



**MICROORGANISMOS ENDÓFITOS PRESENTES EN LAS ESPECIES
VEGETALES DEL GÉNERO *Vaccinium* COMO PRODUCTORES DE
METABOLITOS SECUNDARIOS CON POTENCIAL FARMACOLÓGICO.**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, noviembre de 2020**



**MICROORGANISMOS ENDÓFITOS PRESENTES EN LAS ESPECIES
VEGETALES DEL GÉNERO *Vaccinium* COMO PRODUCTORES DE
METABOLITOS SECUNDARIOS CON POTENCIAL FARMACOLÓGICO.**

**Laura Milena Romero Ariza
Geraldine Ramírez Tovar**

Asesora:

Martha Lucía Posada Buitrago, PhD

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, noviembre de 2020**

Dedicatoria

A nuestra familia por siempre estar a nuestro lado apoyándonos y dándonos ánimos en el transcurso de los años, sin ellos no hubiera sido posible terminar este viaje.

A nuestros maestros por compartir sus conocimientos con nosotras durante toda la carrera y ayudarnos a nuestra formación profesional.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias por darnos todo su apoyo durante estos años, a nuestros amigos acompañarnos en este largo camino de convertirnos en profesionales, a nuestros maestros, quienes nos transmitieron su conocimiento y nos dieron las herramientas para desarrollar nuestro aprendizaje, a nuestra asesora Martha Lucía Posada Buitrago, por orientarnos y dedicarnos su tiempo para avanzar en nuestra formación, por último a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por abrirnos sus puertas y permitirnos crecer de manera íntegra.

Tabla de contenido

1.	Introducción	12
2.	Objetivos	15
	2.1 Objetivo general	
	2.2 Objetivos específicos	
3.	Antecedentes	16
4.	Marco teórico	24
	4.1	
	Endófitos	24
	4.2	
	secundarios	28
	4.3	
	<i>Vaccinium</i>	35
	4.3.1 Mortiño	35
	4.3.2 Arandano	38
	4.4 Actividad antioxidante	40
	4.4.1 Radicales libres	41
	4.4.2 Antioxidantes	42
	4.4.2.1	
	Polifenoles	42
	4.4.2.1.1	
	Flavonoides	43
	4.4.2.1.2 Proantocianidinas (Taninos condensados)	44
	4.4.2.1.3	
	Antocianinas	45
	4.4.2.2	
	Acido ascorbico	46
	C)	
		(Vitamina C)

4.5	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> como fuente de fármacos.....	46
4.6	Microorganismos endófitos y actividad antioxidante.....	49
5.	Diseño metodológico.....	51
5.1	Tipo de investigación.....	51
5.2	Universo.....	51
5.3	Población.....	51
5.4	Muestra.....	51
5.5	Métodos.....	52
5.5.1	Revisión de información existente.....	52
5.5.2	Selección del material bibliográfico de acuerdo a la temática a tratar....	52
5.5.3	Estructuración coherente del documento.....	53
6.	Resultados.....	53
6.1	Fase 1. Búsqueda y revisión de la información.....	53
6.2	Fase 2. Selección del material bibliográfico.....	57
6.3	Fase 3. Organización lógica del documento.....	58
6.4	Fase 4. Análisis de la información.....	58
7.	Discusión.....	63
8.	Conclusiones.....	69
9.	Recomendaciones.....	70
10.	Bibliografía.....	71
	Anexos	

Listado de tablas

Tabla 1. Géneros representativos de hongos endófitos Clavicipitáceos y no Clavicipitáceos.....	26
Tabla 2. Criterios para la caracterización de los hongos endófitos.....	27
Tabla 3. Ejemplos selectos de los metabolitos secundarios con actividad biológica aislados de hongos endófitos.....	30
Tabla 4. Nombres comunes de algunas especies de <i>Vaccinium</i> latinoamericanas.....	36
Tabla 5. Efectos de las proantocianidinas sobre diversas enfermedades.....	44
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión del material bibliográfico.....	52
Tabla 7. Revisión de la información bibliográfica.....	54
Tabla 8. Metabolitos secundarios producidos por microorganismos endófitos presentes en plantas del genero <i>Vaccinium</i>	59

Tabla 9. Algunos de los metabolitos secundarios obtenidos a partir de *Xilaria ellisii* y su respectiva utilidad.....60

Tabla 10. Metabolitos secundarios obtenidos de las diversas especies de *Penicillium* y su actividad biológica.....61

Tabla 11. Microorganismos endófitos de *Vaccinium corymbosum* y *Vaccinium meridionale* Sw con actividad reguladora de la producción de antioxidantes en la planta..62

Tabla 12. Metabolitos secundarios presentes en las plantas de *Vaccinium*.....63

Lista de figuras

Figura 1. Clasificación taxonómica del mortiño.....35

Figura 2. Fruto del mortiño.....37

Figura 3. Clasificación taxonómica del arándano.....38

Figura 4. Fruto del arándano.....39

Figura 5. Clasificación de los polifenoles.....42

Figura 6. Clasificación de documentos según su tipo.....54

Figura 7. Clasificación de documentos según su lugar de publicación.....55

Figura 8. Clasificación de documentos según su lugar de realización55

Figura 9. Clasificación de documentos según el año.....56

Figura 10. Clasificación de documentos según su idioma.....57

Figura 11. Temas principales abordados en la revisión.....58



MICROORGANISMOS ENDÓFITOS PRESENTES EN LAS ESPECIES VEGETALES DEL GÉNERO *Vaccinium* COMO PRODUCTORES DE METABOLITOS SECUNDARIOS CON POTENCIAL FARMACOLÓGICO.

Resumen

Los microorganismos endófitos se encuentran en los espacios intercelulares de las plantas sin generar daño alguno, es así como se presenta una asociación mutualista endófito-planta, donde la planta brinda nutrición y hospedaje al endófito y a cambio ésta recibe beneficios para su supervivencia, lo anterior gracias a que los endófitos poseen la capacidad de producir metabolitos secundarios que le confieren a la planta diversas propiedades. Además, existen estudios que demuestran que estos metabolitos también tienen aplicaciones en el ámbito de la medicina.

El género *Vaccinium* está compuesto por diferentes especies entre las cuales se encuentran *V. angustifolium*, *V. corymbosum* y *V. myrtillus*, que son conocidas como arándanos y se distribuyen a nivel mundial; en Latinoamérica se encuentra la especie *V. meridionale* y es llamada comúnmente “mortiño”. Estas plantas se destacan por producir metabolitos secundarios que le confieren propiedades antioxidantes y antimicrobianas, así mismo características medicinales, ya que actúan como antidiabéticos y antitumorales. Estos metabolitos también pueden ser producidos o estimulados por las comunidades endófitas presentes en las plantas, por lo cual son una gran alternativa para el desarrollo de nuevos medicamentos o cuidados paliativos para enfermedades que suelen presentar complicaciones o reacciones secundarias a los tratamientos comunes.

En la presente revisión se profundizó en los diferentes microorganismos endófitos descritos en el género *Vaccinium*, así como los metabolitos secundarios producidos por los mismos, donde se pudo establecer que los metabolitos secundarios de los endófitos como son candidatos potenciales para el tratamiento de diferentes enfermedades por medio del desarrollo de nuevos medicamentos.

Palabras clave: Microorganismos endófitos, *Vaccinium*, metabolitos secundarios, enfermedad.

Abstract

Endophytic microorganisms are found in the intercellular spaces of plants without causing any damage, this is how an endophyte-plant mutualistic association occurs, where the plant provides nutrition and harbors the endophyte and in return it receives benefits for its survival, the above thanks because endophytes have the ability to produce secondary

metabolites that confer various properties to the plant. In addition, there are studies that show that these metabolites also have applications in the field of medicine.

The genus *Vaccinium* is made up of different species, including *V. angustifolium*, *V. corymbosum* and *V. myrtillus*, which are known as blueberries and are distributed worldwide; the species *V. meridionale* is present only in Latin America and it is known as "mortiño". These plants stand out for producing secondary metabolites that confer antioxidant and antimicrobial properties, as well as other medicinal characteristics, since they act as antidiabetic and antitumor agents. These metabolites can also be produced or stimulated by endophytic communities present in plants, which is why they are a great alternative for the development of new drugs or palliative care for diseases that usually present complications or secondary reactions to common treatments.

In the present review, the different endophytic microorganisms described in the *Vaccinium* genus were studied in depth, as well as the secondary metabolites produced by them, where it was established that endophyte secondary metabolites are potential candidates for the treatment of different diseases by means of the development of new drugs.

Key words: Endophytic microorganisms, *Vaccinium*, secondary metabolites, disease.

1. Introducción

Con el paso de los años se han venido estudiando las plantas medicinales con el fin de promover la producción de nuevos fármacos, lo cual ha llevado a analizar la importancia de la interacción mutualista que tienen las plantas con las comunidades microbianas que las habitan, más exactamente los microorganismos endófitos, ya que esta simbiosis puede afectar positivamente la producción, calidad y cantidad de los medicamentos de origen natural¹. Los endófitos se definen como microorganismos que colonizan los tejidos internos de las plantas sin ser causantes de infección o daño aparente².

Los efectos beneficiosos que recibe la planta por parte del endófito se deben a la producción de metabolitos secundarios, entre estos se encuentran la promoción del crecimiento, protección contra fitopatógenos, resistencia a diversos tipos de estrés ambiental, entre otros³.

Algunos de los compuestos bioactivos beneficiosos que han sido encontrados de los endófitos son taxol, camptotecina, huperzina A, resinas, oxacilina, ampicilina, catequina, ácido gálico, cefalexina, terpenoides, entre otros, los cuales tienen cualidades que permiten el desarrollo de fármacos antiartríticos, antimicrobianos, anticancerosos, antidiabéticos, insecticida e inmunosupresores, siendo las plantas con sus endófitos la fuente del 80% de los medicamentos naturales disponibles en el mercado y siendo también una gran alternativa para superar la resistencia a fármacos que cada vez es más preocupante⁴. Esto demuestra la importancia de la producción de nuevos productos farmacológicos desde la etnomedicina a través del conocimiento etnobotánico tradicional, en un mundo donde la

automedicación ha causado la reducción de la efectividad de los fármacos, en consecuencia, se hace necesario buscar nuevas alternativas⁵.

Históricamente las plantas medicinales han sido manipuladas en forma de ensayo y error para lograr evidenciar sus cualidades y así emplearlas en tratamientos terapéuticos, como por ejemplo los que van dirigidos hacia las enfermedades infecciosas, donde se ha ido viendo el incremento progresivo de los microorganismos multiresistentes, siendo esto un problema de salud pública, por lo cual se busca poder crear antibióticos a partir de hongos endófitos, ya que estos pueden ejercer acción bactericida sin causar daño alguno⁶.

Grandes cualidades han sido mencionadas en la literatura respecto a los hongos endófitos, por ejemplo, los compuestos bioactivos obtenidos a partir de ellos poseen un papel de inmunosupresión en las cirugías de trasplante, donde contribuyen a que el receptor no tenga rechazo por el órgano del donante. Un ejemplo de esto es un producto fúngico llamado ciclosporina, obtenido del hongo *Trichoderma polysporum*, que es reconocido por ser un importante inmunosupresor que aumenta en gran medida la tasa de éxito de las operaciones de trasplante, esto es solo una breve mirada de la gran variedad de compuestos de importancia clínica que se pueden obtener⁶.

Entre las bacterias endófitas descritas se encuentra *Pseudomonas viridiflava*, que produce un grupo de compuestos llamados ecomicinas, los cuales actúan como lipopéptidos antifúngicos contra microorganismos como *Cándida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, dos patógenos humanos de gran importancia debido al tipo de infección que producen⁷. La descripción de la comunidad endófito bacteriana ha venido en aumento en la última década debido a las nuevas tecnologías de secuenciación, es de resaltar su potencial como fuente de compuestos con utilidad farmacológica.

El arándano y el mortiño son árboles pertenecientes al género *Vaccinium*, de la familia *Ericaceae*, son reconocidos como frutos del bosque y se caracterizan por tener propiedades antioxidantes, hipocalóricas y medicinales; en la antigüedad se usaron para combatir

infecciones urinarias, inflamaciones y cálculos en los riñones. Los flavonoides y las antocianinas son algunos de los compuestos que participan en la capacidad antioxidante de estos frutos, ya que disminuyen la acción de los radicales libres en el metabolismo, asociados a enfermedades como cáncer, alzheimer, envejecimiento y enfermedades cardiacas⁸.

Por lo anterior, surge un gran interés en conocer la relación entre la capacidad medicinal de las plantas del género *Vaccinium* y la presencia de microorganismos endófitos en las mismas, y, de igual manera, profundizar en el potencial farmacológico de los metabolitos secundarios producidos tanto por las plantas como por sus endófitos.

2. Objetivos

Objetivo general

Definir las especies de microorganismos endófitos de las plantas de arándano y mortiño con potencial biotecnológico por medio de una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

- Determinar los endófitos presentes en el mortiño y el arándano, mediante una revisión bibliográfica.
- Identificar los diferentes metabolitos secundarios reportados en las plantas de mortiño, arándano y sus endófitos para conocer su aplicación específica.
- Relacionar la presencia de los endófitos con el potencial biotecnológico del mortiño y el arándano.

