

Red agrícola

Una conversación técnica sobre agricultura



CHILE | N° 116
NOVIEMBRE / DICIEMBRE 2020
ISSN 0718-0802

BOOM DEL
'E-COMMERCE' DE FRUTAS
FRESCAS EN CHINA

HORTALIZAS PROCESADAS
PARA MERCADOS DE
GRAN VALOR

EL QUILLAY EN LA
INDUSTRIA AGRÍCOLA
Y FARMACÉUTICA



SUSTENTABILIDAD EN
VIÑAS, PACKAGING Y
USO DE PLAGUICIDAS

ESPECIAL
**UVA
DE MESA**

Gastón Salinas,
CEO de Botanical Solution Inc (BSI)

QUILLAY,

UNA PLANTA ENDÉMICA DE CHILE QUE IMPACTA EN LA INDUSTRIA AGRÍCOLA Y FARMACÉUTICA

Una investigación sobre los compuestos del quillay gatilló el desarrollo, lanzamiento y comercialización de un fungicida natural que hoy se está usando cada vez más, de la mano de Syngenta, en uva de mesa y arándanos, pero que pronto ampliará sus registros a otros cultivos, otras enfermedades y tendrá presencia internacional. Esa misma especie vegetal ha permitido a BSI ingresar en la industria farmacéutica, gracias al QS-21, adjuvante que se usa para la fabricación de vacunas, entre ellas algunas de las que se están estudiando para el Covid-19. Esta empresa chilena ha asumido el reto de sacar nuevos productos en base a este árbol endémico de la zona central de Chile. No es el único, porque también están trabajando con otras plantas nativas, incluidas especies que tienen hábitats tan inhóspitos como la Antártica.

✍️ RODRIGO PIZARRO YÁÑEZ Y PATRICIO TREBILCOCK KELLY.

Si bien la Empresa (hoy BSI) fue fundada en 2013 en Santiago de Chile, el desarrollo tenía al menos ocho años vida en la Universidad de Santiago (Usach) gracias al trabajo del Dr. en biotecnología, Gustavo Zúñiga, quien ha realizado muchos estudios con plantas endémicas del Chile Continental y también de Chile Antártico, investigando a las únicas dos especies que se conocen de plantas nativas del territorio antártico chileno. Para muchos,

el principal aporte del Dr. Zúñiga fue encontrar que las plantas que estaban creciendo "in vitro" en su laboratorio en la Usach, particularmente el quillay, tenía una actividad biológica distinta e importante como fungicida de amplio espectro, especialmente para el control de Botrytis, algo que, hasta entonces, no estaba descrito en la literatura científica.

El quillay no es una planta desconocida en Chile. Los mapuches la usaban para lavar ropa y en tiempos no tan



Quillay
(*Quillaja saponaria*).

lejanos se empleaba como champú y para diversos preparados criollos. Sin embargo, su uso como fungicida no había sido descrito. Así es como en 2010, al Dr. Zúñiga se le otorgó una patente de invención en EE UU. Hasta entonces, lo más estudiado del quillay era la parte activa de las saponinas, pero el Dr. Zúñiga se enfocó en unos compuestos fenólicos que producían la planta en este sistema productivo in vitro. En otras palabras, la planta al ser más joven y estar en condiciones de estrés de crecimiento, produce unas moléculas que activan un mecanismo de defensa que, al aislarla o extraerla, tienen esta actividad, primero a nivel de contacto para el control de Botrytis, porque es un inhibidor enzimático bien potente que disminuye la germinación de esporas dependiendo del estado de desarrollo del hongo, pero a nivel de la

planta tratada, en este caso de una vid o de una planta de arándano, activa mecanismos de defensa.

El punto de inflexión se produjo en 2013 cuando se creó Botanical Solutions SpA (hoy BSI). Pero tres años antes ya se estaban realizando las primeras pruebas en campo, concretamente en viñas orgánicas como Emiliana y Cono Sur. En paralelo, el fondo de inversiones Sembrador Capital (donde uno de los principales accionistas es la Exportadora Subsole) apostó por este desarrollo y les ayudó a transitar desde una tecnología a un producto. "Ahí entendimos temas importantes como los límites máximos de residuos y cómo un producto natural podía encajar en los momentos de aplicación. Además, pudimos conocer que había muy pocas alternativas naturales, como los extractos de cítricos. En ese momento,

al trabajar con Subsole fue muy importante, porque en esos años era la única exportadora que estaba atendiendo directamente en supermercados en Europa y en EE UU”, explica Gastón Salinas, CEO de BSI.

