilidad de encontrar diversos hongos endófitos (Strobel y Daisy 2003). La Precordillera Central Andina de Chile tiene un clima mediterráneo con una heterogeneidad

geográfica y climática muy alta (Ovalle et al., 2006). Estas condiciones ecológicas han permitido el desarrollo de una amplia gama de especies de plantas endémicas y nativas. La investigación de hongos endófitos de estas plantas está escasamente desarrollada; esto ofrece una oportunidad para encontrar hongos endófitos o sus metabolitos con potencial biotecnológico (Castro et al., 2022).

En el año 2022 Castro et al. Realizarón una investigación con el objetivo de encontrar nuevos hongos endófitos aislados desde *E. chiloensis* y *Baccharis linearis*, que crecen en la Precordillera Central Andina de Chile, que presenten actividad antifúngica contra *B. cinerea*. Dada la gran diversidad de sistemas ecológicos presentes en esa zona, se esperaba que estas plantas contengan diversos hongos endófitos con metabolitos secundarios bioactivos que inhiben el crecimiento de *B. cinerea*.

Echinopsis chiloensis es el cactus más prominente de la zona central de Chile y puede vivir en climas mediterráneos, pluviales-estacionales y xérico-oceánicos (Walter 2010). Por otro lado, *Baccharis linearis* es un arbusto dioico, de tamaño pequeño a mediano, que vive en tierras secas y se encuentra en la Cordillera de la Costa y los Andes en Chile Central y en la Patagonia argentina (Castro et al., 2022). Se lograron aislar dos hongos endófitos, *Epicoccum* sp. y *Pleosporales* sp., con actividad antifúngica contra *B. cinerea* de las raíces de plantas que crecen en la Precordillera Central chilena. Este es el primer reporte de *Epicoccum* sp. aislado de *E. chiloensis* y de un hongo endófito del orden

Pleosporales aislado de *B. linearis*. Además, posiblemente se encontraron alcaloides y compuestos fenólicos en el extracto de *Epicoccum* sp., y los terpenos y sus compuestos derivados como las saponinas del hongo *Pleosporales* sp., podrían ser responsables de la actividad antifúngica contra *B. cinerea*, un estudio más profundo de estos compuestos y sus efectos puede ser una nueva alternativa para el biocontrol de fitopatógenos. (Castro et al., 2022).

5. CONCLUSIONES

Los microorganismos endófitos son capaces de producir muchas enzimas, por lo que pueden ser utilizados como biocatalizadores en la transformación química de productos naturales y fármacos debido a su capacidad para alterar estructuras químicas con un alto grado de estereoespecificidad y para producir enzimas novedosas que facilitan la producción de compuestos de interés. Hoy en día, el gran interés de los investigadores se centra en la aplicación de técnicas modernas y la producción a gran escala de los metabolitos bioactivos. Las técnicas modernas y las intervenciones biotecnológicas avanzadas ofrecen enormes perspectivas para la exploración y caracterización de nuevos compuestos bioactivos derivados de endófitos fúngicos. Estos microorganismos influyen/afectan de manera directa en el correcto desarrollo de su hospedera. A su vez, la planta hospedera influye de manera directa en el desarrollo de los endófitos que habitan dentro de sus tejidos, por lo que el estudio de la relación endófito-hospedera es de suma importancia para la producción de metabolitos secundarios que sean biológicamente activos. Actualmente la mayoría de estudios que se han realizado se basan en la producción de hongos endófitos por parte de ciertas especies de plantas, no en la relación ecológica de estos microorganismos con su hospedera y su influencia en la producción de metabolitos secundarios bioactivos.

Los hongos endófitos, son microorganismos que residen en las plantas que desempeñan un papel crucial en la salud vegetal y presentan un potencial

significativo en la agricultura y la medicina. Aunque la investigación en esta área es limitada, debido a que se les considera microorganismos relativamente nuevos, estos hongos ofrecen una amplia gama de compuestos bioactivos con aplicaciones variadas, desde agentes de biocontrol hasta compuestos farmacéuticos como antibióticos, antioxidantes y anticancerígenos. La interacción de los hongos endófitos con la planta hospedera y entre sí es muy versátil, por lo que pequeñas variaciones en las condiciones del medio ambiente en que se presenta la interacción o en las condiciones y parámetros del cultivo in vitro en que se multiplican los endófitos pueden causar variación en la respuesta de la planta hospedera y en los diferentes metabolitos secundarios que se producen durante la interacción. Por lo tanto, los estudios que propongan la descripción de las diferentes rutas de comunicación afectadas entre la planta colonizada endofíticamente y su entorno, utilizando para esto las herramientas disponibles y emergentes, permitirán entender el rol de estos microorganismos en el manejo de poblaciones de plagas y el desarrollo de enfermedades en cultivos de importancia comercial. Así mismo, permitirían el desarrollo y la producción industrial de agentes de control biológico para el manejo de problemas fitosanitarios en campo y también de otros metabolitos secundarios, desentrañando así el potencial completo de los endófitos

Existen desafíos en la producción y comercialización de hongos endófitos, dado que el desarrollo de estos productos y su estabilidad en el tiempo

requieren de un proceso de investigación bastante largo y, en algunos casos este puede llegar a ser costoso. Pese a lo anterior, el potencial a largo plazo de los hongos endófitos sigue proponiendo a estos microorganismos como una alternativa viable para el control de patógenos y su utilidad en medicina, siendo prometedora en ámbitos de medio ambiente, economía y eficiencia del uso de recursos usados para su producción.