3. Antecedentes

Jiménez (2004), habla de un término de gran relevancia, la antibiosis, el cual se relaciona con la acción bactericida, algunos hongos son capaces de producir sustancias capaces de generar dicha antibiosis. Los hongos los endófitos, tienen un metabolismo primario que le da a las células energía y precursores vitales para su desarrollo y reproducción, y uno secundario, el cual ayuda a producir sustancias que no tienen funciones en el crecimiento celular, sin embargo, este es un tema que se retomará más adelante. Las sustancias obtenidas a partir del metabolismo secundario son las que pueden llegar a tener un efecto antibiótico.⁹

Ramírez *et al* (2006), evalúan el antagonismo de los hongos endófitos de plantas medicinales como alternativa para el tratamiento de las bacterias patógenas de mayor interés como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, dicho estudio arrojó resultados prometedores. El empleo de distintas cepas de hongos tales como *Alternaria sp.*, *Phoma sp.*, *Nigrospora sp.*, *Epicoccum sp.* y *Mycelia sterilia* permitió la observación de la acción antibacteriana ejercida por cada uno de ellos y determinar la viabilidad de los hongos propuestos para cada bacteria, siendo el mejor resultado antimicrobiano el de *Mycelia sterilia* sobre la bacteria *Klebsiella pneumoniae*.¹⁰

Sun *et al* (2006) determinaron que la bacteria endófito *Bacillus amyloliquefaciens*, presente en la planta medicinal *Scutellaria baicalensis*, tiene gran importancia debido a que este es

un microorganismo co-productor de surfactina y fengicina, dos compuestos lipopéptidos de origen natural que ejercen actividad antimicrobiana, antifúngica y antitumoral, por lo cual son potencialmente aplicables en medicina, industria y agricultura.¹¹

El arándano es uno de los frutos pertenecientes al género *Vaccinium*, del cual se profundizará en sus beneficios durante la revisión. Skupień (2006), señala que este fruto (*Vaccinium corymbosum*) es ampliamente cultivado en Estados Unidos y, más recientemente, en el continente europeo. Se caracteriza por ser un fruto de bayas grandes y de color intenso, que contiene calcio, hierro, fósforo, compuestos fenólicos y bajas calorías, no obstante, la composición química puede verse afectada según factores genéticos o ambientales. Este fruto ha sido usado por los indígenas americanos como remedio vegetal antitusivo y analgésico¹²

Abreu (2008) indica que las especies autóctonas de *Vaccinium* en Latinoamérica son abundantes, sin embargo, solo unas pocas son empleadas como fuente de frutos consumibles, y así mismo, gran cantidad de estas aún se encuentran sin estudiar¹³.

Gaviria *et al* (2009) determinaron que el mortiño (*Vaccinium meridionale*), otro de los frutos pertenecientes a este género, es una baya que contiene un alto nivel de compuestos polifenólicos que se expresan por su capacidad antioxidante, y que, además, está a niveles superiores comparables con frutos de *Vaccinium corymbosum*, *Vaccinium angustifolium* y *Vaccinium virgatum* encontrados en diferentes latitudes del mundo¹⁴.

Delgado *et al* (2009), indica la definición para microorganismos endófitos propuesta por De Bary en 1866, donde los define como “un ser vivo que mora en el organismo interno de otro” y, posteriormente, en 1986, Carrol especifica que los hongos endófitos son endosimbiontes, excluyendo de esta agrupación a los hongos patógenos y a las micorrizas; al complementar este concepto se añade que estos microorganismos viven en la planta de

manera asintomática durante gran parte de su vida, estimulando en algunos casos el desarrollo y el vigor de la planta¹⁵.

Pérez *et al* (2009), determinan que las bacterias endófitas pueden ser aisladas de los tejidos de las plantas, tanto en su interior como superficialmente, estas son conocidas ya que pueden interactuar con patógenos sin causar enfermedad alguna en la planta. Algunos de los beneficios que se conocen en la planta por parte de los endófitos son la contribución a la fijación del nitrógeno, la solubilización de fosfato y la remoción de contaminantes¹⁶.

Giusiano *et al* (2010), mencionan que gran variedad de las plantas medicinales como manzanilla, romero, eneldo, hinojo, que ahora se tienen en América fueron traídas de Europa, Asia y África, sin embargo, la gran mayoría de las plantas medicinales presentes son originarias del continente americano y se denominan nativas, las cuales eran empleadas por los indígenas para curar heridas o manchas en la piel¹⁷.

Jalgaonwala *et al* (2011), recopilaron información sobre los diversos compuestos bioactivos que se obtienen a partir de los hongos endófitos aislados de las plantas medicinales, dándole particular interés a sus aplicaciones como insecticidas, anticancerígenos, antivirales y a su actividad biológica como la capacidad antioxidante y antimicrobiana. La existencia de los microorganismos endófitos se conoce desde hace más de cien años y son vistos como fuente sobresaliente de metabolitos secundarios¹⁸.

Xylaria spp. es un hongo endófito del cual se conoce su presencia en gran variedad de plantas. Rosa *et al* (2011) aislaron dicho género de las hojas sanas de un árbol de *Sandoricum koetjape*, logrando extraer dos compuestos naturales producidos por el mismo, 2-cloro-5-metoxi-3-metilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona y 7-hidroxi-8-metoxi-3,6-dimetildibenzofuran-1,4-diona; por medio de ensayos *in vitro* se pudo evidenciar que dichos compuestos mostraron actividad contra *Plasmodium falciparum* (K1, cepa multirresistente)¹⁹.

Aly *et al* (2011), describen la diversidad de los endófitos, ya sea por el clima de afinidad, como climas fríos, trópicos o climas templados; adicionalmente, se complementa la definición del término endófito, precisando que estos pueden volverse patógenos durante la senescencia celular de su hospedador. La transmisión de los hongos endófitos se da generalmente por contacto de las aerosporas, aunque algunos endófitos también pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones de plantas por medio de semillas²⁰.

Por otro lado, Scalvenzi (2012), se enfoca en determinar la capacidad de los hongos endófitos de biotransformar los compuestos que se creen intermedios en la síntesis de los medicamentos y concluyó que pueden biotransformar los metabolitos, generando productos alternos, debido a la oxidación y la acción enzimática⁵.

Andrade (2012) indica que el mortiño (*Vaccinium floribundum*) tiene una gran variedad de usos en los que se encuentra la elaboración de jugos, vinos, mermeladas, entre otros. Su importancia deriva de que cuenta con una gran variedad de azúcares, antioxidantes, vitaminas, fósforo, calcio y potasio, como se mencionó anteriormente²¹.

Además, Santamaría *et al* (2012) mencionan que el mortiño (*Vaccinium floribundum*) es de gran importancia ya que con su fruto se puede tratar diferentes enfermedades como calmar el reumatismo, fiebres y cólicos, entre otros²².

Sánchez *et al* (2013), señalan que la gran mayoría de los hongos endófitos pertenecen al filo Ascomycota, sin embargo, existen hongos endófitos pertenecientes a los filos Basidiomycota y Zigomycota. Adicionalmente, también se clasifican en clavicipitáceos y no clavicipitáceos, teniendo en cuenta su taxonomía, función, plantas hospederas, evolución, entre otras²³.

Hardoim *et al* (2015) señalan que el término endófito fue descrito por primera vez en 1809 por Heinrich Friedrich Link, el cual lo define como un hongo que habita en las plantas y que es parcialmente parásito, sin embargo, esta definición se ha venido actualizando con el paso de los años²⁴.

Passari *et al* (2015), mencionan que las bacterias endófitas encontradas con mayor frecuencia son los actinomicetos, que son microorganismos Gram positivos y desempeñan un papel importante en la descomposición de materia orgánica. Su importancia se deriva de la capacidad de producir metabolitos secundarios en los que se incluyen antibióticos, antitumorales y hormonas de crecimiento vegetal, utilizados en distintas industrias²⁵.

Fouda *et al* (2015), indican que las plantas medicinales pueden presentar colonización simultánea por varios hongos, lo que se denomina hiperdiversidad. En esta investigación realizada en la planta medicinal *Asclepias sinaica* se identificaron tres endófitos fúngicos (*Penicillium chrysogenum*, *Alternaria alternata* y una tercera cepa descrita como *hifas estériles*), los cuales mostraron capacidad de producir enzimas extracelulares (pectinasas, celulasas, lipasas, amilasas, lacasas, proteasas) que mejoran el estado nutricional de la planta. Los hongos endófitos participaron en la promoción del crecimiento de la planta a través de la producción de amoníaco y fitohormonas, particularmente ácido acético indol (IAA), por otro lado, también presentaron actividad antimicrobiana contra diferentes patógenos debido a los metabolitos secundarios producidos²⁶.

Kasote *et al* (2015) señalan que los antioxidantes son compuestos capaces de disminuir el daño causado por el estrés oxidativo desencadenado por las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales promueven el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y el envejecimiento; además, los antioxidantes también se encargan de la regulación de los niveles de radicales libres, los cuales intervienen en la apoptosis, el transporte de iones, la expresión génica y la señalización dentro de las células animales, sin embargo, en condiciones fisiopatológicas como la inflamación, el metabolismo de

compuestos extraños y la radiación se puede producir un aumento que conlleva a un daño sobre algunas biomoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos²⁷.

Gouda *et al* (2016), mencionan que algunos compuestos producidos por microorganismos endófitos pueden ser alcaloides, ácidos fenólicos, quinonas, esteroides, taninos y terpenoides, los cuales le confieren a la planta características tales como propiedades antimicrobianas, insecticidas, y demás. La producción de sustancias se ve altamente relacionada con la capacidad de adaptación de las plantas hospederas a su entorno⁴.

Gómez *et al* (2016), mencionan que las zonas tropicales ricas en vegetación son las más diversas en cuanto a microorganismos endófitos se refiere, y que muchas de estas especies aún se encuentran sin caracterizar, ya que la mayoría de estudios han sido realizados en zonas templadas. Por otro lado, se sabe que los hongos endófitos tienen gran impacto en la fotosíntesis, en el antagonismo con otros microorganismos y en el desarrollo farmacéutico²⁸.

Singh *et al* (2017) mencionan que las bacterias endófitas tienen un papel importante en la producción de diferentes compuestos bioactivos como alcaloides, esteroides, terpenoides, pempareas, policetonas, flavonoides, quinoles y fenoles, y el insecticida natural azadiractina, los cuales pueden aplicarse en la producción de insumos agrícolas, industriales y médicos²⁹.

Zhang *et al* (2018) determinaron que la fotosíntesis puede verse alterada por la presencia de endófitos, como es el caso de los microorganismos pertenecientes al género *Epichloë* que poseen la capacidad de incrementar la concentración de clorofila del árbol *Elymus dahuricus*, esta acumulación promueve la intercepción de luz, la asimilación y conversión de carbono³⁰.

Ortiz *et al* (2018), determinan que la actividad benéfica de las bacterias en la planta se puede dividir en directa e indirecta. Los beneficios directos son la producción de proteasas, sideróforos, fitohormonas como el ácido indolacético (AIA), y compuestos como el cianuro de hidrógeno (HCN), entre otros. Mientras que los beneficios indirectos incluyen las acciones inhibitorias, antagónicas o de control biológico de potenciales fitopatógenos. Dos de las bacterias endófitas más estudiadas son los géneros *Pseudomonas* y *Burkholderia*, debido a su utilidad como fuente de productos metabólicos, por ejemplo, antibióticos (fenazinas y 2,4-diacetilfloroglucinol) y compuestos orgánicos volátiles antifúngicos (ácido cianhídrico, dimetilhexadecilamina y dimetildisulfuro), la presencia de estos endófitos bacterianos se informa en plantas de arándano (*Vaccinium corymbosum* L.)³.

Boruta *et al* (2018) mencionan que *Penicillium citrinum* es un hongo endófito productor de metabolitos secundarios, entre los cuales se encuentra la compactina, también conocida como mevastatina; éste metabolito se utiliza para la producción de pravastatina, un fármaco reductor de colesterol³¹.

Llvisaca *et al* (2018) mencionan que en *Vaccinium* spp. los polifenoles se encuentran en mayor cantidad en las hojas, en comparación con la concentración presentada en los frutos. Entre estos antioxidantes, las antocianinas presentan mayor concentración en los frutos comparados con las hojas. Además, las concentraciones de estos compuestos son dependientes del efecto ambiental³².

Jurikova *et al* (2018) mencionan que el arándano pequeño (*Vaccinium oxycoccos*) ha sido empleado para el control y la prevención de diferentes afecciones, gracias a su contenido de proantocianidinas y otros compuestos como antocianinas y quercetina, las cuales le confieren propiedades como protección del tracto urinario, actividades cardioprotectoras y anticancerígenas, además de propiedades antibacterianas y antifúngicas³³.

Smeriglio *et al* (2019) señalan que diferentes compuestos purificados de diversos tipos de bayas tienen acción antimicrobiana contra bacterias patógenas como *Salmonella* y *Staphylococcus aureus* y, específicamente, el extracto de arándano (*Vaccinium myrtillus*) mostró inhibición contra *H. pylori* y varias cepas de *Bacillus*, *Clostridium* y *Staphylococcus*³⁴.

Goulart *et al* (2019) determinaron que en la planta *Passiflora incarnata* hay una mayor producción de flavonoides en las hojas de ésta. Además, se determinó que las bacterias endófitas del género *Sphingomonas* ayudan en la síntesis de flavonoides, gracias a la detección del gen flavonol sintasa por medio de PCR, el cual codifica una enzima catalizadora para la formación de flavonoides a partir dihidroflavonoles³⁵.

