

Recibido:
15/08/2024
Aceptado:
22/09/2024
Publicado:
25/09/2024

Del ADN a la defensa: el potencial del ARN de interferencia (ARNi) para una agricultura sostenible

From DNA to defense: the potential of RNA interference (RNAi) for sustainable agriculture

Laura Camacho-Jiménez¹, Cecilia Castro-López², Miguel Ángel García-Moreno², Ricardo González-Ruiz^{2*}

¹Laboratorio de Biología Molecular y Bioquímica. Coordinación de Tecnología de Alimentos de Origen Animal. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD, A.C.), Carretera Gustavo Enrique Astiazarán Rosas 46, Hermosillo, Sonora, 83304, México. <https://orcid.org/0000-0002-0278-5943>.

²Laboratorio de Biotecnología y Biología Molecular. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Calzada Antonio Narro 1923, Saltillo, Coahuila, 25315, México. <https://orcid.org/0000-0001-9672-3411>, <https://orcid.org/0000-0002-1062-0313>, <https://orcid.org/0009-0006-7838-7040>.

*Autor de correspondencia: ricardogonzalezruiz90@gmail.com

RESUMEN

La agricultura moderna se enfrenta a desafíos críticos, ya que las plagas y enfermedades pueden provocar pérdidas de hasta el 40% de los cultivos, mientras que el uso intensivo de agroquímicos afecta la salud ambiental y la biodiversidad. La herramienta de ARN de interferencia (ARNi) es una alternativa innovadora y sostenible para la protección de cultivos mediante el silenciamiento o "apagado" de genes específicos en patógenos y plagas. En este sentido, hay dos estrategias principales: Silenciamiento génico inducido por el huésped (SGIH), que implica la modificación genética de las plantas para producir internamente moléculas de ARN que silencian genes de invasores, y el silenciamiento génico inducido por atomización (SGIA), que consiste en la aplicación de un ARN de doble cadena (ARNdc) exógeno mediante atomización. Este último enfoque resulta especialmente prometedor porque no requiere la generación de organismos modificados genéticamente, facilitando su aceptación y aplicación en campo. Estudios recientes han demostrado que la atomización de ARNdc puede controlar virus, hongos e insectos de manera específica, y el uso de formulaciones con nanomateriales ha mejorado la estabilidad y efectividad del ARNdc en condiciones ambientales reales. Es por esto por lo que la tecnología del ARNi se perfila como una herramienta capaz de reducir la dependencia de agroquímicos y promover sistemas productivos respetuosos con el medio ambiente.

Palabras clave:

ARNi, SGIA, SGIH, biopesticidas, agricultura sostenible.

ABSTRACT

Modern agriculture faces critical challenges, as pests and diseases can cause crop losses of up to 40%, while intensive agrochemical use impacts environmental health and biodiversity. RNA interference (RNAi) is an innovative and sustainable alternative for crop protection by silencing or "turning off" specific genes in pathogens and pests. There are two main strategies: Host-induced gene silencing (HIGS), which involves genetically modifying plants to internally produce RNA molecules that silence genes of invaders, and spray-induced gene silencing (SIGS), which consists of the application of exogenous double-stranded RNA (dsRNA) through spraying. This latter approach is particularly promising because it does not require the generation of genetically modified organisms, facilitating their acceptance and application in the field. Recent studies have shown that spray-dried dsRNA can precisely control viruses, fungi, and insects, and using formulations containing nanomaterials has improved the stability and effectiveness of dsRNA under real-world environmental conditions. Therefore, RNAi technology is emerging as a tool capable of reducing dependence on agrochemicals and promoting environmentally friendly production systems.

Keywords:

RNAi, SIGS, HIGS, biopesticides, sustainable agriculture.



INTRODUCCIÓN

Imagina que eres un productor agropecuario y te enteras de que existe una plaga que causa estragos devastadores en los cultivos cada año. Sin embargo, las soluciones convencionales implican el uso de pesticidas que dañan el medio ambiente y eso, a medio y largo plazo, puede afectar la salud, tus tierras y tu ganado.