El potencial de los hongos endófitos en el control de plagas y enfermedades agrícolas y la obtención de moléculas de interés en la industria farmacéutica, depende de estudios de campo y técnicas precisas para su identificación y producción a gran escala. Para esto se requiere continuar con el aislamiento de endófitos y el estudio de la interacción ecológica entre la planta hospedera, el hongo endófito, los insectos plaga, los insectos benéficos y los hongos patógenos en diferentes modelos de importancia científica y económica que permitan incrementar la confianza en la aplicación de estas técnicas de manejo de plagas y enfermedades en la agricultura. De esta manera se podrán identificar los potenciales efectos adversos de la aplicación de esta estrategia en diferentes sistemas de producción. Mediante la implementación de hongos endófitos se pueden obtener beneficios en el desarrollo de las plantas, lo cual permitiría un potencial uso de estos microorganismos con propósitos de nutrición vegetal, inducción de resistencia y tolerancia a estreses bióticos y abióticos. Esto, potencialmente, proporcionaría beneficios adicionales al ser incluidos en las etapas tempranas de desarrollo de un cultivo, como la

inducción del crecimiento de las plantas y mejorar la adaptación de estas en condiciones de campo. El desafío es contribuir al desarrollo del máximo potencial de los microorganismos endófitos mediante investigaciones multidisciplinarias que permitan afrontar diferentes problemas aún no resueltos respecto a las interacciones presentadas bajo condiciones de campo y poder construir herramientas efectivas en el manejo integrado de los diferentes insectos plaga y las enfermedades que afectan a las plantas.

La gran biodiversidad de especies de flora en Chile es un tesoro biológico que ofrece un potencial inmenso para la investigación y el descubrimiento de hongos endófitos con propiedades beneficiosas. Esta riqueza botánica diversa, única en climas y ecosistemas, sugiere una gran variedad de interacciones simbióticas aún por explorar entre las plantas chilenas y los hongos endófitos. Nuestro país alberga una amplia gama de especies vegetales que podrían albergar, a su vez, una amplia gama de hongos endófitos capaces de producir metabolitos bioactivos útiles en medicina, agricultura y otras industrias. Este rico patrimonio natural plantea una oportunidad significativa para profundizar en la investigación de estos microorganismos y su relación con la flora local.

El estudio y la comprensión de los hongos endófitos en la diversa flora chilena no solo podrían revelar nuevos compuestos bioactivos valiosos, sino que también ofrecerían soluciones innovadoras y sostenibles para mejorar la agricultura, el control de plagas, así como la búsqueda de tratamientos

médicos efectivos. A pesar de lo anterior, aún son pocos los estudios en nuestro país acerca de lo que a hongos endofitos y su utilidad respecta. La mayoría de los estudios realizados se enfocan en la investigación de especies de endofitos ya existentes, con usos ya conocidos anteriormente. Es necesario comenzar a explorar nuevas especies de plantas que sean capaces de desarrollar hongos endófitos que produzcan sustancias bioactivas que sean de interés comercial. La amplia biodiversidad de especies de flora en Chile representa un motivo imperioso para impulsar y fomentar la investigación sobre hongos endófitos en el país, reconociendo su potencial para abrir nuevas oportunidades científicas, económicas y terapéuticas que podrían beneficiar tanto a nivel nacional como global.

Los hongos endófitos representan una fascinante categoría de microorganismos que residen dentro de los tejidos vegetales, desempeñando roles fundamentales en la promoción de la salud de las plantas y, por ende, en la mejora de la agricultura. Su presencia y diversidad han abierto un vasto horizonte de posibilidades en la industria agrícola al ofrecer soluciones sostenibles para mejorar el rendimiento de los cultivos, aumentar la resistencia a enfermedades y mejorar la calidad del suelo. Asimismo, su potencial en la medicina es incuestionable. Estos hongos han emergido como fuentes valiosas de compuestos bioactivos con propiedades farmacológicas, contribuyendo significativamente al desarrollo de nuevos fármacos y terapias. Dado esto, cada año se hace más necesario el desarrollo de tecnologías y