Paramanatham *et al* (2019), indican que los hongos endófitos se encuentran en su mayoría en plantas terrestres, y que contrario a lo que se pensaba, sí pueden darse en climas árticos, aunque en menor proporción que en los climas tropicales³⁶.

Como anteriormente se mencionó, Hereme *et al* (2020) indican que los endófitos *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium brevicompactum*, *Alternaria sp.*, *Phaeosphaeria sp.* y *Eupenicillium osmophilum*, presentes en la planta *Colobanthus quitensis*, producen una mayor apertura estomática, por consiguiente, habrá una mayor absorción de CO₂ atmosférico, lo que conduce a una mayor fotosíntesis en la planta³⁷.

Yu *et al* (2020) indican que la presencia del hongo endófito (*Epicoccum nigrum*) aumenta el contenido de delfinidina y malvidina, derivados de las antocianinas en las bayas de uva *Vitis vinifera*³⁸.

Lin *et al* (2020) indican que el arándano (*Vaccinium corymbosum*, *Vaccinium angustifolium*) cuenta con una alta concentración de compuestos fenólicos que otorgan la capacidad antioxidante de la fruta; ofrece varios usos medicinales entre los que se encuentra reducir el riesgo de obesidad y de cáncer, bajar la presión arterial, prevenir el envejecimiento y el desarrollo de diabetes tipo 2³⁹.

4. Marco teórico

4.1 Endófitos

El término endófito es conocido desde el siglo XIX y se refiere a aquellos microorganismos que viven dentro de las plantas, no obstante, el significado de este término ha ido variando con el paso del tiempo y los avances de la ciencia, donde se ha añadido a esta definición que los endófitos son organismos vivos que viven dentro de los tejidos vegetales causando infecciones asintomáticas⁴⁰.

Estos microorganismos pueden ser hongos, bacterias y actinomicetos, y tienen la capacidad de vivir dentro de la planta toda su vida o parte de ella. Estos microorganismos subsisten en una asociación mutualista o simbiótica con la planta, sin causar ningún síntoma de infección²⁵. Habitan en los espacios intercelulares de tallos, peciolo, raíces y hojas de las plantas sin causar daño⁴¹.

Debido a que los hongos endófitos poseen ciertas similitudes con los hongos micorrícicos es importante resaltar tres diferencias principales que corresponden a características que tienen los hongos micorrícicos y de las cuales los hongos endófitos carecen: la presencia de hifas especializadas, la sincronización del desarrollo planta-hongo y los beneficios directos para la planta con respecto a la transferencia de nutrientes⁴².

Estos microorganismos tienen una función importante debido a que ellos reciben nutrientes y protección de las plantas; a cambio, los endófitos pueden producir metabolitos que

contribuyen a su supervivencia, ya que esta asociación ayuda a potenciar ciertas características, como por ejemplo promover su crecimiento y producción de la biomasa de la planta. Además, algunos de estos microorganismos le pueden conferir protección contra enemigos naturales como herbívoros y patógenos⁴². Esto se puede dar por medio de tres mecanismos: directo, en donde se van a producir enzimas y/o metabolitos secundarios, indirectos que sucede cuando el endófito aumenta la expresión de mecanismos intrínsecos de la planta hospedera y ecológicos, como, por ejemplo, competencia con patógenos por el nicho²³.

Existen tipos de endófitos según sus estrategias de vida, los denominados “obligados”, son aquellos que son dependientes de los tejidos vegetales para su multiplicación, sobrevivencia y transmisión a otras plantas, por ende, estos no son cultivables, ya que no pueden sobrevivir en medios con nutrientes artificiales; otros son los endófitos “oportunistas”, que son los que prosperan generalmente fuera de la planta (epífitos) y colonizan ocasionalmente la endosfera de la planta. Por último, están los endófitos “facultativos”, que comprenden la mayoría de los microorganismos endófitos y se caracterizan por la capacidad de poder sobrevivir en el suelo, en medios con nutrientes artificiales, en la superficie y el interior de las plantas, son los que cuentan con el mayor potencial para el desarrollo de productos comerciales naturales. Así mismo, los endófitos también pueden clasificarse por ser endófitos comensales, aquellos que no ejercen ningún efecto sobre la planta, pero sí consumen los metabolitos producidos por la misma, y los endófitos beneficiosos, los que favorecen al crecimiento y resistencia de la planta utilizando mecanismos como la producción de amoníaco, cianuro, sideróforos de ácido indol-3-acético, fijación de nitrógeno y solubilización de fosfato^{2,24}.

Según una hipótesis que data del año 1898, cuando se evidenció un cuadro toxicológico que presentaban los animales por el consumo de semillas pertenecientes a pastos infectados por hongos clavicipitáceos, y apoyada en otros descubrimientos, se concluyó

que la colonización por hongos endófitos clavicipitáceos le confiere a los pastos resistencia al ataque de insectos y herbívoros^{23,43}.

Los hongos endófitos están clasificados en dos grupos: endófitos clavicipitáceos (C-endófitos), clase I y endófitos no clavicipitáceos (NC-endófitos) clase II, III y IV. Donde se destacan algunas especies (Tabla 1). Esta clasificación se da por la evaluación de la taxonomía, planta hospedera y funciones ecológicas (Tabla 2). Los endófitos clavicipitáceos (C-endófitos) clase I generalmente colonizan pastos, ocurren durante brotes de las plantas y causan una infección intracelular sistemática^{19,36,42}.

Tabla 1. Géneros representativos de hongos endófitos clavicipitáceos y no clavicipitáceos. Basada en “Endophytic Fungi of Tropical Forests: A Promising Source of Bioactive Prototype Molecules for the Treatment of Neglected Diseases”¹⁹. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

Clavicipitáceos	No Clavicipitáceos
<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Cordyceps</i> ➤ <i>Balansia</i> ➤ <i>Epichloë / Neotyphodium</i> ➤ <i>Claviceps</i> ➤ <i>Myriogenospora</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Alternaria</i> ➤ <i>Arthrobotrys</i> ➤ <i>Aspergillus</i> ➤ <i>Cladosporium</i> ➤ <i>Colletotrichum</i> ➤ <i>Coprinellus</i> ➤ <i>Curvularia</i> ➤ <i>Fusarium</i> ➤ <i>Paecilomyces</i> ➤ <i>Penicillium,</i> ➤ <i>Phanerochaete</i> ➤ <i>Phoma</i>

Por otro lado, los endófitos no clavicipitáceos (NC-endófitos) están divididos en tres clases cada uno de estos presentan diferentes características. Los de clase II pueden crecer en tejidos tanto encima como debajo del suelo y su colonización tisular es extensa. La

diversidad de estos endófitos en la planta huésped es muy limitada, sin embargo, pueden transmitirse tanto horizontalmente como verticalmente, este último modo por medio de las semillas o rizomas, además esta clase tiene la capacidad de conferir tolerancia al estrés del hábitat a las plantas hospedadoras. Los de clase III crecen en tejido encima del suelo, presentan infecciones localizadas y se transmiten de forma horizontal; la planta huésped puede presentar una diversidad de endófitos muy alta. Los endófitos de clase IV crecen en las raíces y su colonización es extensa^{36,42,43}.

Tabla 2. Criterios para la caracterización de los hongos endófitos. Tomada de “Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina”²³.

Criterio	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, corteza, 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	Incrementan la biomasa de la planta, confieren tolerancia al estrés biótico y abiótico y protegen contra los	Inducen resistencia a las enfermedades, protección contra los herbívoros y modifican la sensibilidad al estrés abiótico	Inhiben el crecimiento de patógenos y producen metabolitos secundarios tóxicos para los herbívoros

	herbívoros	hongos patógenos por acción de los metabolitos secundarios	mediante la producción de los metabolitos secundarios	
*Transmisión de hongos endófitos en las plantas: vertical, a través de las semillas, y horizontal, se adquieren del medio ambiente.				

Además de la clasificación mencionada anteriormente que divide los hongos endófitos en dos grupos (colonizadores y no colonizadores de pastos) se añade a ésta el grupo de hongos endófitos micorrizales, que pueden establecer relaciones de continuo mutualismo, antagonismo o neutralismo con su planta huésped¹. Su reproducción puede ser meiosporica, lo cual se refiere a la reproducción sexual por medio de esporas, o mitosporica, la cual es una reproducción asexual que se da por medio de conidiogénesis¹.

Los endófitos bacterianos se pueden clasificar en dos grupos: facultativos y obligados⁴⁴. Pertenecen en su mayoría a los filos Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria, y estos a su vez pueden ser Gram negativos o Gram positivos¹⁸. También pueden ser otras clases como Bacteroidetes, Planctomycetes y Verrucomicrobia. Los géneros que se encuentran con mayor abundancia como endófitos son: *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Micrococcus*, *Pantoea* y *Microbacterium*³.

Las bacterias endófitas deben adherirse a la rizosfera de la planta antes de entrar a ella, donde la raíz produce sustancias quimiotácticas que facilitan la colonización por medio de pili y flagelos⁴⁵.

4.2 Metabolitos secundarios

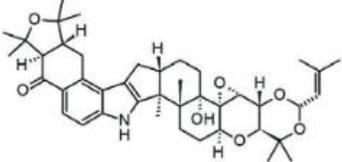
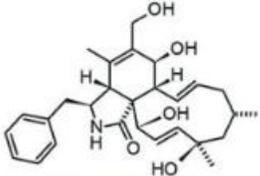
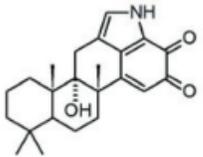
Los efectos benéficos que recibe la planta por parte del endófito se deben a la producción de metabolitos secundarios. Un metabolito es cualquier compuesto producido por un organismo, puede ser para su crecimiento y desarrollo (metabolito primario), o para su supervivencia o mecanismo de defensa (metabolito secundario). Se denominan metabolitos secundarios ya que son sintetizados a partir de los metabolitos primarios⁴. Los metabolitos secundarios son compuestos de bajo peso molecular que no son necesarios para el crecimiento del cultivo, se producen como adaptación a las condiciones ambientales; en las interacciones metabólicas planta-endófito cumplen funciones específicas tales como señalización, defensa y regulación de su simbiosis, a su vez, estos imitan la estructura y función de los compuestos de la planta huésped. La variedad de metabolitos le ofrece a la planta mayor resistencia contra nematodos, hongos, plagas, ganado, insectos, entre otros, a cambio de nutrición para el endófito en cuestión⁴¹.

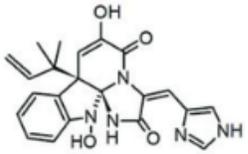
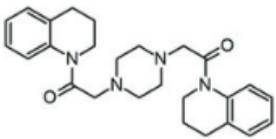
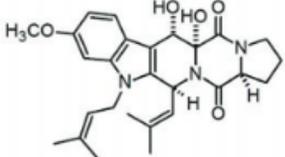
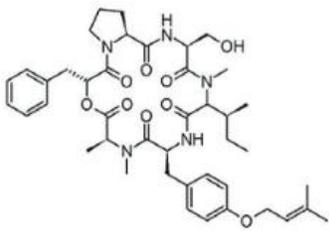
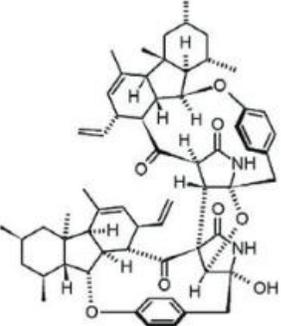
Los metabolitos secundarios de las plantas se sintetizan por tres vías metabólicas importantes, tales como policétido, shikimato y mevalonato. Principalmente, las vías del policétido participan en la síntesis de ciertos grupos de metabolitos secundarios, como polifenoles, quinina y prostaglandinas. La segunda vía, shikimato, contribuye a la síntesis de aminoácidos que poseen un anillo aromático en su estructura, como lo son triptófano, fenilalanina y tirosina. Por último, la vía metabólica del mevalonato está involucrada en la síntesis de secologanina, que a su vez da origen a la strictosidina, la cual es precursora de alcaloides indólicos y compuestos anticancerosos como vinblastina, vincristina y CPT1. Estas vías pueden observarse en plantas, bacterias y hongos, sin embargo, no se observan en animales^{36, 46}.

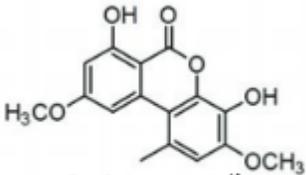
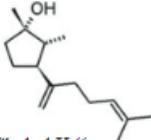
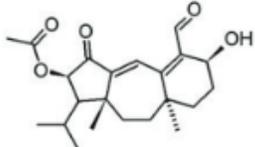
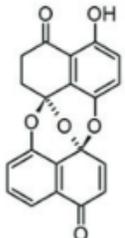
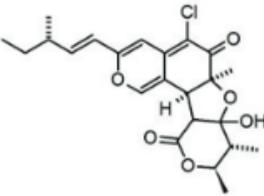
Los endófitos son capaces de producir metabolitos secundarios con posibles aplicaciones biotecnológicas en el área de salud y en el área ambiental. (Tabla 3). Se clasifican en policétidos, péptidos no ribosómicos, alcaloides y terpenos, según la estructura química y

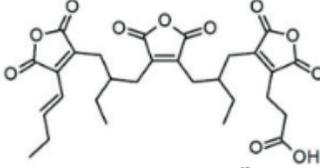
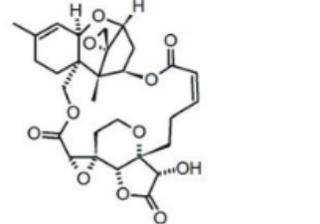
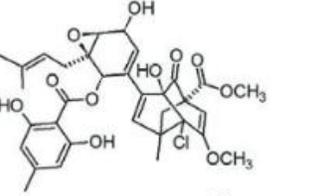
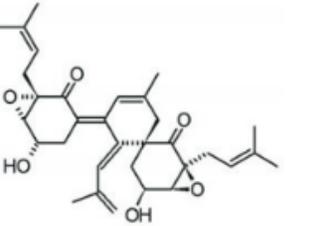
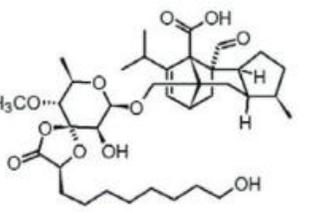
la vía biosintética de los mismos, entre los cuales, los policétidos son los que cuentan con mayor variedad⁴⁷. Los metabolitos secundarios extraídos de los endófitos pertenecen a diversos grupos estructurales adicionales como esteroides, policetonas, flavonoides, quinonas, fenoles, xantonas, isocoumarinas, benzopirranonas, tetralonas, citocalasinas, derivados de perileno, furandiones, depsipéptidos y enniatinas, algunos de estos grupos aún se encuentran sin explorar³⁶.