La agricultura moderna se enfrenta a desafíos críticos para asegurar la producción alimentaria ante el crecimiento poblacional y el cambio climático. Se estima que las plagas y enfermedades provocan pérdidas de hasta el 40% de los cultivos a nivel mundial, lo que, sumado al uso intensivo de agroquímicos, contribuye a la contaminación ambiental y a la pérdida de biodiversidad (Rank *et al.*, 2021). Ante esta situación, es urgente desarrollar alternativas sostenibles que reduzcan la dependencia de pesticidas químicos.

En este contexto, la tecnología ARN de interferencia (ARNi) surge como una alternativa innovadora y prometedora a los agroquímicos, ya que permite controlar patógenos y plagas mediante la “desactivación” selectiva de genes esenciales en estos organismos (Rank *et al.*, 2021). Esta estrategia se alinea con iniciativas globales, como la “de la granja a la mesa” de la Unión Europea, que buscan una agricultura más limpia y respetuosa con el medio ambiente (Comisión Europea, 2021).

Para poder entender cómo actúa esta herramienta es necesario revisar las bases del flujo de la información genética o dogma central de la biología molecular.

Dogma central de la biología molecular

El genoma es el conjunto completo de información genética que define a un organismo y contiene las instrucciones para construirlo y mantenerlo (Roth, 2019). Esta información se encuentra en el núcleo de cada célula en forma de ácido desoxirribonucleico (ADN), una molécula compuesta por dos cadenas de nucleótidos dispuestas en una doble hélice (Figura 1). Los genes, segmentos específicos del ADN, contienen las instrucciones para fabricar las proteínas que la célula necesita para funcionar. Sin embargo, la información genética no se utiliza de forma directa: primero se transcribe en ARN, que actúa como mensajero (transcripción), y luego los ribosomas “leen” este ARN mensajero (ARNm) para sintetizar las proteínas (traducción), siguiendo así el flujo del ADN al ARN y de éste a las proteínas, conocido como el dogma central (Figura 2).

Este proceso puede interrumpirse en cualquier punto, lo que impide la producción de una proteína determinada. En los organismos eucariotas (protistas,

hongos, animales y plantas) existen mecanismos que evitan que un ARNm sea leído por los ribosomas. Estos mecanismos, en conjunto llamados ARNi (RNAi, por sus siglas en inglés), actúan para “apagar” la expresión de un gen específico, ya sea del propio organismo o de agentes externos como los virus (Alberts *et al.*, 2022).

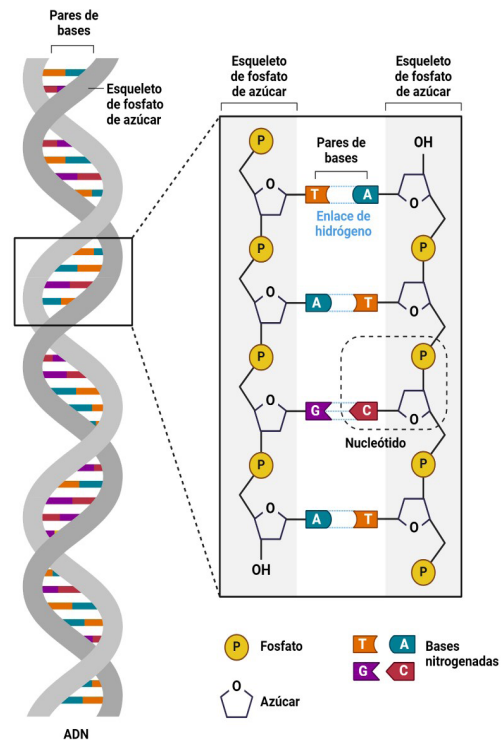


Figura 1. Estructura del ADN. Fuente: adaptado de BioRender [2023].