estrategias de control sostenibles como métodos ambientales, que ayuden a la conservación de especies y a estudiar aquellas plantas que, a nivel mundial, se encuentran en peligro de extinción. La idea ya no solo se enfoca en mantener la riqueza cultural de una zona o país o proteger la pérdida de organismos, si no, consiste en asegurar una fuente de material genético que posiblemente será de utilidad para distintos ámbitos en un futuro. El estudio de los hongos endófitos no solo enriquece nuestro entendimiento de la simbiosis endófito-hospedero, sino que también ofrece una perspectiva prometedora para abordar desafíos tanto en la agricultura como en la medicina, destacando su potencial como fuente de soluciones sostenibles y terapéuticas innovadoras en beneficio de la sociedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abello, J.F. y S. Kelemu. 2006. Hongos endófitos: Ventajas adaptativas que habitan en el interior de las plantas. *Corpoica Cienc. Tecnol. Agropec.* 7(2): 55-57.
- Adeleke, B. S., and Babalola, O. O. 2022. Meta-omics of endophytic microbes in agricultural biotechnology. *Biocatal Agric Biotechnol* 42:102332.
- Adeleke, B. S., Ayilara, M. S., Akinola, S. A. and Babalola, O. O. 2022. Biocontrol mechanisms of endophytic fungi. *Egyptian journal of biological pest control.* 32:46.
- Aragón, S., y Beltrán-Acosta, C. 2018. Los hongos endófitos en el control biológico de fitopatógenos e insectos plaga. *Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (agrosavia)*. Capítulo, 19, 850-877. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12324/34157>.
- Arnold, A. E., Mejía, L. C., Kylló, D., Rojas, E. I., Maynard, Z., Robbins, N. and Herre, E. A. 2003. Fungal endophytes limit pathogen damage in a tropical tree. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 100: 15649–15654.
- Arnold, A. E., Henk, D. A., Eells, R. A., Lutzoni, F. and Vilgalys, R. 2007. Diversity and phylogenetic affinities of foliar fungal endophytes in loblolly pine inferred by culturing and environmental pcr. *Mycologia* 99: 185–206.

- Aswani R., Jishma P. and Radhakrishnan E. K. 2020. Endophytic bacteria from the medicinal plants and their potential applications. In: Kumar A, Singh V. K. (eds). *Microbial endophytes: prospects for sustainable agriculture*. Woodhead Publishing. pp 15–36.
- Bacon C. W. and White, J. F. J. 2000. Physiological adaptations in the evolution of endophytism in the Clavicipitaceae. In: Bacon, C. W., White, J. F. J., eds. *Microbial endophytes*. New York, NY, USA: Marcel Dekker Inc., 237–263.
- Barengo, N., Sieber, T. N. and Holdenrieder, O. 2000. Diversity of endophytic mycobiota in leaves and twigs of pubescent birch (*Betula pubescens*). *Sydowia* 52: 305–320.
- Bills, G. F. and Gloer, J. B. 2016. Biologically active secondary metabolites from the fungi. *Microbiol Spectr.* 4(6):1087–1119
- Cano, M. A. 2011. Interacción de microorganismos benéficos en plantas: Micorrizas, *Trichoderma* spp. y *Pseudomonas* spp. Una Revisión. *Interacción microorganismos benéficos, Artículo Técnico*. 16-31
- Carroll, G. C., and Carroll, F. E. 1978. Studies on the incidence of coniferous needle endophytes in the pacific northwest, USA. *Canadian Journal of Botany* 56: 3034–3043.
- Castro, P., Parada, R., Corrial, C., Mendoza, L., and Cotoras, M. 2022. Endophytic Fungi Isolated from *Baccharis linearis* and *Echinopsis chiloensis* with

Antifungal Activity against *Botrytis cinerea*. *Journal of Fungi*, 8(2), Article 197. <https://doi.org/10.3390/jof8020197>

Cui, J.L., Fu, S.B., Gao, F. and Wang, M.L. 2012. Signal mechanism of secondary metabolites accumulation in plants induced by fungus and its application in medicinal plants. *Chin. Trad. Herb. Drugs*. 43, 1647–1651.

Cui, J.L., Guo, T.T., Ren, Z.X., Zhang, N.S. and Wang, M.L. 2015. Diversity and antioxidant activity of culturable endophytic fungi from alpine plants of *Rhodiola crenulata*, *R. angusta*, and *R. sachalinensis*. *PLoS One* 10 (3), e0118204.

Chagas, F.O., Pessotti, R.C., Caraballo-Rodríguez, A.M. and Pupo, M.T. 2018. Chemical signaling involved in plant-microbe interactions. *Chem. Soc. Rev.* 47 (5), 1652–1704.

Christian, N., Sullivan, C., Visser, N.D. and Clay, K. 2016. Plant host and geographic location drive endophyte community composition in the face of perturbation. *Microb. Ecol.* 72 (3), 621–632.