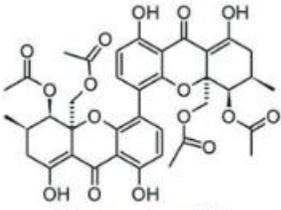
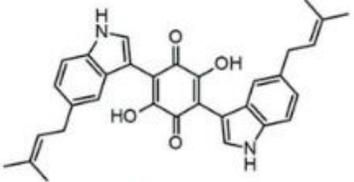
Tabla 3. Ejemplos selectos de metabolitos secundarios con actividad biológica aislados de hongos endófitos. Tomada de ‘‘Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina’’²³.

Hongo endófito / planta hospedera	Metabolito secundario / Núcleo base	Actividad biológica
<p><i>Neotyphodium lolii</i> (<i>Clavicipitaceae</i>). Endófito de <i>Lolium perenne</i> (<i>Poaceae</i>).</p>	 <p>Lolitrem B⁵⁷ Alcaloide indolterpénico.</p>	<p>Neurotóxico. Inhibidor de los canales de calcio activados por potasio</p>
<p><i>Endothia gyrosa</i> IFB-E023 (<i>Cryphonectriaceae</i>). Endófito de <i>Vatica mangachapo</i> (<i>Dipterocarpaceae</i>).</p>	 <p>Citocalasina Z10⁵⁸ Alcaloide policétido isoindólico.</p>	<p>Citotóxico. En líneas celulares de leucemia K562.</p>
<p><i>Mycleptodiscus</i> sp. (<i>Magnaporthaceae</i>). Endófito de <i>Desmotes incomparabilis</i> (<i>Rutaceae</i>).</p>	 <p>Micleptodiscina B⁵⁹ Alcaloide indolterpénico.</p>	<p>Citotóxico. En líneas celulares de fibroblastos humanos IMR-90.</p>

<p><i>Penicillium sp.</i> (<i>Trichocomaceae</i>). Endófito de <i>Mauritia flexuosa</i> (<i>Arecaceae</i>).</p>	 <p>Glandicolina B⁶⁰ Alcaloide α-carbolinico.</p>	<p>Antimicrobiano. Contra <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Micrococcus luteus</i> y <i>E. coli</i>.</p>
<p><i>Aspergillus niger</i> IFB-E003 (<i>Trichocomaceae</i>). Endófito de <i>Cynodon dactylon</i> (<i>Poaceae</i>).</p>	 <p>Aspernigerina⁶¹ Alcaloide piperazinico.</p>	<p>Citotóxico. En líneas celulares de los carcinomas nasofaríngeo epidermoide, cervical Hela y colorectal SW1116.</p>
<p><i>Aspergillus tamarii</i> (<i>Trichocomaceae</i>) Endófito de <i>Ficus carica</i> (<i>Moraceae</i>).</p>	 <p>Fumitremorgina B.⁶² Alcaloide indolil dicetopiperazinico.</p>	<p>Antifúngico. Activo contra los fitopatógenos <i>Fusarium graminearum</i>, <i>Botrytis cinerea</i>, <i>Phytophthora capsici</i>, <i>Phytophthora oryzae</i>.</p>
<p><i>Pullularia sp.</i> BCC 8613 (<i>Dothioraceae</i>). Endófito de <i>Calophyllum sp.</i> (<i>Calophyllaceae</i>).</p>	 <p>Pularina A.⁶³ Depsipéptido.</p>	<p>Antiplasmodico. Contra <i>Plasmodium falciparum</i> K1. Antiviral. Contra el virus del herpes simple (HSV-1).</p>
<p><i>Neonectria ramulariae</i> Wollenw KS-246 (<i>Nectriaceae</i>). Endófito de un árbol no identificado.</p>	 <p>Bispirrocicina.⁶⁴ Alcaloide dímero de la pirrocicina.</p>	<p>Inhibidor enzimático. Actúa sobre la prolilpolipeptidasa.</p>

<p><i>Cephalosporium sp.</i> IFB-E001 (<i>Incertae sedis</i>). Endófito de <i>Trachelospermum jasminoides</i> (<i>Apocynaceae</i>)</p>	 <p>Grafislactona A.⁶⁵ Benzocromeno policétido.</p>	<p>Antioxidante. Inhibe la peroxidación del ácido linoleico.</p>
<p><i>Epichloë festucae</i> (<i>Clavicipitaceae</i>). Endófito de varias especies de pastos (<i>Poaceae</i>).</p>	 <p>Chokol K.⁶⁶ Sesquiterpeno (2,6-ciclofarnesano, esqueleto reportado sólo en endófitos).</p>	<p>Atractor de insectos. Atractor de la mosca <i>Botanophila</i> para la propagación de esporas.</p>
<p>Hongo CR115 no identificado. Endófito de <i>Daphnopsis americana</i> (<i>Thymelaeaceae</i>).</p>	 <p>Guanacastepeno.⁶⁷ Diterpeno (guanacastano, esqueleto reportado sólo en endófitos).</p>	<p>Antibacterial. Contra <i>S. aureus</i> y <i>Enterococcus faecium</i>.</p>
<p><i>E. gomezpompae</i> (<i>Pleosporaceae</i>). Endófito de <i>C. acuminata</i> (<i>Verbenaceae</i>).</p>	 <p>Preusomerina EG₁.²⁵ Bisnaftoespirocetal.</p>	<p>Antifúngico. Contra <i>P. capsici</i>, <i>P. parasitica</i>, <i>F. oxysporum</i> y <i>A. solani</i>.</p>
<p><i>Chaetomium globosum</i> (<i>Chaetomiaceae</i>). Endófito de <i>Ginkgo biloba</i> (<i>Ginkgoaceae</i>).</p>	 <p>Quetomugilina D.⁶⁸ Isocromano policétido.</p>	<p>Antifúngico. Activo contra <i>Mucor miehei</i>. Tóxico para <i>Artemia salina</i>.</p>

<p><i>Dwayaangam colodena</i> (<i>Orbiliaceae</i>). Endófito de <i>Picea rubens</i> (<i>Pinaceae</i>).</p>	 <p>Cordianhidrido B.⁵⁹ Anhídrido derivado de ácidos grasos.</p>	<p>Insecticida. Contra el lepidóptero <i>Choristoneura fumiferana</i>.</p>
<p><i>Myrothecium roridum</i> IFB-E091 (<i>incertae sedis</i>). Endófito de raíces de <i>Artemisia annua</i> (<i>Asteraceae</i>).</p>	 <p>Roritoxina E.⁶⁰ Macrólido tipo tricoteceno.</p>	<p>Citotóxico. En líneas celulares de carcinoma gástrico SGC-7901 y hepatocarcinoma SMMC-7721.</p>
<p><i>Pestalotiopsis fici</i> (<i>Amphisphaeriaceae</i>). Endófito de un árbol no identificado colectado en Hangzhou, República Popular China.</p>	 <p>Cloropupukeananina.⁷⁰ Dimero policétido prenilado.</p>	<p>Antiviral. Inhibe la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1).</p>
<p><i>Pestalotiopsis fici</i> (<i>Amphisphaeriaceae</i>). Endófito de un árbol no identificado colectado en Hangzhou, República Popular China</p>	 <p>Pestalofona C.⁴² Dimero policétido prenilado.</p>	<p>Antifúngico. Contra <i>Candida albicans</i>, <i>Geotrichum candidum</i> y <i>Aspergillus fumigatus</i>.</p>
<p><i>Morinia logiappendiculata</i> (<i>Amphisphaeriaceae</i>). Endófito de Santolina rosmarinifolia (<i>Asteraceae</i>), <i>Helichrysum stoechas</i> (<i>Asteraceae</i>), <i>Thymus mastichina</i> (<i>Lamiaceae</i>) y <i>Calluna vulgarisin</i> (<i>Ericaceae</i>).</p>	 <p>Moriniafungina.⁷¹ Diterpeno tipo sordiarina.</p>	<p>Antifúngico. Contra <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. krusei</i> y <i>C. lusitaniae</i>.</p>

<p><i>Phoma sp. (Incertae sedis).</i> Endófito de <i>Costus sp.</i> <i>(Costaceae)</i></p>	 <p>Formaxantona A.⁷² Dímero de xantona policétida.</p>	<p>Antifúngico. Contra <i>Phytophthora infestans</i>, <i>Botrytis cinerea</i>, <i>Pyricularia oryzae</i> y <i>Ustilago violacea</i>.</p>
<p><i>Chaetomium sp.</i> <i>(Chaetomiaceae).</i> Endófito de <i>Salvia officinalis</i> <i>(Lamiaceae).</i></p>	 <p>Cocliodinol.⁵⁶ Alcaloide indólico.</p>	<p>Citotóxico. Contra líneas celulares de linfoma murino t L5178Y.</p>

Los microorganismos endófitos tienen la capacidad de imitar algunos metabolitos de la planta hospedera y producirlos, sin embargo, existe la posibilidad de que en subcultivos artificiales repetidos los endófitos puedan perder esta capacidad; además, en ciertos casos, los endófitos requieren la maquinaria molecular de la planta para la producción de algunos metabolitos, por lo tanto, si se cultivan en un medio artificial no cuentan con esta maquinaria, dicho fenómeno se denomina “atenuación”. No obstante, los metabolitos secundarios propios de los endófitos continúan siendo producidos con normalidad en indefinido número de generaciones, debido a que estos no son fitoquímicos, son metabolitos producidos por maquinarias codificadas por el genoma del microorganismo endófito⁴⁸.

En la última década ha aumentado el número de estudios sobre endófitos debido a que los metabolitos producidos por estos tienen una gran variedad de usos como por ejemplo en la industria farmacéutica³⁶. Algunas de las aplicaciones que pueden darse a estos metabolitos dependiendo de la actividad que exhiben pueden ser como antifúngicos, antibacterianos, anticancerígenos, antidiabéticos o inmunomoduladoras⁴⁸.

Uno de los metabolitos secundarios más importantes y que cambió la historia de la medicina es la penicilina, la cual es obtenida a partir del hongo *Penicillium notatum*, este

metabolito fue descubierto en 1929 por Alexander Fleming, debido a que observó cómo el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus* se veía afectado por la cepa de *Penicillium*, a partir de esto se descubrió que la penicilina era un potencial antibiótico que tenía efectos de inhibición contra bacterias Gram + como *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. y, que adicionalmente, era un compuesto que mostraba poca toxicidad para el hombre^{9,42}.

Otro de los metabolitos secundarios importantes es el taxol, un medicamento utilizado en el tratamiento de cáncer de mama y de ovario, el cual fue inicialmente aislado del árbol tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*), posteriormente se descubrió que este árbol albergaba microorganismos endófitos como *Taxomyces andreanae* capaces de sintetizar el taxol; en la actualidad se sabe que puede ser producido por otras especies de hongos endófitos como *Fusarium solani*, *Pestalotiopsis microspora*, *Alternaria* sp. *Periconia* sp., y *Aspergillus* sp^{23,36}.

4.3 Género *Vaccinium*

El género *Vaccinium* de la familia *Ericaceae* está compuesto por 450 especies, estas se encuentran principalmente en el hemisferio norte, con distribución en centroamérica y norte de Suramérica. Entre las especies más conocidas están *V. myrtillus* conocido como arándano en Europa y *V. macrocarpon* nativa de Norteamérica. Las especies más cultivadas son *V. corymbosum*, *V. ashei* y *V. angustifolium*^{13,49}.

La mayoría de las plantas de este género son arbustos erectos o rastreros, pueden presentar una altura variable (0,3 a 7,0 m) según la especie, hojas largas, caducas o perennes. Su fruto es conocido por tener propiedades de colorantes y antioxidantes; además, presentan fibra, azúcares, minerales, lípidos, vitaminas, antocianidinas, benzenoides, ácido hidroxicinámico, proantocianidinas, flavonoides y fenilpropanoides, y se ha demostrado que tienen efectos positivos en distintas enfermedades⁴⁹.