En algunos casos, el ARNi se activa cuando se detecta ARN de doble cadena (ARNdc) que es complementario a un ARNm presente en la célula. Estos ARN interferentes, inicialmente largos (> 100 nucleótidos), son procesados por la enzima Dicer, que los corta en fragmentos pequeños llamados ARN interferente pe-

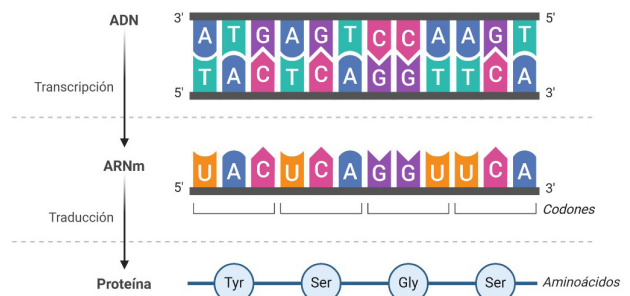


Figura 2. Dogma central de la biología molecular. Fuente: adaptado de BioRender [2019].

queño (ARNip) de alrededor de 20 nucleótidos. Estos pequeños ARN se integran en un complejo multiproteico llamado RISC (complejo de silenciamiento inducido

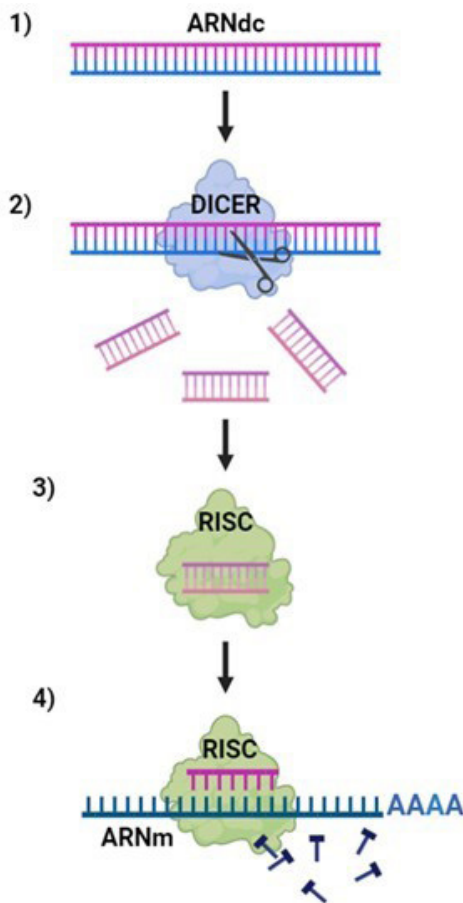


Figura 3. Mecanismo de interferencia por ARN (simplificado). En algunos organismos, ARNdc largos [1] son reconocidos por una ribonucleasa Dicer que los corta en ARNi pequeños [2]. Estos ARNi cortos son procesados y guiados por RISC [3] a un ARNm complementario que finalmente es degradado [4].

por ARN), que utiliza esta guía para localizar y degradar el ARNm objetivo (Figura 3), reduciendo la producción de la proteína correspondiente (Agrawal *et al.*, 2003).

Es precisamente esta capacidad de interrumpir el proceso de expresión génica lo que permite el uso del ARNi como herramienta para investigar y modificar funciones biológicas específicas, abriendo la puerta a aplicaciones en el control de plagas y enfermedades en la agricultura.

ARNi: una técnica con potencial para su aplicación en agricultura

El ARNi es un mecanismo natural que regula la expresión génica en casi todos los organismos eucariotas. Su capacidad para “apagar” genes específicos lo convierte en una herramienta poderosa y selectiva, especialmente útil en el manejo de patógenos y plagas. En el contexto agrícola, la gran ventaja del ARNi es su alta especificidad; es posible diseñar moléculas de ARNdc que se dirijan únicamente a los genes críticos de virus, hongos o

insectos dañinos, sin afectar a las plantas ni a los organismos beneficiosos.

Esta técnica surge como una alternativa innovadora frente a los agroquímicos convencionales, los cuales no solo generan pérdidas económicas, sino que también impactan negativamente el medio ambiente y la biodiversidad. Mediante el mecanismo del ARNi, se puede interferir la síntesis de proteínas de patógenos y plagas que son esenciales para su supervivencia. Además, más allá del control de plagas, el ARNi puede mejorar características agronómicas de las plantas, como su resistencia al estrés ambiental y su calidad nutricional.