Clay, K. and Schardl, C. L. 2002. Evolutionary origins and ecological consequences of endophyte symbiosis with grasses. *American Naturalist* 160: S99–S127

Daud N. S., Rosli M. A., Azam Z. M., Othman N. Z. and Sarmidi M. R. 2019. *Paenibacilluspolymyxa* bioactive compounds for agricultural and biotechnological applications. *Biocatal Agric Biotechnol.* 18:101092.

- Davis, E. C., Franklin, J. B., Shaw, A. J. and Vilgalys, R. 2003. Endophytic Xylaria (Xylariaceae) among liverworts and angiosperms: phylogenetics, distribution, and symbiosis. *American Journal of Botany* 90: 1661–1667.
- Davis, E. C. and Shaw, A. J. 2008. Biogeographic and phylogenetic patterns in diversity of liverwort-associated endophytes. *American Journal of Botany* 95: 914–924.
- Debbab, A., Aly, A. H., Edrada-Ebel, R., Wray, V., Müller, W. E., Totzke, F., Zirrgiebel, U., Schachtele, C., Kubbutat, M. H. and Lin, W. H. 2009. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum* isolated from *Mentha pulegium*. *J Nat Prod.* 72(4): 626–631.
- Delaux, P.M., Radhakrishnan, G.V., Jayaraman, D., Cheema, J., Malbreil, M., Volkening, J.D., Sekimoto, H., Nishiyama, T., Melkonian, M., Pokorny, L., Rothfels, C.J., Sederoff, H.W., Stevenson, D.W., Surek, B., Zhang, Y., Sussman, M.R., Dunand, C., Morris, R.J., Roux, C., Wong, G.K., Oldroyd, G.E. and Ané, J.M. 2015. Algal ancestor of land plants was preadapted for symbiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112 (43), 13390–13395.
- Dhanya, N. Nair and S. Padmavathy. 2014. Impact of Endophytic Microorganisms on Plants, Environment and Humans. *The Scientific World Journal.* vol. 2014. Article ID 250693. 11 pages. 2014. Recuperado de <https://doi.org/10.1155/2014/250693>

- Elix, J., Jenkins, G. and Venables, D. 1990. New chlorine-containing Depsidones from lichens. *Austr J Chem.* 43(1):197–201.
- Erazo, S., Negrete, R., Zaldíva, M., Backhouse, N., Belmonte, E., Rojas, O. and Delporte, C. 2006. Active metabolites and biological from *Malesherbia auristipulata*. Santiago: Universidad de Chile.
- Etalo, D., Jeon, J. S. and Raaijmakers, J. M. 2018. Modulation of plant chemistry by beneficial root microbiota. *Nat Prod Rep* 35(5):398–409.
- Faeth, S. H., Gardner, D. R., Hayes, C. J., Jani, A., Wittlinger, S. K. and Jones, T. A. 2006. Temporal and spatial variation in alkaloid levels in *Achnatherum robustum*, a native grass infected with the endophyte *Neotyphodium*. *Journal of Chemical Ecology* 32: 307–324.
- Falade, A. O., Adewole, K. E. and Ekundayo, T. C. 2021. Aptitude of endophytic microbes for production of novel biocontrol agents and industrial enzymes towards agro-industrial sustainability. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1), Article 61. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00146-3>
- Fardella, C., Oses, R., Torres-Díaz, C., y Molina-Montenegro, M. A. 2014. Hongos endófitos antárticos como herramienta para la reintroducción de especies nativas en zonas áridas. *Bosque (Valdivia)*, 35(2), 235-239. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92002014000200011>

- Favre-Godal, Q., Gourguillon, L., Lordel-Madeleine, S., Gindro, K. and Choisy, P. 2020. Orchids and their mycorrhizal fungi: an insufficiently explored relationship. *Mycorrhiza* 30 (1), 5–22.
- Feng, P., Shang, Y., Cen, K. and Wang, C. 2015. Fungal biosynthesis of the bibenzoquinone oosporein to evade insect immunity. *Proc Natl Acad Sci*. 112:11365–11370
- Fisher, P. J., Graf, F., Petrini, L. E., Sutton, B. C. and Wookey, P. A. 1995. Fungal endophytes of *Dryas octopetala* from a high arctic semidesert and from the Swiss alps. *Mycologia* 87: 319–323.
- Fontana, D.C., de Paula, S., Torres, A.G., de Souza, V.H.M., Pascholati, S.F., Schmidt, D. and Dourado Neto, D. 2021. Endophytic fungi: biological control and induced resistance to phytopathogens and abiotic stresses. *Pathogens* 10 (5), 570.
- Gao, Y., Wang, L., Kalscheuer, R., Liu, Z. and Proksch, P. 2020. Antifungal polyketide derivatives from the endophytic fungus *Aplosporella javeedii*. *Bioorg Med Chem*. 28(10):115456
- Gallo, M.E.C., D. Guimarães, L. Momesso and M.T. Pupo. 2008. Natural products from endophytic fungi. pp: 139-167. In: R. Saikia, R.L. Bezbaruah and T. Bora (Eds.). *Microbial biotechnology*. New India Publishing Agency. Assam, India.