4.3.1 Mortiño

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Ericales

Familia: Ericaceae

Subfamilia: Vaccinioideae

Género: *Vaccinium*

Especies: *V. floribundum*, *V. meridionale*, *V. corymbodendrum*

Figura 1. Clasificación taxonómica del mortiño. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

Pertenece al género *Vaccinium* y tiene gran interés debido a su contenido de polifenoles como ácido cinámico, flavonoles, antocianinas y antocianidinas. En América del Sur se han reportado varias especies entre las cuales se encuentran *V. corymbodendrum*, *V. floribundum* y *V. meridionale*^{8,14}. Dependiendo del país se les conoce con diferentes nombres, en Ecuador se les puede encontrar como mortiño, manzanilla de cerro, raspadura quemada, uva de los Andes, uva de monte; en Colombia es conocido como agraz, arándano andino, arándano jamaicano y, en Perú, como congama, pushgay y macha macha (Tabla 4). Crecen en una altitud entre 2600 a 4000 m, en climas templados y fríos, en temperaturas entre 8 a 16 °C, se pueden encontrar en las zonas montañosas del país y requiere de suelos con pH ligeramente ácidos de 4 a 5^{22,50,51}.

Tabla 4. Nombres comunes de algunas especies de *Vaccinium* latinoamericanas. Tomada de “Fitoquímica del género *Vaccinium* (Ericaceae)”¹³.

Espece	País	Nombre común
<i>V. corymbodendrum</i>	Perú	Congama
<i>V. crenatum</i>	Venezuela	Albricias

	Perú	Huamapinta, sachsauro
<i>V. floribundum</i>	Santa cruz, Bolivia	Frijundilla
	Perú	Congama, macha macha
	Ecuador	Manzanilla del cerro
<i>V. meridionale</i>	Colombia	Agraz, mortiño, mortiño amargo
	Venezuela	Arandino, chivacú, uva cimarrona

El mortiño es un arbusto ramificado que puede llegar a medir hasta 2,5 m, de hoja pequeña con el margen aserrado o crenado, con flores pequeñas solitarias o en racimos. El fruto es una baya esférica lisa de 5 a 8 mm de diámetro y de color azul o rojo vinotinto según su especie, su coloración puede variar según el tiempo de maduración. Tradicionalmente se usa en la coloración textil, con fines comestibles y, principalmente, medicinales, ya que se le conoce por su gran capacidad antioxidante^{22,50}.



Figura 2. Fruto del mortiño. Tomada de “Estudio de la composición química y la capacidad antioxidante de un extracto polifenólico del mortiño proveniente de diferentes regiones de Ecuador”⁵⁹

Se ubica geográficamente en el noreste de Sudamérica (Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y Venezuela)⁸. En Colombia podemos encontrarlo más exactamente en los departamentos de Antioquia, Magdalena (Sierra Nevada de Santa Marta), Boyacá (Paipa, Reserva Forestal Ranchería) y Cundinamarca (en los municipios de Guasca, Subachoque, La Calera y Páramo de Guachetá)⁵¹.

Respecto a sus propiedades medicinales y nutricionales se sabe que el mortiño cuenta con presencia de fibra, compuestos fenólicos y un bajo contenido de calorías, por lo cual es adecuado para el uso en dietas. Además, contiene Vitamina C, lo cual contribuye con la reducción de azúcar en la sangre, y Vitamina A, que fortalece la visión. Este fruto ayuda a tratar problemas de gripe, hipoglucemia y diabetes, adicionalmente tiene efectos beneficiosos en el tratamiento de problemas digestivos y vasculares, entre otros²².

Los hongos endófitos encontrados en el árbol mortiño son *Cladosporium oxysporum*, *Cladosporium* sp, *Penicillium* sp, *Cladosporium cladosporioides* y *Paraphaeosphaeria* sp⁵², sin embargo, no se descarta la presencia de más microorganismos fúngicos, así como de bacterias endófitas, las cuales no se encuentran referenciadas en la literatura.

4.3.2 Arándano

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Ericales

Familia: Ericaceae

Subfamilia: Vaccinioideae

Género: *Vaccinium*

Especies: *V. angustifolium*, *V. ashei*, *V. corymbosum*,
V. myrtillus, *V. dunalianum* var. *Urophyllum*

Figura 3. Clasificación taxonómica del arándano. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

El arándano pertenece al género *Vaccinium*, está compuesto por diferentes especies entre las cuales se encuentran el arándano ojo de conejo (*Vaccinium ashei*), el arándano bajo (*Vaccinium angustifolium* Aiton) y el arándano alto (*Vaccinium corymbosum* L)⁵³. Los arbustos de esta planta pueden variar de tamaño, desde centímetros a 2.5 metros de altura, presenta hojas simples y caedizas, su forma puede ser variada y su distribución por la rama es de forma alterna, los estomas se encuentran en el envés de la hoja presentando una densidad hasta de 300 por mm².

El fruto es una baya redondeada de 7 a 9 mm de diámetro y su color va de rojo a violeta y negro, dependiendo de la especie⁵⁴. Tiene un alto valor nutricional debido a que presenta zinc, hierro, y manganeso, también contiene b-caroteno, luteína y zeaxantina, además de compuestos antioxidantes como flavonoides, donde se encuentran las antidiocinas y los flavonoles⁵⁵. Además, se sabe que los arándanos presentan una mayor actividad antioxidante durante las primeras etapas de maduración y la pigmentación inicial⁵³.



Figura 4. Fruto del arándano. Tomado de “El arándano en el Perú y el mundo.”⁵⁴.

Los países líderes en la producción de arándanos son Estados Unidos, Australia y Canadá, el líder en Asia es Corea del sur y en los últimos años los cultivos de arándanos en China y Turquía han ganado gran importancia⁵³.

Con el tiempo se ha generado gran interés por sus efectos benéficos en la salud, por ejemplo, los arándanos ayudan a disminuir la presión arterial y el colesterol en la sangre, además presenta propiedades antidiabéticas y, protección de las células β pancreáticas del estrés oxidativo inducido por glucosa⁵³.

Históricamente los arándanos se han utilizado para la prevención y el tratamiento de infecciones urinarias; una de las hipótesis sugeridas tiene que ver con que el contenido de ácido quínico causaba grandes cantidades de ácido hipúrico, el cual se excretaba por la orina y actuaba como agente antibacteriano, sin embargo, varios estudios han mostrado que el efecto es solo temporal, por lo que existen dudas sobre esta idea. Adicionalmente, se ha demostrado que los arándanos evitan que bacterias como *E. coli* se unan al epitelio urinario, gracias a su contenido de fructosa⁵⁶ y proantocianidinas, las cuales intervienen en la inhibición de la adherencia de patógenos como *E. coli* a las células uroepiteliales³³.

Las bacterias endófitas más abundantes encontradas en la planta de arándano son *Pantoea agglomerans*, *Pseudomonas protegens*, *Streptomyces griseocarneus* y *Burkholderia contaminans*; en menor proporción, se encuentran *Bacillus cereus* y *Microbacterium terrae*.

Los géneros *Burkholderia* spp y *Pseudomonas* spp son de vital importancia debido a que producen metabolitos secundarios como las fenazinas y el 2,4-diacetilfloroglucinol, los cuales actúan como antibióticos, además producen ácido cianhídrico, dimetilhexadecilamina y dimetildisulfuro, que son compuestos orgánicos volátiles que actúan como antifúngicos³.

4.4 Actividad antioxidante

Los antioxidantes protegen al organismo de los radicales libres, disminuyendo o retardando la oxidación sobre diferentes sustratos. Estos antioxidantes se pueden encontrar de manera sintética, como son el butilhidroxitolueno (BHT) y el butilhidroxianisol (BHA), que son los de uso más frecuente, o de forma natural que se pueden encontrar en diferentes alimentos como los frutos del bosque^{57,58}. En los últimos tiempos se ha optado por usar productos vegetales que posean alta capacidad antioxidante, ya que el uso de antioxidantes de tipo sintético puede desencadenar efectos secundarios entre los cuales pueden mencionarse hepatomegalia, aumento del colesterol e inducción de cáncer hepático¹⁴.

4.4.1 Radicales libres

Los radicales libres se conocen como moléculas inestables, debido a que en su estructura atómica tienen uno o más electrones desapareados y se dan durante el proceso de respiración mitocondrial. Tienen la capacidad de combinarse con proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos, y al combinarse con estas moléculas les sustraen un electrón, por lo cual generan un gran daño en ellas, ya que se oxidan y pierden su función específica en la célula⁸. Particularmente en el ADN produce la modificación de bases nitrogenadas, lo cual puede desencadenar el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis²¹.

Cabe aclarar que la presencia de niveles bajos de radicales libres en una dosis adecuada en el organismo es importante, ya que estos se involucran en procesos como la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y algunos aminoácidos, sin embargo, estos niveles saludables pueden aumentar debido a factores ambientales o a la mala alimentación, y llegar así a ser perjudiciales para la salud⁵⁹. Los radicales libres se encuentran muy relacionados con el envejecimiento, pero en bajas concentraciones juegan un papel importante en la respuesta contra agentes infecciosos, vías de señalización celular, la senescencia y la apoptosis celular⁶⁰.

Los antioxidantes actúan sobre estos radicales donando uno de sus electrones para aparearlo con el electrón libre del radical, así este ya no puede conjugarse con ninguna molécula, a su vez el antioxidante puede convertirse en un radical libre, pero con acción de toxicidad baja o nula²¹.

4.4.2 Antioxidantes

4.4.2.1 Polifenoles

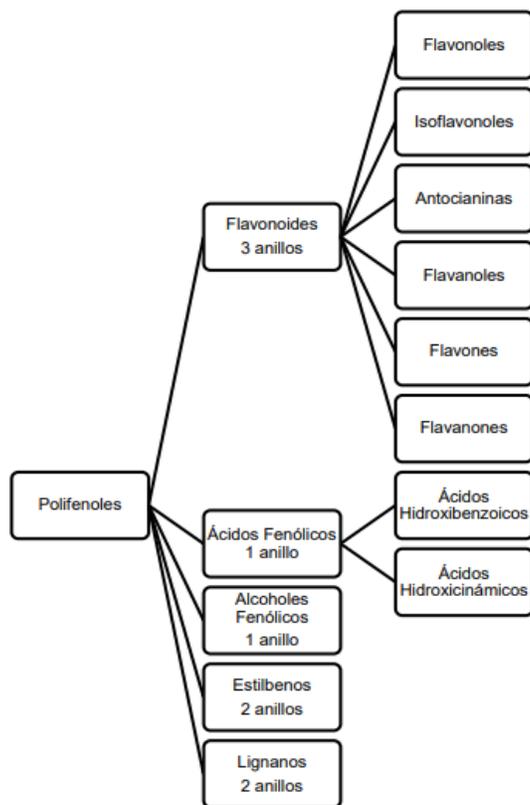


Figura 5. Clasificación de los polifenoles. Tomada de “Estudio de la composición química y la capacidad antioxidante de un extracto polifenólico del mortiño proveniente de diferentes regiones de Ecuador”⁵⁹.

Unos de los compuestos químicos del mortiño y del arándano son los polifenoles, están divididos en varios subgrupos entre los cuales se encuentran los flavonoides que incluyen a los flavonoles, las flavonas, las flavanonas, flavan-3-oles, isoflavonas, chalconas, dihidrochalconas, antocianinas y los fenil propanoides que incluyen a los derivados de ácidos hidroxicinámicos. También se conocen los estilbenoides (resveratrol) y los derivados del benzoico (ácido gálico y elágico, etc.)⁶¹. Estos compuestos proporcionan la actividad antioxidante a estas plantas⁵⁸.

En los frutos de *Vaccinium* se encuentran los siguientes polifenoles: ácido cinámico, flavonoides, antocianinas y antocianidinas. Diferentes estudios han mostrado que la mayor concentración de antocianinas se encuentra en la piel del fruto⁵⁷.

El contenido de los polifenoles en alimentos puede verse afectado por diversos factores, como pueden ser la exposición a la luz, factores ambientales, temperatura de almacenamiento, procesamiento y métodos culinarios, maduración en el momento de cosecha, entre otros⁶².

4.4.2.1.1 Flavonoides

Existen alrededor de 5000 flavonoides distintos que se pueden encontrar en diferentes plantas, frutos y semillas. La estructura química está compuesta por dos anillos fenilos, ligados mediante un anillo pirano. Formando un esqueleto de difenilpiranos: C6-C3-C6, en la mayoría de los flavonoides⁶³. Su actividad antioxidante está dada por la quelación de hierro y el secuestro de radicales libres, además, los flavonoides ejercen inhibición sobre

diferentes oxidasas, retirando el oxígeno reactivo, especialmente los que se presentan en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y peróxidos lipídicos⁶³.

Los flavonoides son importantes metabolitos secundarios de las plantas, se encuentran en una amplia gama de bayas comestibles y verduras, se dividen en varios subgrupos en los que se encuentran: chalcones, flavonas, flavonoles e isoflavonas, y tienen gran variedad de beneficios para la salud en enfermedades como diabetes, aterosclerosis, alzheimer, además cuentan con propiedades anticancerígenas. También se sabe que son inhibidores de enzimas como la xantina oxidasa (XO), la ciclooxigenasa (COX), la lipoxigenasa y la fosfoinositol 3-quinasa. En la planta cumplen diferentes funciones, en las flores son responsables del color y el olor, en los frutos atraen polinizadores, además protegen a la planta de estrés biótico y abiótico, actúan como filtro UV y ayudan a la protección contra diferentes climas⁶⁴.

4.4.2.1.2 Proantocianidinas (Taninos condensados)

Las proantocianidinas son los flavonoides más habituales en la dieta, pueden ser oligómeros y polímeros de flavan 3-oles, su síntesis requiere de las vías metabólicas del policétido y del shikimato. Están presentes en alimentos como las uvas, el cacao, el chocolate, el vino tinto y el té verde, y otras frutas y verduras. Entre sus beneficios se encuentran efectos sobre diferentes tipos de enfermedades metabólicas e infecciones (Tabla 5)^{65,66}.