Dentro de las aplicaciones prácticas del ARNi en la agricultura, se han desarrollado dos estrategias principales (Figura 4):

Silenciamiento génico inducido por el huésped (SGIH)

En este enfoque, las plantas se modifican genéticamente para producir internamente ARNdc capaz de silenciar genes específicos de patógenos o plagas. Así, la planta se convierte en su propia “fábrica” de defensa, generando moléculas que, al procesarse en ARNi, impiden la síntesis de proteínas vitales para los organismos invasores.

Aunque el SGIH ha demostrado eficacia en diversos estudios, por ejemplo, en la reducción de la virulencia de hongos y en el control de ciertos insectos (Mezzetti *et al.*, 2020; Galli *et al.*, 2024), su aplicación a gran escala enfrenta retos técnicos y problemas de aceptación pública, debido a las controversias asociadas a los organismos genéticamente modificados (OGM).

Silenciamiento génico inducido por atomización (SGIA)

Este enfoque se basa en la aplicación de un ARNdc exógeno directamente sobre la planta mediante atomización. Estas moléculas, una vez absorbidas por el patógeno o la plaga, activan el mecanismo de ARNi, silenciando los genes esenciales para la supervivencia del organismo o para su capacidad de causar daño a la planta.

Una de las grandes ventajas del silenciamiento génico inducido por atomización es que no requiere la modificación genética de las plantas, lo que mejora su percepción y aceptación entre productores y consumidores. Además, el desarrollo de formulaciones avanzadas, por ejemplo, mediante el uso de nanomateriales que protejan al ARNdc de la degradación por la luz solar o la lluvia y lo acarren a las células diana, está acercando a una posible transición de esta tecnología del laboratorio al campo (Rank & Koch, 2021).

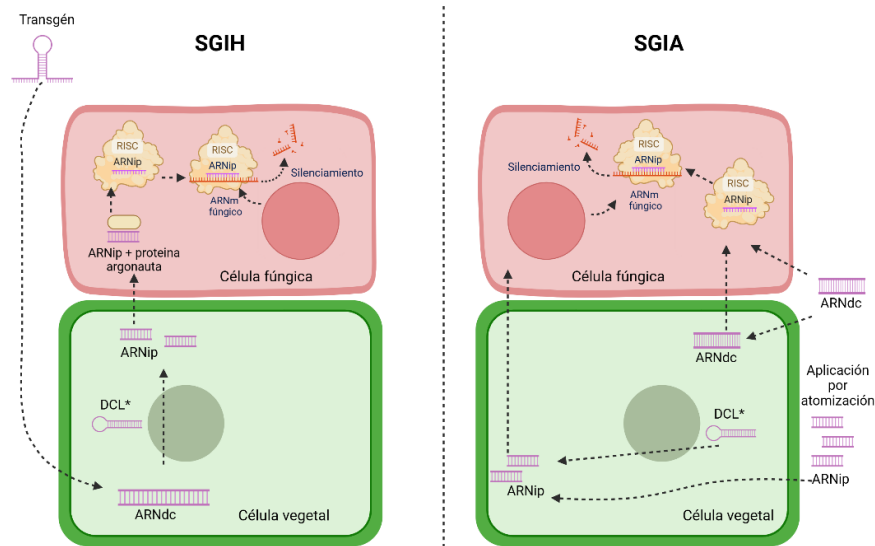


Figura 4. Técnicas de silenciamiento génico inducido por el huésped (SGIH) y silenciamiento génico inducido por atomización (SGIA) (adaptado de de Oliveira Filho et al., 2021). *DCL es un gen presente en plantas que codifica una enzima ribonucleasa III, denominada proteína DCL1, que participa en el procesamiento de microARN (miARN).

Avances en el biocontrol mediante la atomización de ARN

Diversos estudios han demostrado que la aplicación de ARNi mediante atomización puede ser una estrategia eficaz para el control biológico de patógenos y plagas, abriendo nuevas vías para producir cultivos libres de agroquímicos.