- Gamboa, M. A. and Bayman, P. 2001. Communities of endophytic fungi in leaves of a tropical timber tree (*Guarea guidonia*: Meliaceae). *Biotropica* 33: 352–360.
- Gamboa-Gaitán, M. A. 2006. Hongos endófitos tropicales: conocimiento actual y perspectivas. *Dpto. de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia*.
- Garbary, D. J., and Macdonald, K. A. 1995. The *Ascophyllum polysiphonia* *Mycosphaerella* symbiosis. 4. Mutualism in the *Ascophyllum mycosphaerella* interaction. *Botánica Marina* 38: 221–225.
- Garrido-Jurado, I., Resquín-Romero, G., Amarilla, S. P., Ríos-Moreno, A., Carrasco, L. and Quesada-Moraga, E. 2017. Transient endophytic colonization of melon plants by entomopathogenic fungi after foliar application for the control of *Bemisia tabaci* Gennadius (Hemiptera: Aleyrodidae). *Journal of Pest Science*, 90(1), 319-330. doi:10.1007/s10340-016-0767-2.
- Gentile, A. M., Rossi, S., Cabral, D., Craven, K. D. and Schardl, C. L. 1999. Origin divergence and phylogeny of *Epichloë* endophytes of native argentine grasses. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 35: 196–208.
- Gold, H.S., and Moellering, R.C. 1996. Antibacterial drug resistance. *New England Journal of Medicine*, 355, 1445–1454.

- Guauque, M.P., J.C. Castaño y M. Gómez. 2010. Detección de metabolitos secundarios en *Ambrosia peruviana* Willd y determinación de la actividad antibacteriana y antihelmíntica. *Infection* 14(3):186-194.
- Gunatilaka, A. A. L. 2006. Natural products from plant-associated microorganisms: Distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence. *Journal of Natural Products*, 69(3), 509-526.
- Gupta, S., P. Chaturvedi, M.G., Kulkarni and J. Van Staden. 2020. A critical review on exploiting the pharmaceutical potential of plant endophytic fungi.
- Helaly, S. E., Thongbai, B. and Stadler, M. 2018. Diversity of biologically active secondary metabolites from endophytic and saprotrophic fungi of the ascomycete order Xylariales. *Nat Prod Rep.* 35(9):992–1014
- Higgins, K. L., Arnold, A. E., Miadlikowska, J., Sarvate, S. D. and Lutzoni, F. 2007. Phylogenetic relationships, host affinity, and geographic structure of boreal and arctic endophytes from three major plant lineages. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 42: 543–555.
- Hiragun, T., Peng, Z. and Beaven, M. A. 2005. Dexamethasone up-regulates the inhibitory adaptor protein Dok-1 and suppresses downstream activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in antigen-stimulated RBL-2H3 mast cells. *Mol Pharmacol.* 67(3):598–603.
- Hormazabal, E. and Piontelli, E. 2009. Endophytic fungi from Chilean native gymnosperms: antimicrobial activity against human and phytopathogenic

fungi. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(5), 813-819.

<https://doi.org/10.1007/s11274-008-9953-6>

Ibrahim, S. R. M., Mohamed, G. A., Al Haidari, R. A., El-Kholy, A. A., Zayed, M. F. and Khayat, M. T. 2018. Biologically active fungal depsidones: chemistry, biosynthesis, structural characterization, and bioactivities. *Fitoterapia*. 129:317–365

Instituto de Investigaciones Agropecuarias. 2020. *Revista Tierra Adentro* N° 113. “Sanidad Vegetal: el aporte de INIA a la protección de las plantas”. [en línea]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14001/67190> (Consultado: 10 diciembre 2023).

Jaber, L. R. and Ownley, B. H. 2018. Can we use entomopathogenic fungi as endophytes for dual biological control of insect pests and plant pathogens?. *Biological Control*, 116, 36-45. doi:10.1016/j. biocontrol.2017.01.018.

Ji, X., Xia, Y., Zhang, H. and Cui, J. L. 2022. The microscopic mechanism between endophytic fungi and host plants: From recognition to building stable mutually beneficial relationships. *Microbiol Res*, 261, 127056.

Jia, M., Chen, L. Xin, H. L., Zheng, C. J., Rahman, K., Han, T. and Qin, L. P. 2016. A friendly relationship between endophytic fungi and medicinal plants: A systematic review. *Front Microbiol*, 7, 906.

Jumpponen, A., and Trappe, J. M. 1998. Dark septate endophytes: a review of facultative biotrophic root colonizing fungi. *New Phytologist* 140: 295–310.