Tabla 5. Efectos de las proantocianidinas sobre diversas enfermedades. Tomada de “Proantocianidinas del arándano: cómo combatir de forma natural la gingivitis”⁷⁰.

ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN
Infecciones urinarias	Inhibición de la adhesión de <i>Escherichia coli</i> a la mucosa del tracto urinario
Úlcera de estómago	Inhibición de la adhesión de <i>Helicobacter pylori</i> a la mucosa gástrica

Gripe	Inhibición de la adhesión y de la capacidad infecciosa del virus
Cáncer	Inhibición de la proliferación de las células cancerosas Actividad anti-radicales libres Apoptosis de las células cancerosas Inhibición de la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP) Inhibición de la angiogénesis y de la inflamación
Enfermedad cardiovascular	Aumento de la resistencia de las proteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación Inhibición de la agregación plaquetaria Reducción de la tensión arterial Inhibición de la trombosis y la inflamación Aumento de la concentración plasmática de HDL-colesterol
Caries dental	Reducción en la síntesis de polisacáridos extracelulares Inhibición de la producción de ácido por parte de las bacterias cariogénicas Inhibición de las proteínas que se unen a glucanos Reducción de la formación de placa dental
Enfermedad periodontal	Inhibición de la formación de placa dental y de la adhesión de patógenos periodontales Inhibición de la actividad proteolítica de origen bacteriano y tisular Inhibición de la síntesis de citosinas por las células inmunitarias y de la mucosa Inhibición de la síntesis de metaloproteinasas de la matriz por las células inmunitarias y de la mucosa

Estos compuestos tienen enlaces tipo A y tipo B, donde las de tipo A son de gran importancia en el control de las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli*, debido a que estos inhiben la adherencia de las fimbrias tipo P, las cuales son uno de los factores de virulencia de esta bacteria⁶⁷

Otros estudios han revelado que las proantocianidinas presentan actividad antiadherente contra las levaduras *C. glabrata* y *C. albicans*, por lo cual son de gran interés para evitar la formación de biopelículas en casos de candidiasis oral⁶⁸.

Así mismo, se ha descrito su capacidad antiviral, ya que estos antioxidantes pueden disminuir los títulos de virus como Hepatitis A, Hepatitis C y Virus Aichi a niveles casi indetectables, y también pueden reducir los síntomas asociados a la infección producida por Virus Aichi, hallazgos que son prometedores para futuras investigaciones sobre sus aplicaciones⁶⁹.

4.4.2.1.3 Antocianinas

Las antocianinas son un grupo de pigmentos rojos que se encuentra en la vegetación, se conocen aproximadamente 20, de las cuales las más estudiadas son la pelargonidina, delfinidina, cianidina, petunidina, peonidina y malvidina. Están constituidas por una molécula de aglicona, que se une a un azúcar por medio de un enlace β -glucosídico. Su estructura básica es 2-fenilbenzopirilio, que consta de dos grupos aromáticos: un benzopirilio (A) y un anillo fenólico (B)⁷¹.

Tiene gran interés terapéutico debido a que tiene una gran variedad de beneficios como reducción de la enfermedad coronaria, efectos anticancerígenos, antitumorales, antiinflamatorios y antidiabéticos. Estas se encuentran relacionadas con su actividad antioxidante, ya que las antocianinas son capaces de atrapar especies reactivas del oxígeno, también de inhibir la oxidación de lipoproteínas y la agregación de plaquetas⁷¹.

4.4.2.2 Ácido ascórbico (Vitamina C)

Está constituido por lactona, dos grupos hidroxilo enólicos y un grupo de alcohol primario y secundario, es una vitamina hidrosoluble que interviene en el mantenimiento de huesos, dientes y vasos sanguíneos, ya que contribuye a la formación del colágeno y a la absorción del hierro no hémico en el organismo, otra de sus cualidades es la acción anti-infecciosa y antitóxica, adicional a esto también reduce la presencia de trombos en la sangre y permite

disolver el exceso de calcio para evitar el taponamiento de la vena aorta. El organismo no cuenta con la capacidad de producir vitamina C, por lo cual debe ser ingerida en los alimentos^{21,59}.

4.5 Microorganismos endófitos presentes en el género *Vaccinium* como fuente de fármacos

Algunos endófitos se han reportado de aislamientos realizados en especies de *Vaccinium*, como *Vaccinium vitisidaea* (arándano rojo, arándano europeo) y *V. myrtillus* en Europa, *V. dunalianum* var. *urophyllum* (arándano del sur de China) en China; también en tallos de *V. macrocarpon* y *V. corymbosum* (arándano norteamericano) en Nueva Jersey⁷².

Los endófitos fúngicos son una gran apuesta para el desarrollo de antimicrobianos de utilidad clínica, que permitan combatir algunos de los agentes infecciosos más comunes. Un ejemplo de esto son los endófitos fúngicos presentes en el arándano del sur de China (*Vaccinium dunalianum* var. *Urophyllum*), los cuales son microorganismos mutualistas capaces de tener un efecto inhibitorio sobre cepas patógenas como *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. y *Proteus vulgaris*, y la levadura *C. albicans*. Algunas de las especies de endófitos descritas en este arbusto son *Colletotrichum* sp., *Epicoccum nigrum*, *Pestalotiopsis vicola*, *Monochaetia kansensis*, *Colletotrichum siamense*, *Sordariomycetes* spp., *Colletotrichum acutatum*, *Ceuthospora pinastri* y *Nemania diffusa*, sin embargo, aunque todas presentaron efectos de inhibición sobre todas las cepas infectivas probadas, los mejores efectos inhibitorios fueron ejercidos por *Epicoccum nigrum*, seguido por *Colletotrichum* sp. El efecto de inhibición de las cepas patógenas sobre el crecimiento se observó en los extractos obtenidos a partir de los microorganismos endófitos, lo cual muestra que tienen un alto potencial antimicrobiano que puede ser aprovechado para el control de enfermedades fúngicas o bacterianas⁷³.

Epicoccum nigrum es productor de metabolitos secundarios como 2-metil-3-nonil prodiginina, el cual presenta una alta actividad antimicrobiana contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, además ejerce actividad anticancerígena contra SK-MEL-28 y A375P, dos líneas celulares de melanoma humano. Por otro lado, *Epicoccum nigrum* también produce el metabolito bis (2-etilhexil) ftalato, este ejerce actividad anticancerígena moderada contra SK-MEL-28 y A375P, y además presenta actividad antileucémica y antimutagénica, lo cual sugiere que *Epicoccum nigrum* es un potencial microorganismo para la búsqueda de nuevos medicamentos contra el cáncer⁷⁴.

El hongo endófito *Cladosporium cladosporioides* ha sido aislado de raíces de mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw)⁵² y de diferentes vegetales. En la literatura se encuentran descritas sus propiedades antifúngicas, además de su capacidad de producir taxol, un compuesto anticancerígeno, huperzina A, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y potencial tratamiento contra el alzheimer, y calfoquinas, que son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos como cáncer, problemas inflamatorios y condiciones asociadas con el trasplante de órganos¹⁷.

Xylaria sp. es un endófito fúngico que ha sido descrito en especies de plantas como *Abies holophylla* y *Garcinia*. Este hongo ha sido encontrado en el arándano bajo (*Vaccinium angustifolium*) que proviene del bosque acadiano de Nuevo Brunswick y Nueva Escocia, Canadá, es capaz de producir un compuesto llamado griseofulvina, el cual no es fitotóxico y tiene gran actividad antifúngica sobre patógenos en plantas, además también ha sido usado como terapéutico para enfermedades de piel a causa de infecciones por algunas especies del género *Trichophyton*⁷⁵.

En posteriores estudios, se identifica esta especie como *Xylaria ellisii*, la cual ha sido aislada de *Vaccinium angustifolium* y *V. corymbosum*. A partir de esta especie endófito fue posible caracterizar varios compuestos naturales conocidos como griseofulvina, declorogriseofulvina, citocalasina D, zigosporina E, epoxicitocalasina D, hirsutaína A, ácido piliformico, ácido 2,3-dihidro,2,4-dimetilbenzofurano -7-carboxílico, pentapéptido cíclico 1, xilalarótido A y pentapéptido cíclico 2. Adicionalmente, se descubrió una familia de ocho nuevos pentapéptidos cíclicos a los que llamaron ellisiaminas, donde uno de ellos (Ellisiamina A) mostró actividad inhibitoria moderada contra la bacteria *Escherichia coli*⁷².

Se han identificado diversas bacterias endófitas en la planta *Vaccinium corymbosum*, entre las cuales se encuentra *Burkholderia contaminans*, que muestra actividad contra hongos y bacterias por medio de la biosíntesis de diferentes metabolitos secundarios, como occidiofungina y pirrolnitrina, los cuales tienen actividad antifúngica y antibacteriana contra patógenos humanos⁷⁶.

Otro de los microorganismos identificados es *Serratia marcescens*, un endófito bacteriano que ha sido aislado de *Vaccinium uliginosum*, y que produce un pigmento rojo llamado prodigiosina, el cual tiene gran importancia debido a su amplio rango de aplicaciones antiproliferativas y anticancerígenas, antipalúdicas, antibacterianas, antifúngicas, e inmunosupresoras⁷⁷.

En el mortiño (*Vaccinium meridionale*) se han identificado endófitos fúngicos, donde se encuentra el género *Penicillium*, el cual tiene la capacidad de producir diferentes metabolitos secundarios con distintas actividades, por ejemplo, algunos tienen efecto sobre el sistema nervioso central, neurohumoral y periférico, como la Agroclvin-I, la Aurantioclavina, las isofumigaclavinas A y B, la isocanoclavina-I, la costaclavina y la piroclavina, entre otros. Además, puede presentar actividad antitumoral y antibiótica, por

los siguientes metabolitos: agroclavina-I, festuclavina, piscarinina A y B, roquefortina, y viridicatina, entre otros⁷⁸.

4.6 Microorganismos endófitos y su relación con la capacidad antioxidante

Los flavonoides están ampliamente relacionados con la actividad antioxidante de los frutos del género *Vaccinium*, a su vez, estos actúan como mecanismo de defensa contra el ataque de patógenos, por tanto, los flavonoides pueden verse alterados bien sea positiva o negativamente por la presencia de microorganismos endófitos⁷⁹.

En el caso del arándano *Vaccinium myrtillus*, se puede comparar la acumulación de flavonoides en respuesta a la colonización por microorganismos endófitos y patógenos. Un estudio realizado para observar el comportamiento del metabolismo flavonoide muestra cómo la acumulación de dichos compuestos es mayor en plantas infectadas tanto con el patógeno *Botrytis cinérea* como con el endófito fúngico *Paraphaeosphaeria* sp., este endófito también ha sido aislado de *Vaccinium meridionale* Sw en otros estudios. Cada infección promueve aumentos individuales de determinados compuestos, la infección por el patógeno promueve específicamente la acumulación de epigallocatequina, quercetina-3 glucósido, quercetina-3-O- α -ramnosido, quercetina-3-O-(4"-HMG)-R ramnosida, ácido clorogénico y ácido cumaroil quínico, mientras que las plantas colonizadas por el endófito obtienen un mayor contenido de quercetina-3-glucurónido y cumaroil iridoide. Por otro lado, las plantas de *Vaccinium myrtillus* también mostraron alteraciones respecto a sus concentraciones de proantocianidinas, ya que en ambos casos de infección se vio un aumento considerable de las proantocianidinas oligoméricas. Respecto a las proantocianidinas insolubles, se mantuvieron en niveles más altos en las plantas control, lo cual indica que éstas podrían mantenerse como compuestos de reserva y activarse tras una infección por algún microorganismo^{52,79}.

Ocurre lo contrario con los endófitos septados oscuros, un grupo de hongos radiculares que se caracterizan por la formación de microesclerotia inter e intracelular, y también la presencia de hifas septadas oscuras tanto en la epidermis como en la corteza de la raíz del hospedero. Aunque es un grupo de endófitos muy estudiado en los últimos años, sus efectos sobre las plantas aún se encuentran en debate. *Anteaglonium gordoniae* es uno de los endófitos pertenecientes a este grupo, ha sido aislado de las raíces del arándano nativo de las montañas de Changbai, China. Al realizar la inoculación de dicho endófito en plantas de *V. corymbosum* se logró evidenciar la regulación negativa de ciertos genes específicos significativamente importantes en la ruta de la biosíntesis de los flavonoides, (gen flavonoide 3, 5-hidroxilasa (F35H), gen flavonoide 3 hidroxilasa (F3H), gen de flavonol sintasa (FLS) y gen de antocianidina reductasa (ANR)), sumado a esto se observó la disminución de astragalina y cianidina, dos productos intermedios de la biosíntesis de flavonoides⁸⁰.

5. Diseño metodológico

5.1 Tipo de investigación

Esta investigación pretende identificar los endófitos presentes en las diferentes especies de arándano y mortiño, y conocer los metabolitos secundarios producidos por los mismos, su relación con las propiedades medicinales de estas plantas y las posibles aplicaciones que puedan tener dichos metabolitos. Siendo esta una investigación de tipo cualitativo, documental, ya que la información fue seleccionada a partir de diferentes fuentes bibliográficas como artículos científicos, trabajos de grado y libros.