Virus

La mayoría de los estudios han demostrado que el ARNi es más eficaz para controlar los patógenos virales, y esta función natural se ha aprovechado para controlar virus en cultivos (Gaffar and Koch, 2019). Al aplicar ARNdc dirigido a genes clave de virus, se interrumpe su ciclo replicativo, lo que ha demostrado conferir resistencia sistémica. Estudios evidencian que las atomizaciones de ARNdc pueden reducir significativamente la incidencia de enfermedades virales en cultivos, ofreciendo protección prolongada y reduciendo la necesidad de pesticidas tradicionales (Rank & Koch, 2021; Niu et al., 2021).

Hongos

El control de enfermedades fúngicas también ha sido objeto de investigaciones con ARNi. Atomizar ARNdc específico contra hongos patógenos ha mostrado inhibir su crecimiento y reducir su capacidad de causar daño al tejido vegetal. Formulaciones con nanomateriales han permitido aumentar la estabilidad del ARNdc en condiciones ambientales adversas, logrando efectos protectores que se extienden por días o incluso semanas (Rank & Koch, 2021).

Insectos

La aplicación de ARNdc para el control de insectos se basa en silenciar genes esenciales para su desarrollo o supervivencia. Cuando se introduce ARNdc en insectos, el mecanismo de ARNi “apaga” genes vitales, afectando su capacidad para alimentarse o reproducirse (Singh et al., 2024). Se ha demostrado que la atomización de ARNdc puede reducir la población de plagas como el escarabajo de la papa, *Leptinotarsa decemlineata* (Mehlhorn et al., 2020). De la misma forma, se ha reportado la reducción de la población de otros insectos dañinos por medio de la atomización de ARNi, lo que representa una alternativa precisa y específica frente a los pesticidas químicos (Rank & Koch, 2021).

Perspectivas

El futuro de la técnica del ARNi en la agricultura es prometedor, sin embargo, enfrenta desafíos importantes que deben abordarse para su aplicación a gran escala. A continuación, se presentan dos áreas críticas:

Aspectos regulatorios y de seguridad ambiental

La aceptación y aplicación comercial de biopesticidas de ARN dependen en gran medida de la evaluación de riesgos y de la normativa vigente. En la actualidad, una evaluación de riesgos realizada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) ha clasificado los biopesticidas de ARN como seguros para la fauna y seres humanos (Olivier et al., 2018), ya que el ARN tiene un breve período de viabilidad después de su aplicación y posterior asimilación (Parker et al., 2019; Bachman et al., 2020). Sin embargo, es necesario desarrollar directrices y protocolos de evaluación de la persistencia ambiental de los ARN, así

como de los posibles efectos en organismos no objetivo. Esto favorecerá la adopción de estas tecnologías en el campo y mejorará la confianza de los agricultores y consumidores.

Retos en la transferencia del laboratorio al campo

Aunque los estudios bajo condiciones controladas han demostrado la eficacia del ARNi, la aplicación en entornos reales presenta retos adicionales. Entre ellos se encuentran:

- Estabilidad del ARNdc: La exposición a la luz solar, la lluvia y otros factores ambientales puede degradar el ARNdc, reduciendo su efectividad.
- Optimización de formulaciones: El uso de nanomateriales y encapsulaciones ha mostrado avances prometedores para proteger al ARNdc, pero se requieren estudios adicionales para determinar la dosificación y frecuencia de aplicación óptimas en campo.
- Eficiencia de absorción y translocación: Es fundamental comprender cómo se absorbe y distribuye el ARNdc en la planta para garantizar una protección sistémica, especialmente cuando se dirige contra patógenos que infectan tanto las hojas como las raíces.

La solución a estos retos es crucial para lograr la transición exitosa del laboratorio al campo, permitiendo que la atomización de ARN se convierta en una herramienta práctica y rentable para los agricultores (Rank & Koch, 2021).