- Jumpponen, A. 2001. Dark septate endophytes – are they mycorrhizal?. *Mycorrhiza* 11: 207–211.
- Keshri, P. K., Rai, N., Verma, A., Kamble, S. C., Barik, S., Mishra, P., Singh, S. K., Salvi, P. and Gautam, V. 2021. Biological potential of bioactive metabolites derived from fungal endophytes associated with medicinal plants. *Mycological Progress*, 20(5), 577-594. <https://doi.org/10.1007/s11557-021-01695-8>
- Kumar, D. S. S. and Hyde, K. D. 2004. Biodiversity and tissue-recurrence of endophytic fungi in *Tripterygium wilfordii*. *Fungal Diversity* 17: 69–90.
- Kusari, S., C. Hertweck and M. Spiteller. 2012. Chemical ecology of endophytic fungi: Origins of secondary metabolites. *Chem. Biol.* 19(7): 792-798
- Li, C., Nan, Z., Paul, V. H., Dapprich, P. and Liu, Y. 2004. A new Neotyphodium species symbiotic with drunken horse grass (*Achnatherum inebrians*) in China. *Mycotaxon* 90: 141–147.
- Liu, J., and Liu, G. 2018. Analysis of secondary metabolites from plant endophytic fungi. *Methods Mol. Biol.* 1848, 25–38.
- Lu, Y., Ye, C., Che, J. X., Xu, X. G., Shao, D. Y., Jiang, C. M., Liu, Y. L. and Shi, J. L. 2019. Genomic sequencing, genome-scale metabolic network reconstruction, and in silico flux analysis of the grape endophytic fungus *Alternaria* sp. MG1. *Microb Cell Factories* 18:13.

- Lv, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Cui, J., Xing, Y., Li, X. and Guo, S. 2010. Diversity and antimicrobial activity of endophytic fungi associated with the Alpine Plant *Saussurea involucre*. *Biol Pharm Bull.*, 33: 1300 - 1306.
- Macías-Rubalcava, M. L., Hernández-Bautista, B. E., Oropeza, F., Duarte, G., González, M. C., Glenn, A. E., Hanlin, R. T. and Anaya, A. L. 2010. Allelochemical Effects of Volatile Compounds and Organic Extracts from *Muscodor yucatanensis*, a Tropical Endophytic Fungus from *Bursera simaruba*. *Journal of Chemical Ecology*, 36(10), 1122-1131. doi:10.1007/s10886-010-9848-5.
- Márquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J. and Roossinck, M. J. 2007. A virus in a fungus in a plant – three way symbiosis required for thermal tolerance. *Science* 315: 513–515.
- Mendes, R., Garbeva, P. and Raaijmakers, J.M. 2013. The rhizosphere microbiome: significance of plant beneficial, plant pathogenic, and human pathogenic microorganisms. *FEMS Microbiol. Rev.* 37 (5), 634–663.
- Mosquera, W. G., Criado, L. Y. and Guerra, B. E. 2020. Actividad antimicrobiana de hongos endófitos de las plantas medicinales *Mammea americana* (Calophyllaceae) y *Moringa oleífera* (Moringaceae). *Biomédica*: 40:55-71. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4644>

- Moy, M., Li, H. M., Sullivan, R., White, J. F. and Belanger, F. C. 2002. Endophytic fungal beta1,6-glucanase expression in the infected host grass. *Plant Physiol.* 130 (3), 1298–1308.
- Murali, T. S., Suryanarayanan, T. S. and Venkatesan, G. 2007. Fungal endophyte communities in two tropical forests of southern India: diversity and host affiliation. *Mycological Progress* 6: 191–199.
- Naik, B. S. 2019. Developments in taxol production through endophytic fungal biotechnology: a review. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 19(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s13596-018-0352-8>
- Newman, D. J. and Cragg, G. M. 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 83(3):770–803
- Ovalle, C., Del Pozo, A., Casado, M. A., Acosta, B. and De Miguel, J. M. 2006. Consequences of landscape heterogeneity on grassland diversity and productivity in the Espinal agroforestry system of central Chile. *Landsc. Ecol.* 21, 585–594.
- Page, M., Landry, N., Boissinot, M., Halie, M. C., Harvey, H. and Gagne, M. 1999. Bacterial mass production of taxanes and paclitaxel. US Patent No. WO, 99, 32651.

- Petrini, O. 1986. Taxonomy of endophytic fungi of aerial plant tissues. In: Fokkema NJ, van den Huevel J, eds. *Microbiology of the phyllosphere*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 175–187.
- Pinheiro, E.A., J.R. Pina, A.O. Feitosa, J.M. Carvalho, F.C. Borges, P.S. Marinho and A.M. Marinho. 2017. Bioprospecting of antimicrobial activity of extracts of endophytic fungi from *Bauhinia guianensis*. *Rev. Argent. Microbiol.* 49(1): 3-6.
- Pusztahelyi, T., Holb, I. J. and Pócsi, I. 2015. Secondary metabolites in fungus-plant interactions. *Frontiers in plant science*, 6, 573.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00573>
- Pratiwi R. H., Hanaf M., Artanti N. and Pratiwi R. D. 2018. Bioactivity of antibacterial compounds produced by endophytic actinomycetes from *Neesia altissima*. *J Trop Life Sci.* 8(1):228144
- Qi, X., Wang, E., Xing, M., Zhao, W. and Chen, X. 2012. Rhizosphere and non-rhizosphere bacterial community composition of the wild medicinal plant *Rumex patientia*. *World J Microbiol Biotechnol.* 28:2257–2265
- Rayner, M. C. 1915. Obligate symbiosis in *Calluna vulgaris*. *Annals of Botany* 29: 97–133.
- Redecker, D., Kodner, R. and Graham, L. E. 2000. Glomalean fungi from the Ordovician. *Science* 289(5486):1920–1921.