También en 2013 comienzan a ir al ABIM, el evento mundial del biocontrol, que todos los años se realiza en Suiza, y es allí donde parten las primeras conversaciones con Syngenta. En 2016 el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) otorga el registro a BotriStop® como fungicida para arándanos y vides. Un año más tarde cierran un contrato de distribución en Chile con Syngenta y comienzan la venta en 2018.

Una planta de quillay silvestre no logra generar estos compuestos fenólicos que actúan ya sea como fungicida de contacto o como inductor de resistencias sistémicas. “Primero es porque la edad de una planta silvestre es una planta adulta en la mayoría de los casos cuando se cosecha esa planta. Los compuestos probablemente están en proporciones o en disponibilidad muy distinto de lo que ocurre en una planta juvenil. Nosotros trabajamos con planta de 30 a 60 días de vida, ni siquiera son plantas que son aptas para terreno, son plantas sin sistema radicular que no sobrevivirían en un ambiente natural”, explica Salinas.

- ¿Cómo es ese proceso?

- Partimos con plantas de quillay que tienen 30 días de vida, que posteriormente utilizamos para inocular sistemas de biorreactores donde las plantas producen los químicos naturales de nuestro interés, luego se cosecha la materia vegetal que una vez seca, permite extraer los ingredientes activos con solventes naturales y terminar con el producto de quillay que es lo que formulamos en el BotriStop®. No importa si tomamos un gramo o una tonelada de materia seca, es un material químicamente idéntico. A diferencia de otras empresas que trabajan con extractos botánicos, la calidad de sus materias primas y consistencia de sus ingredientes activos es muy variable. Botristop no tiene ningún post formulante adicional y parte del beneficio es esa espuma, que son saponinas de quillay que, que para el caso de Botristop, simplemente mejoran la aplicación del producto, pero no son responsables de la actividad biológica. Esa espuma es un adyuvante.

- ¿Y qué es lo patentado en todo el proceso productivo?

- Es el método productivo. En el fondo, es como producimos el quillay, es un quillay que tiene una composición química distinta a la planta en estado

silvestre con esta actividad biológica como fungicida. Eso es lo que está patentado.

- ¿Es posible meter desarrollar productos fitosanitarios con la misma tecnología y a base de otras plantas como por ejemplo Melaleuca alternifolia, conocido como el árbol del té? ¿Pueden hacer lo mismo?

- Eso estamos haciendo. Esta es una planta que perfectamente puede crecer acá. Hoy tenemos protocolos de crecimiento para muchas plantas que Gustavo ha desarrollado por muchos años y que hoy en día nos ha permitido desarrollar un ‘pipeline’ (portafolio de desarrollo) de potenciales nuevos productos, pero también hemos demostrado que somos capaces de producir plantas que ya son comercialmente interesantes.

- ¿Y qué hace al BotriStop® diferente de otros fungicidas?

- Químicamente es un producto distinto, porque tiene mecanismos de acción diferentes. Como controla Botrytis y otros hongos oportunistas que, dependiendo del estadio de desarrollo de Botrytis, permite inhibir la inseminación de esporas y, a nivel de la planta tratada, genera y activa tres proteínas PR importantes asociadas a temas de patogénesis. Desde el punto de vista de la formulación, es una formulación SL que ha demostrado ser súper ver-

sátil y flexible para mezclarla dentro de programas convencionales. El principal mercado para este producto no es la agricultura orgánica es la agricultura convencional. Lo más importante es su eficacia, ya que aseguramos que cada litro, por ejemplo, tiene la misma cantidad de agente activo, que es el responsable de la eficacia de este producto.

- ¿Cuál sería un programa típico de BotriStop® en uva de mesa?