5.2 Universo

Literatura científica, bases de datos, artículos, libros, trabajos de grado sobre plantas medicinales y microorganismos endófitos capaces de producir metabolitos secundarios.

5.3 Población

Literatura científica, bases de datos, artículos, libros, trabajos de grado basada en el género *Vaccinium* y sus microorganismos endófitos capaces de producir metabolitos secundarios con una posible aplicación medicinal.

5.4 Muestra

Publicaciones científicas basadas en el género *Vaccinium* junto con sus propiedades medicinales, además de los metabolitos secundarios producidos por estas plantas, los microorganismos endófitos capaces de producirlos o de interferir en su síntesis, y su posible utilidad.

5.5 Métodos

5.5.1 Revisión de información existente

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como la de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y otras bases de datos como MEDLINE, PubMed, Central BioMed, NCBI, ScienceDirect, Public Library of Science, SciELO y Springer Link, así mismo en el buscador “Google académico”, sobre el tema de interés, donde se obtuvo la información necesaria para la realización del presente trabajo.

5.5.2 Selección del material bibliográfico de acuerdo a la temática a tratar

Inicialmente se investigaron las generalidades de los microorganismos endófitos y su relación con la síntesis de metabolitos secundarios; posteriormente el enfoque de la investigación se centró en las diversas especies de arándano y mortiño, con sus diferentes propiedades. De acuerdo con lo anterior, se relacionó la presencia de microorganismos endófitos en dichas plantas con su potencial biotecnológico. Se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 6).

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión del material bibliográfico. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">➤ Generalidades de los microorganismos endófitos➤ Metabolitos secundarios producidos por plantas medicinales➤ Metabolitos secundarios producidos	<ul style="list-style-type: none">➤ Otros microorganismos presentes en las plantas medicinales diferentes a los endófitos➤ Propiedades no medicinales de las plantas del género <i>Vaccinium</i>

<p>por microorganismos endófitos</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Generalidades y propiedades medicinales del género <i>Vaccinium</i> y sus diferentes especies ➤ Microorganismos endófitos presentes en las plantas del género <i>Vaccinium</i> ➤ Utilidad biotecnológica de los metabolitos secundarios producidos por los microorganismos endófitos presentes en las plantas del género <i>Vaccinium</i> 	
--	--

5.5.3 Estructuración coherente del documento

Al finalizar la selección de los temas, se procedió a organizar el documento de manera que el contenido conservara una relación lógica, tomando literatura comprendida en un rango de tiempo entre los años 2003 - 2020.

6. Resultados

6.1 Fase 1. Búsqueda y revisión de la información.

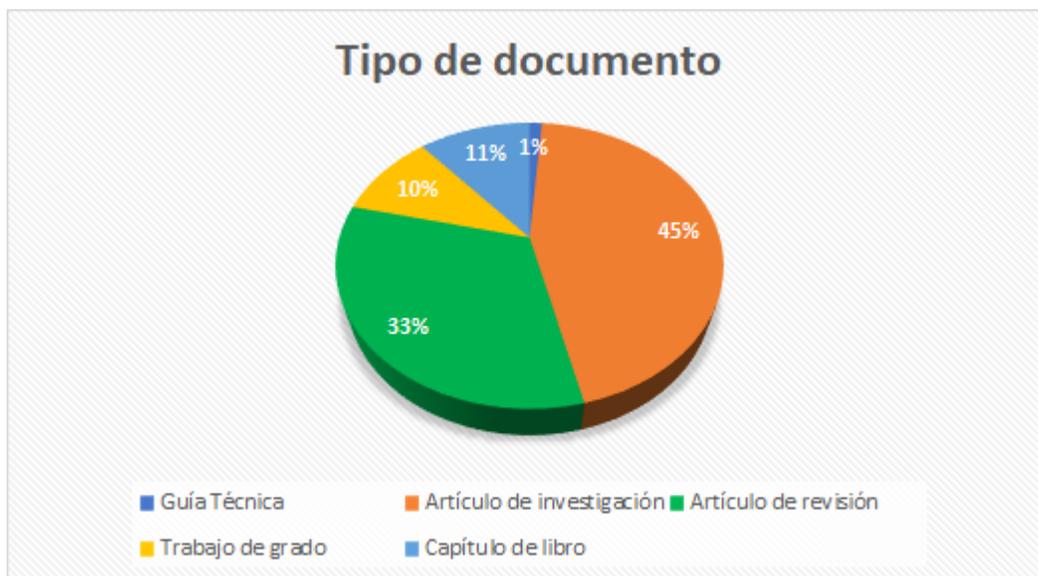
En la presente revisión documental se incluyeron referencias obtenidas a partir de búsquedas en las diferentes bases de datos como la de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y otras bases de datos como MEDLINE, PubMed, Central BioMed, NCBI, ScienceDirect, PCM, Public Library of Science, SciELO y Springer Link, así mismo en el buscador “Google académico”. Se recopilaron 150 artículos en total, y luego de los filtros de exclusión e inclusión se analizaron 80 artículos, esta información fue recopilada y

organizada en archivos electrónicos para facilitar su lectura y la estructuración del documento (Tabla 7). La información completa se encuentra en el anexo 1.

Tabla 7. Revisión de la información bibliográfica. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

Titulo	Autores	Año	Pais de publicación	Pais de realización	Idioma	Tipo de documento	Tema
Los polifenoles de los alimentos y la salud	Francisco Tomás Barberán	2003	España	España	Español	Revisión	Antioxidantes
Microhongos productores de sustancias antibióticas y sustancias citotóxicas y genotóxicas para la línea celular de fibrosarcoma HT1080	Hugo Mauricio Jiménez Melo	2004	Colombia	Colombia	Español	Trabajo de grado	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Isolation and characterization of a co-producer of fengycins and surfactins, endophytic <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ES-2, from <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Lijun Sun, Zhaoxin Lu, Xiaomei Bie, Fengxia Lu, Shengyuan Yang	2006	Paises bajos	China	Inglés	Investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica

Los documentos recopilados se encuentran clasificados en artículos científicos y de revisión, trabajos de grado, guías técnicas y libros, que aportaron información sobre los microorganismos endófitos, el género *Vaccinium* y metabolitos secundarios con aplicación biotecnológica. La clasificación de los documentos según su tipo se muestra a continuación



en la figura 6.

Figura 6. Clasificación de documentos según su tipo. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

La presente revisión aborda el contenido bibliográfico realizado y publicado a nivel



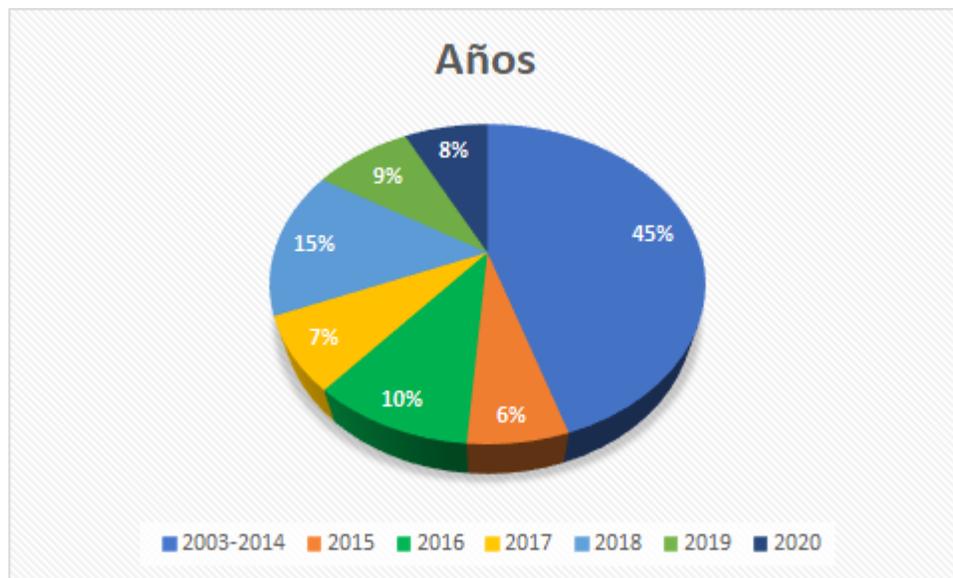
mundial, como se observa en la figura 7 y en la figura 8.

Figura 7. Clasificación de documentos según su lugar de publicación. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar



Figura 8. Clasificación de documentos según su lugar de realización. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

La búsqueda de información inicialmente se realizó en un rango de tiempo entre los años 2015 y 2020, sin embargo, este rango fue ampliado a documentos que datan desde el año 2003 hasta la actualidad, debido a que la información disponible era escasa, por lo que se quiso tener un panorama más completo respecto a la temática. La clasificación de los



documentos según año se muestra en la figura 9.

Figura 9. Clasificación de documentos según el año. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

En un principio la búsqueda de referencias bibliográficas se hizo principalmente en el idioma inglés, pero algunos de los temas consultados tenían poca información en ese idioma. En el caso de mortiño, este es un fruto endémico de Latinoamérica, por lo cual, la mayoría de la información encontrada está en idioma español. La clasificación de los documentos según el idioma se muestra en la figura 10.

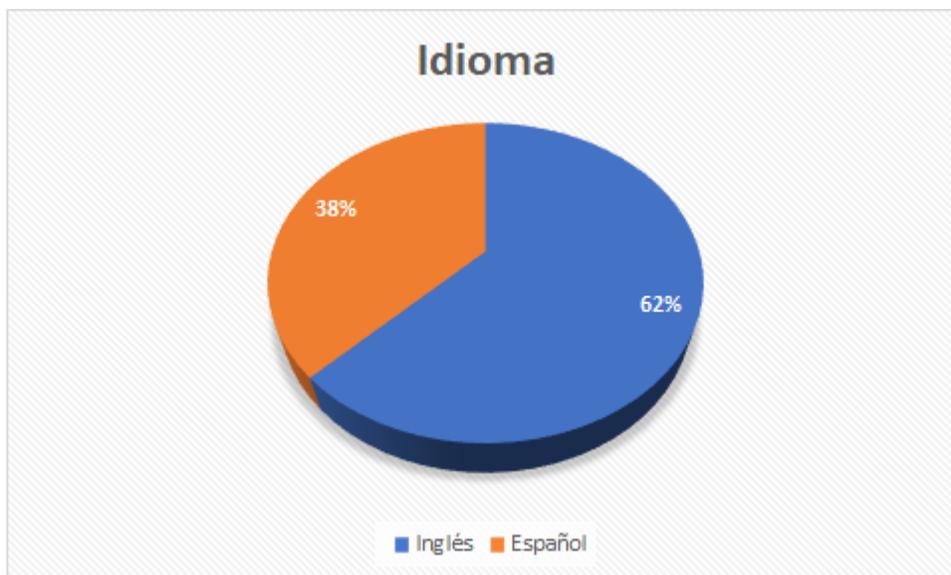


Figura 10. Clasificación de documentos según su idioma. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

6.2 Fase 2. Selección del material bibliográfico.

En esta fase se tomó la información recolectada y se catalogó según los temas principales de la revisión documental, como lo son: microorganismos endófitos, metabolitos secundarios y su actividad biológica, género *Vaccinium*, antioxidantes y microorganismos endófitos presentes en el género *Vaccinium* con aplicación biotecnológica. Lo anteriormente mencionado se puede observar en la figura 11.

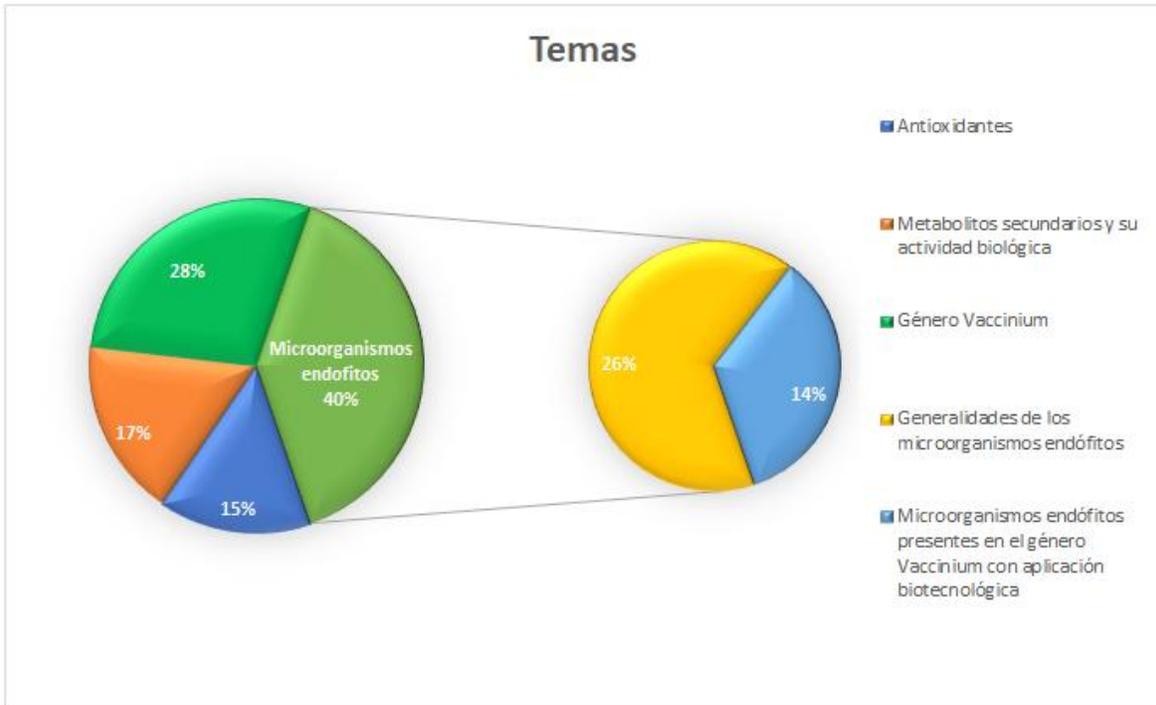


Figura 11. Temas principales abordados en la revisión. Realizado por Laura Milena Romero Ariza

6.3 Fase 3. Organización lógica del documento

El presente trabajo fue escrito empleando los documentos seleccionados de tal forma que la información presentada estuviera ordenada de manera coherente con la temática a tratar

6.4 Fase 4. Análisis de la información

Mediante el análisis de las diferentes fuentes bibliográficas se determinó que existen diferentes microorganismos endófitos presentes en las plantas del género *Vaccinium* que son capaces de producir una gran variedad de metabolitos secundarios con aplicaciones farmacológicas (Tabla 8).