- Redman, R. S., Sheehan, K. B., Stout, R. G., Rodriguez, R. J. and Henson, J. M. 2002. Thermotolerance conferred to plant host and fungal endophyte during mutualistic symbiosis. *Science* 298: 1581.
- Resquín-Romero, G., Garrido-Jurado, I., Delso, C., RíosMoreno, A. and Quesada-Moraga, E. 2016. Transient endophytic colonizations of plants improve the outcome of foliar applications of mycoinsecticides against chewing insects. *Journal of Invertebrate Pathology*, 136, 23-31. doi:10.1016/J.JIP.2016.03.003.
- Richard, C. and Fortin, J. A. 1974. Distribution géographique, ecologie, physiologie, pathogenicite et sporulation du mycelium radicus atrovirens. *Phytoprotection* 55: 67–88.
- Rodriguez, R. J., White, J. F., Arnold, A. E. and Redman, R. S. 2009. Fungal endophytes: diversity and functional roles. *New Phytologist*, 182(2), 314-330.
- Rohlf, M. and Churchill, A. C. L. 2011. Fungal secondary metabolites as modulators of interactions with insects and other arthropods. *Fungal Genetics and Biology*, 48(1), 23-34. doi:10.1016/J.FGB.2010.08.008.
- Roze L. V., Chanda A. and Linz J. E. 2011. Compartmentalization and molecular trafíc in secondary metabolism: a new understanding of established cellular processes. *Fungal Genet Biol* 48:35–48

- Salazar, C. S. y de García, M. C. C. 2005. Aislamiento de hongos endófitos en rosa (*Rosa hybrida*) en Bogotá, Colombia. *Revista iberoamericana de micología*.
- Sánchez-Fernández, R. E., Sánchez-Ortiz, B. L., Sandoval-Espinosa, Y. K. M., Ulloa-Benítez, Á., Armendáriz-Guillén, B., García-Méndez, M. C. y Macías-Rubalcava, M. L. 2013. Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina. *TIP Revista especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 16(2), 132-146.
- Sefton, A. M. 2002. Mechanism of antimicrobial resistance: Their clinical relevance in the new mellenium. *Drugs*,62,557–566.
- Segaran, G. and Sathiavelu, M. 2019. Fungal endophytes: a potent biocontrol agent and a bioactive metabolites reservoir. *Biocatal Agric Biotechnol* 21:101284.
- Singh, D., Thapa, S., Mahawar, H., Kumar, D., Geat, N. and Singh, S. K. 2022. Prospecting potential of endophytes for modulation of biosynthesis of therapeutic bioactive secondary metabolites and plant growth promotion of medicinal and aromatic plants. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 115(6), 699-730. <https://doi.org/10.1007/s10482-022-01736-6>
- Solecka, J., Zajko, J., Postek, M. and Rajnisz, A. 2012. Biologically active secondary metabolites from Actinomycetes. *Central European Journal of Biology*, 7(3), 373-390. <https://doi.org/10.2478/s11535-012-0036-1>

- Suryanarayanan, T. S., Thirunavukkarasu, N., Govindarajulu, M. B. and Gopalan, V. 2012. Fungal endophytes: an untapped source of biocatalysts. *Fungal Divers.* 54 (1), 19–30.
- Schulz, B. J. and Boyle, C. 2005. The endophytic continuum review. *Mycol Res.* 109:661-86. <https://doi.org/10.1017/S095375620500273X>
- Scherkenbeck, J., Jeschke, P. and Harder, A. 2002. PF1022A and related cyclodepsipeptides-a novel class of anthelmintics. *Curr Top Med Chem.* 2(7):759–777
- Schulz, B., Haas, S., Junker, C., Andree, N. and Schobert, M. 2015. Fungal endophytes are involved in multiple balanced antagonisms. *Curr. Sci.* 109 (1), 39–45.
- Stone, J. K. 1988. Fine structure of latent infection by *Rhabdocline parkeri* on Douglas fir, with observation on uninfected epidermal cells. *Canadian Journal of Botany* 66: 45–54.
- Stierle, A., Strobel, G. A. and Stierle, D. 1993. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew. *Science*, 260: 214 - 216.
- Strobel, G., Yang, X., Sears, J., Kramer, R., Sidhu, R. S. and Hess, W. M. 1996. Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana*. *Microbiol. Microbiology*, 142: 435 - 440.