- Su posicionamiento inicial fue previo a cosecha. Hoy el producto tendrá una etiqueta que va desde floración en adelante pensando también en un tema importante como es el cambio climático, pensando en altas temperaturas. En general, los programas fitosanitarios son como programas de fruta enferma y que les van metiendo quimioterapia para que eso funcione, pero el desafío actual es incluir productos naturales, porque es posible conseguir mejores precios en la fruta. Nosotros creemos que BotriStop® encaja bien en esa estrategia.

- ¿Cómo ha avanzado el desarrollo del producto?

- La alianza estratégica con Syngenta ha sido clave para introducir el producto de forma exitosa y poder ofrecerle hoy al productor la mejor estrategia de control de botrytis del mercado. Si miramos el Botristop del año 2019



Gastón Salinas, CEO - Botanical Solution Inc.

y el 2020 hay un trabajo importante con el SAG para ampliar la etiqueta. Hoy está disponible en Chile no solo para uva y arándano, sino para cereza, carozos, tomate y ají. Es una etiqueta mucho más contundente y robusta y debíamos estar sumando otros cultivos de alto valor como el kiwi prontamente. También estamos dándole más flexibilidad de usos en uva desde la floración, además de control de la pudrición ácida.

PROCESO PRODUCTIVO DE BOTRISTOP



1. Calificación de la producción ‘in vitro’. 2. Crecimiento continuo de biomasa y aumento de la producción de biocompuestos. 3. Cosecha diaria de biomasa fresca. 4. Almacenamiento de biomasa seca. 5. Extracción de biocompuestos con disolventes naturales. 6. Mezclas concentradas ricas en biocompuestos naturales.



Fuente: Innovación Chilena.

FUERTE PLAN DE EXPANSIÓN INTERNACIONAL

¿Cuál es el plan de expansión internacional de la empresa?

- Esperamos lanzar BotriStop® comercialmente el segundo cuarto de 2021 en Perú, para el control de Botrytis y Oidium, en uva de mesa, arándano y fresa. Y en 2022 en México. La diferencia de México, frente a lo que es Chile y Perú, es que lo lanzaremos desde un inicio con una etiqueta muy robusta. En California ya hicimos el envío del dossier a nivel federal y nos estamos preparando para enviar el dossier a California a fin de año, cuyo tiempo de revisión y aprobación es entre 16 y 18 meses. Estamos terminando una primera temporada de ensayos de campo, de eficacia para soportar el registro, cuyo foco estará en uva y fresa. También tomamos la decisión de empezar a mirar a Europa, y ya el próximo año vamos a empezar haciendo las primeras acciones oficiales allá.

El tiempo medio de un registro en Europa es entre 6 y 7 años, es durísimo. Hay una oportunidad allí, ya que la Unión Europea se ha fijado un límite de diez años para bajar a la mitad los fungicidas y pesticidas de síntesis química. Ya estamos haciendo ensayos en Europa y pronto partiremos con pruebas en Nueva Zelanda y Australia. En Sudáfrica estamos haciendo trabajos, pero más ligados a la poscosecha.

- ¿Cuál es el portafolio de desarrollo de la empresa, el 'pipeline'?

- Partimos con el quillay y el Botristop y hoy

estamos mirando otras aplicaciones que, podremos anunciar prontamente. El quillay seguirá como plataforma, creemos que hay un espacio para seguir explotándolo y aprovechando la composición química y el ingrediente activo para otros productos. Eso respecto al quillay, pero también estamos trabajando con otras plantas de Chile continental como el palqui, boldo además de otras plantas de origen Antártico.

- ¿Qué es lo siguiente?

- Hemos pasado de ser una empresa del mundo agro, a ser una compañía que tiene un paraguas que mira al mundo agro y al mundo farmacéutico. No somos un bicho tan raro, hay otras compañías que tienen esa dualidad, pero también tienen sus desafíos desde el punto de vista de búsqueda de financiamiento. Hemos generado una alianza estratégica de empujar esos dos negocios. En lo agrícola, el objetivo es ampliar la cartera de productos de aquí a 2026, donde Botristop a fines del 2029 representaría un 30% de la matriz de ingreso del negocio agrícola. Tenemos un plan bien agresivo de ir vendiendo algo así como US\$90 millones al 2029, ese es

el plan por el lado agrícola. Y por el lado farmacéutico

si es que logramos hacer cumplir con todas las promesas que hemos suscrito hasta la fecha, es un negocio que debería estar en torno a los US\$300 millones de aquí al 2029, solo en el mundo farmacéutico. Eso es lo que hoy nos quita el sueño y que nos tiene muy entusiasmados. Ra