CONCLUSIÓN

La aplicación de ARNi en la agricultura representa una alternativa innovadora y sostenible a los agroquímicos convencionales. Estrategias como el SGIH y, especialmente, el SGIA ofrecen la posibilidad de controlar virus, hongos e insectos de forma selectiva y con menor impacto ambiental. Los avances en la formulación y entrega del ARNdc, incluidos los desarrollos basados en nanomateriales, están facilitando el camino para la transición del laboratorio al campo. No obstante, es necesario continuar investigando para optimizar la estabilidad, la eficiencia de entrega y la seguridad de estas tecnologías, así como para superar los desafíos regulatorios y de aceptación social. Con estos esfuerzos, el ARNi se perfila como una herramienta clave para lograr una agricultura más resiliente, sostenible y respetuosa con el medio ambiente

LITERATURA CITADA

- Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell: seventh international student edition with registration card*. WW Norton & Company.
- Agrawal, N., Dasaradhi, P. V. N., Mohmmmed, A., Malhotra, P., Bhatnagar, R. K., & Mukherjee, S. K. (2003). RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(4), 657-685.
- Bachman, P., Fischer, J., Song, Z., Urbanczyk-Wochniak, E., and Watson, G. (2020). Environmental Fate and Dissipation of Applied dsRNA in Soil, Aquatic Systems, and Plants. *Front. Plant Sci.* 11:21. doi: 10.3389/fpls.2020.00021
- BioRender (2019). Central Dogma. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5e1f3d526b-ca230087063490-central-dogma>
- BioRender (2023). The Structure of DNA. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-63e8f28fa8ff0ff6f1c8a9e-the-structure-of-dna>
- Comisión Europea. (2021). EU Biodiversity Strategy for 2030. Disponible en línea en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4dddd815-04dd-11eb-a511-01aa75ed71a1/language-en> (Fecha de consulta: 17 septiembre 2024).
- de Oliveira Filho, J. G., Silva, G. D. C., Cipriano, L., Gomes, M., & Egea, M. B. (2021). Control of postharvest fungal diseases in fruits using external application of RNAi. *Journal of Food Science*, 86(8), 3341-3348.
- Gaffar, F. Y., and Koch, A. (2019). Catch me if you can! RNA silencing-based improvement of antiviral plant immunity. *Viruses* 11:v11070673. doi: 10.3390/v11070673
- Galli, M., Feldmann, F., Vogler, U. K., & Kogel, K. H. (2024). Can biocontrol be the game-changer in integrated pest management? A review of definitions, methods and strategies. *Journal of Plant Diseases and Protection*, 131(2), 265-291.
- Mehlhorn, S. G., Geibel, S., Bucher, G., and Nauen, R. (2020). Profiling of RNAi sensitivity after foliar dsRNA exposure in different European populations of Colorado potato beetle reveals a robust response with minor variability. *Pest. Biochem. Physiol.* 166:104569. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104569
- Mezzetti, B., Smagghe, G., Arpaia, S., Christiaens, O., Dietz-Pfeilstetter, A., Jones, H., ... & Sweet, J. (2020). RNAi: What is its position in agriculture? *Journal of Pest Science*, 93(4), 1125-1130.
- Niu, D., Hamby, R., Sanchez, J. N., Cai, Q., Yan, Q., & Jin, H. (2021). RNAs—a new frontier in crop protection. *Current opinion in biotechnology*, 70, 204-212.
- Olivier, C., Teodora, D., Kaloyan, K., Salvatore, A., Mallikarjuna, R. J., Isabella, U. et al. (2018). Literature Review of Baseline Information on RNAi to Support the Environmental Risk Assessment of RNAi-Based GM Plants. Italy: European Food Safety Authority.
- Parker, K. M., Barragán Borrero, V., van Leeuwen, D. M., Le-



- ver, M. A., Mateescu, B., and Sander, M. (2019). Environmental Fate of RNA Interference Pesticides: adsorption and Degradation of Double-Stranded RNA Molecules in Agricultural Soils. *Environ. Sci. Technol.* 53, 3027–3036. doi: 10.1021/acs.est.8b05576
- Rank, A. P., & Koch, A. (2021). Lab-to-field transition of RNA spray applications—how far are we?. *Frontiers in Plant Science*, 12, 755203.
- Roth, S. C. (2019). What is genomic medicine?. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 107(3), 442.
- Singh, V. V., Naseer, A., Mogilicherla, K., Trubin, A., Zabihi, K., Roy, A., ... & Erbilgin, N. (2024). Understanding bark beetle outbreaks: exploring the impact of changing temperature regimes, droughts, forest structure, and prospects for future forest pest management. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 23(2), 257-290.