- Strobel, G. and Daisy, B. 2003. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 491-502.
- Tayung, K., Barik, B. P., Jha, D. K. and Deka, D. C. 2011. Identification and characterization of antimicrobial metabolite from an endophytic fungus, *Fusarium solani* isolated from bark of Himalayan yew. *Mycosphere*, 2: 203 - 213.
- Tejesvi, M. V., Mahesh, B., Nalini, M. S., Prakash, H. S., Kini, K. R., Subbiah, V. and Shetty, H. S. 2005. Endophytic fungal assemblages from inner bark and twig of *Terminalia arjuna* W. & A. (Combretaceae). *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 21: 1535–1540.
- Torres, M. S. and White, J. F. 2009. Clavicipitaceae: free-living and saprotrophs to plant endophytes. *In: Schaechter, M. (Ed.), Encyclopedia of microbiology. Academic press, Cambridge, MA, USA, pp. 531-542.*
- Vega, F. E., Goettel, M. S., Blackwell, M., Chandler, D., Jackson, M. A., Keller, S. and Roy, H. E. 2009. Fungal entomopathogens: new insights on their ecology. *Fungal Ecology*, 2(4), 149-159. doi:10.1016/J.FUNECO.2009.05.001.
- Venieraki A., Dimou M. and Katinakis P. 2017. Endophytic fungi residing in medicinal plants have the ability to produce the same or similar

pharmacologically active secondary metabolites as their hosts. *Hell Plant Prot J.* 10:51–66.

Vielma, A. 2020. Hongos endófitos asociados a *Malesherbia auristipulata* Ricardi. *Monografía para optar al título profesional de Ingeniera Agrónoma.* Universidad de Tarapacá, Chile.

Vidal, A., Parada, R., Mendoza, L. and Cotoras, M. 2020. Endophytic Fungi Isolated from Plants Growing in Central Andean Precordillera of Chile with Antifungal Activity against *Botrytis cinerea*. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 6(3), 149. <https://doi.org/10.3390/jof6030149>

Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P. and Mcphail, A. T. 1971. Plant antitumor agents.VI.The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *taxus brevifolia*2. *J Am Chem Soc* 93:2325–2327. <https://doi.org/10.1021/ja00738a045>

Walter, H. E. 2010. Floral biology of *Echinopsis chiloensis* ssp. *chiloensis* (Cactaceae): Evidence for a mixed pollination syndrome. *Flora Morphol. Distrib. Funct. Ecol. Plants*, 205, 757–763.

Wille, P. A., Aeschbacher, R. A. and Boller, T. 1999. Distribution of fungal endophyte genotypes in doubly infected host grasses. *Plant Journal* 18: 349–358.

Wilson, D. 1995. Endophyte the evolution of a term and clarification of its use and definition. *Oikos* 73, 274-276.

- White, J.F., Kingsley, K.L., Zhang, Q., Verma, R., Obi, N., Dvinskikh, S., Elmore, M. T., Verma, S.K., Gond, S.K. and Kowalski, K.P. 2019. Review: Endophytic microbes and their potential applications in crop management *Pest Manag. Sci.*, 75, pp. 2558-2565
- Yan, L., Zhao, H., Zhao, X., Xu, X., Di, Y., Jiang, C., Shi, J., Shao, D., Huang, Q., Yang, H. and Jin, M. 2018. Production of bioproducts by endophytic fungi: chemical ecology, biotechnological applications, bottlenecks, and solutions. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102 (15), 6279–6298.
- Yan, L., Zhu, J., Zhao, X., Shi, J., Jiang, C. and Shao, D. 2019. Beneficial effects of endophytic fungi colonization on plants. *Appl Microbiol Biotechnol*, 103(8), 3327-3340.
- Yang, L., Wen, K.S., Ruan, X., Zhao, Y.X, Wei, F. and Wang, Q. 2018. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors.
- Yang, Z., Wu, K., Xu, Y., Xia, X., Wang, X., Ge, M. and Shao L. 2020. Three novel chromanones with biological activities from the endophytic fungus *Phomopsis* CGMCC No. 5416. *J Antibiot* 73(3):194–199
- Zhai, X., Jia, M., Chen, L., Zheng, C., Rahman, K., Han, T. and Qin, L. 2017. The regulatory mechanism of fungal elicitor-induced secondary metabolite biosynthesis in medical plants. *Crit. Rev. Microbiol.* 43 (2), 238–261.

Zhang, Y. Y., Han, T., Ming, Q. L., Wu, L. S., Rahman, K. and Qin, L. P. 2012.
Alkaloids Produced by Endophytic Fungi: A Review. *Natural Product
Communications*, 7(7), 963-968. <Go to ISI>://WOS:000306764200042