QS-21, EL COMPUESTO DEL QUILLAY CON EL CUAL PODRÍAN ENTRAR A ENSAYOS CLÍNICOS DE NUEVAS VACUNAS INCLUIDOS CANDIDATOS CONTRA EL COVID-19

"Si bien BSI partió ligada a la industria agrícola, hace un tiempo, cerca de San Francisco (California) me tocó conocer por accidente a un CEO de una compañía farmacéutica. Era una de esas típicas conversaciones de 'networking', donde cuentas lo que haces. Esta persona me pregunta por los trabajos que hacemos con quillay y si nuestras plantas contenían QS-21. Hasta ese día no sabía de qué se trataba, pero al día siguiente confirmamos que nuestras plantas producían QS-21, compuesto tradicionalmente obtenido de corteza de quillay. Lo que vino en adelante fue una suerte de montaña rusa, donde claramente el contexto de Covid tuvo un efecto positivo en el caso nuestro porque hoy día como sabes hay varias vacunas candidatas de Covid que usan QS-21, incluida la vacuna de Novavax, que el gobierno de EE UU le inyectó US\$2,000 millones", explica Gastón Salinas, quien dirige BSI desde California.

- ¿Y cuál es la gracia de esto?

- Es que el QS-21 producido de forma tradicional siempre se extrae de la corteza de árboles de 15 años y muchos estudios independientes dicen que hay solo quillay suficiente para 20 millones de dosis de QS-21 al año. Piensa en el contexto actual, 20 millones de dosis es nada. El acceso a la tala de la extracción del quillay en Chile está controlado. Y, por otro lado, de nuevo nuestra tecnología, la forma de trabajar con el quillay, que podemos producirla en cualquier parte del mundo y la consistencia de ingrediente activo finalmente contribuyó en una oportunidad donde hoy día estamos colaborando con algunas empresas farmacéuticas, que están interesadas en un proveedor de QS-21 en grado farmacéutico.

- ¿Para entenderlo lo que hay en el BotriStop® y en el QS-21 es lo mismo?

- Es muy parecido. Botristop es una mezcla de compuesto naturales en base a quillay, mientras que QS-21 es una molécula que requiere ser purificada a partir del extracto de quillay. No cabe ninguna duda que hoy estamos aplicando algo de QS-21 a las vides y a los arándanos.

- Y quizás por eso el BotriStop® tiene efectos bioestimulantes...

- Bueno, las saponinas de quillay se han estudiado por varias décadas, claramente hay fracciones que son grupos de moléculas que han mostrado cierta actividad en modelos animales como buenos adjuvantes. El QS-21 no es el único, se usa QS-21 porque es uno de los más abundantes y se encontró que mezclado con colesterol era una formulación que permitía mejorar significativamente la eficacia de los antígenos en el desarrollo de vacunas modernas. Hoy día hay solo una vacuna en el mundo ha sido aprobada por la FDA que tiene QS-21 en su formulación y se llama Shingrix, es para el herpes zoster, se lanzó el año 2017 y fue considerado uno de los mayores éxitos comerciales de los últimos 10 años de un producto farmacéutico. He conocido gente que tuvo que esperar más de un año para poder acceder a esa vacuna porque no había suficientes para abastecer toda la demanda.

- ¿Para dimensionar esto, cuantos kilos de QS-21 se requieren para producir esa vacuna?

- Se estima que para el año 2023 la demanda por la vacuna Shingrix requerirá aproximadamente un kilo de QS-21 aproximadamente. Un gramo puede llegar a costar hasta US\$500,000. De forma silvestre es posible producir aproximadamente 20 millones de dosis, quizás hoy aprovechando el árbol entero (sin considerar la huella ambiental), eso se puede aumentar, pero no vas a pasar de 20 millones a un 1,000 millones de dosis por año. Si extrapolamos nuestra actual capacidad instalada creemos podemos transformarnos en el productor mundial de QS-21, asegurando su suministro, sin tocar un árbol de quillay con ciencia made in Chile.