Tabla 8. Metabolitos secundarios producidos por microorganismos endófitos presentes en plantas del género *Vaccinium*. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar

Microorganismo endófito	Metabolito secundario	Actividad/ Aplicación	Especie de <i>Vaccinium</i> donde puede encontrarse
<i>Colletotrichum</i> sp.	No especificado	Inhibición de <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> spp. y <i>Proteus vulgaris</i> , y la levadura <i>C. albicans</i>	<i>Vaccinium dunalianum</i> var. <i>Urophyllum</i>
<i>Epicoccum nigrum</i>	2-metil-3-nonil prodiginina	Actividad antimicrobiana contra <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. monocytogenes</i> y <i>C. albicans</i> , Actividad anticancerígena contra SK-MEL-28 y A375P	
	bis (2-etilhexil) ftalato	Actividad anticancerígena moderada contra SK-MEL-28 y A375P, actividad antileucémica y antimutagénica	
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	Taxol	Anticancerígeno	<i>Vaccinium meridionale</i> Sw
	Huperzina A	Inhibidor de la acetilcolinesterasa y potencial tratamiento contra el alzheimer	
	Calfostinas	Anticancerígeno, antiinflamatorio, efectivo en condiciones asociadas con el trasplante de órganos	
<i>Mollisia nigrescens</i>	2,3-dihidro-2-hidroxi-2,4-dimetil-5-trans-propenilfuran-	Inhibidor de la tirosin quinasa	<i>Vaccinium angustifolium</i>

	3-ona		
<i>Burkholderia contaminans</i>	Occidiofungina y pirrolnitrina	Actividad antifúngica y antibacteriana	<i>Vaccinium corymbosum</i>
<i>Serratia marcescens</i>	Prodigiosina	Aplicaciones antiproliferativas y anticancerígenas, antipalúdicas, antibacterianas, antifúngicas, e inmunosupresoras	<i>Vaccinium uliginosum</i>

Uno de los microorganismos más relevantes aislados de *Vaccinium angustifolium* y *Vaccinium corymbosum* es *Xylaria ellisii*, el cual es conocido por producir una amplia variedad de metabolitos secundarios con utilidad clínica (Tabla 9).

Tabla 9. Algunos de los metabolitos secundarios obtenidos a partir de *Xylaria ellisii* y su respectiva utilidad. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar.

Metabolito secundario	Bioactividad	Referencia
Griseofulvina	Actividad antifúngica contra <i>A. mali</i> , <i>B. cinerea</i> , <i>C. gloeosporioides</i> , <i>C. sasaki</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>M. grisea</i> , <i>P. recondite</i> y <i>B. graminis</i> f. sp. <i>hordei</i> . Tratamiento para enfermedades de la piel causadas por hongos. Actividades antibióticas y antitumorales.	Kumar <i>et al</i> (2018) ⁷⁸ Macias, Sanchez (2017) ⁸¹
Declorogriseofulvina	Actividad antifúngica contra <i>A. mali</i> , <i>B. cinerea</i> , <i>C. gloeosporioides</i> , <i>C. sasaki</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>M. grisea</i> , <i>P. recondite</i> y <i>B. graminis</i> f. sp. <i>hordei</i> .	Macias, Sanchez (2017) ⁸¹
Citocalasina D	Actividad antitumoral, antineoplásico, antiviral, antianafiláctico, antifúngico, y disruptor de los agentes de polimerización de actina. Actividad antimicobacteriana contra <i>M. tuberculosis</i> . Actividad inhibitoria contra <i>L. (V.) braziliensis</i>	Macias, Sanchez (2017) ⁸¹ Fathoni (2019) ⁸² Cota <i>et al</i> (2018) ⁸³

Epoxicitocalasina D	Potente actividad citotóxica contra la línea de células tumorales P-388. Ruptura completa del citoesqueleto de actina.	Shi (2007) ⁸⁴ Kretz <i>et al</i> (2019) ⁸⁵
Ácido pilifórmico	Tóxico para las células KB (sublínea de las células HeLa,) y células de cáncer de mama humanas BC-1. Actividad ante formas amastigotes intracelulares de <i>L. (V.) braziliensis</i> .	Cota <i>et al</i> (2018) ⁸³

Entre los hongos endófitos se puede encontrar el *Penicillium* es un endófito fúngico que se destaca por la producción de una amplia gama de metabolitos secundarios según la especie (Tabla 10), este microorganismo ha sido descrito en diferentes plantas medicinales entre las que se encuentra *Vaccinium meridionale*.

Tabla 10. Metabolitos secundarios obtenidos de las diversas especies de *Penicillium* y su actividad biológica. Basada en “Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of *Penicillium*”⁷⁸ y “Metabolic Diversity of *Penicillium*”⁸⁶. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar.

Actividad biológica	Metabolito secundario	Especie de <i>Penicillium</i>
Efecto sobre el sistema nervioso central, neurohumoral y periférico	Aurantioclavina	<i>P. aurantiogriseum</i> <i>P. marinum</i> <i>P. verruculosum</i>
	Isofumigaclavinas A y B	<i>P. roquefortii</i>
	Isocanoclavina-I	<i>P. citrinum</i> <i>P. corylophillum</i> <i>P. fellutanum</i>
	Costaclavina	<i>P. citrinum</i> <i>P. melinii</i> <i>P. janczewskii</i>

	Piroclavina	<i>P. commune</i>
Actividad antitumoral y antibiótica	Agroclavina-I	<i>P. waksmanii</i>
	Festuclavina	<i>P. palitans</i>
	Piscarinina A y B	<i>P. piscarium</i>
	Roquefortina	<i>P. roqueforti</i>
	Viridicatina	<i>P. viridicatum</i>

En cuanto a la relación entre los microorganismos endófitos y la actividad antioxidante en las plantas del género *Vaccinium* se determinó que la presencia de estos puede influir en los niveles de producción de algunos antioxidantes como los flavonoides y las proantocianidinas (Tabla 11.)

Tabla 11. Microorganismos endófitos de *Vaccinium corymbosum* y *Vaccinium meridionale* Sw con actividad reguladora de la producción de antioxidantes en la planta. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar.

Microorganismo endófito	Efecto	Planta
<i>Anteaglonium gordoniae</i>	Regulación negativa en la ruta de la biosíntesis de los flavonoides	<i>Vaccinium corymbosum</i>
<i>Paraphaeosphaeria</i> sp.	Promueve la acumulación de quercetina-3-glucurónido y cumaroil iridoide	<i>Vaccinium meridionale</i> Sw

La revisión bibliográfica evidenció la gran variedad de beneficios de los metabolitos secundarios presentes en las plantas del género *Vaccinium* (Tabla 12)

Tabla 12. Metabolitos secundarios presentes en las plantas de *Vaccinium*. Realizado por Laura Milena Romero Ariza y Geraldine Ramírez Tovar.

Metabolito secundario	Efecto
Flavonoides	<ul style="list-style-type: none"> ● Anticancerígeno ● Diabetes ● Aterosclerosis ● Alzheimer
Proantocianidinas	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibición de diferentes infecciones bacterianas, virales y fúngicas ● Antivirales ● Caries dental ● Enfermedad periodontal ● Enfermedades cardiovasculares ● Gripe
Polifenoles	<ul style="list-style-type: none"> ● Prevención de la obesidad ● Antidiabético ● Neuroprotector

7. Discusión

La revisión bibliográfica se realizó con base en cinco tipos de documentos, cuyo resultado inicial arrojó 150 documentos en total, y luego de los filtros de exclusión e inclusión se analizaron 80 documentos, de los cuales los más relevantes fueron los artículos de investigación con 45% y los artículos de revisión con 33%.

El continente europeo es el que presenta mayor cantidad de publicaciones de los temas tratados con 42%, sin embargo, no todas estas publicaciones son realizadas en este continente, ya que se observa que el porcentaje de realización es de solo el 22%; comparado con Latinoamérica que cuenta con un 36%, seguido de Asia con un 29%. Uno de los factores que altera este resultado es que la mayoría de información recolectada sobre el mortiño es proveniente de Latinoamérica, mientras que la información del arándano es obtenida de diferentes partes del mundo

Debido a que la información sobre este tema es muy escasa, fue necesario ampliar el rango de búsqueda inicialmente contemplado, 2015-2020, teniendo así que la bibliografía encontrada desde el año 2003 hasta el 2014 corresponde al 45% de la documentación total, comparada con el 55% encontrada desde el año 2015 hasta el 2020, siendo el más representativo el año 2018, con un 15% de los documentos recolectados.

En su mayoría, las referencias bibliográficas fueron en idioma inglés con un porcentaje de 62%; por otro lado, en el idioma español se encontraron el 38% de los documentos, siendo este un porcentaje significativo, lo anterior se debe a que internacionalmente es más amplio el conocimiento sobre diversas especies de arándano procedentes de diferentes países, mientras que el mortiño es un fruto regional de Latinoamérica, por lo cual la mayoría de la información disponible se limita al idioma español.

La totalidad de la bibliografía referenciada fue clasificada en cuatro grandes temas, de los cuales el 40% de los documentos corresponde a microorganismos endófitos, siendo la agrupación más representativa, esta se divide en dos subgrupos, donde el 14% se enfoca en los endófitos presentes en el género *Vaccinium* con aplicación biotecnológica y el 26% se enfoca en generalidades de los microorganismos endófitos. El siguiente tema con mayor porcentaje fue el género *Vaccinium* con un 28%, lo que indica que estos son los temas de mayor importancia en la revisión.

Se ha informado que los frutos del género *Vaccinium* contribuyen a mejorar la visión y a disminuir la glucosa en la sangre, además ayudan a tratar problemas de gripe, digestivos y vasculares²². Adicionalmente, Chu *et al.* (2011) informan que estos frutos tienen efectos antiinflamatorios, intervienen en la reducción de lípidos y previenen algunas enfermedades relacionadas con la edad como la demencia; su alto contenido de polifenoles le confiere propiedades antioxidantes que hacen que sea de gran utilidad para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el aumento del estrés oxidativo⁸⁷.

Por medio de la medición de fenoles totales se puede determinar la capacidad antioxidante de los frutos del género *Vaccinium*, ya que la concentración de estos puede variar según la especie. En el estudio realizado por Anticono *et al.* (2016), se compararon los polifenoles totales de frutos desecados de diferentes especies de *Vaccinium*, siendo *V. myrtillus* L (Finlandia) el que presenta mayor concentración con $2336,9 \pm 8,7$ mgGAE/100g de peso fresco, seguido por otras especies con menores concentraciones como lo son *V. vitis-idaea* (Finlandia) con $2201,5 \pm 8,6$ mgGAE/100g de peso fresco, y *V. macrocarpon* (España) con $391,7 \pm 2,4$ mgGAE/100g⁶².

Históricamente se han utilizado plantas de forma medicinal debido a sus propiedades, como es el caso de las plantas del género *Vaccinium*, conocidas por sus efectos medicinales. Se ha comprobado que los microorganismos endófitos como hongos y bacterias también pueden estar involucrados en la producción de compuestos medicinales, como el hongo *Paraphaeosphaeria* sp. presente en *Vaccinium myrtillus*, el cual incrementa compuestos antioxidantes como lo son flavonoides y proantocianidinas⁷⁹. Huang *et al.* (2007) identificaron hongos endófitos con alta capacidad antioxidante, los cuales se encontraban presentes en plantas medicinales que al igual que los hongos mostraban una capacidad antioxidante elevada, esto demuestra que los metabolitos obtenidos de microorganismos endófitos pueden ser fuente prometedora para la producción de

antioxidantes de origen natural⁸⁸. En contraste, puede darse el caso de que la producción de flavonoides se vea disminuida en la planta por la presencia de algún microorganismo, como por ejemplo *Anteaglonium gordoniae*, un hongo endófito presente en *V. corymbosum*, esto sugiere que la síntesis de flavonoides podría verse afectada positiva o negativamente según el endófito que esté colonizando la planta⁸⁰.

La acumulación de flavonoides dentro de la planta afecta negativamente su crecimiento, al interferir en la captación de la luz por medio de los cloroplastos y por consiguiente disminuyendo la fotosíntesis⁸⁰. Sin embargo, los flavonoides son ampliamente beneficiosos para el ser humano, pues se ha demostrado que estos tienen efectos antitumorales; Matchett *et al* (2006) determinaron que los flavonoides provenientes de *Vaccinium angustifolium* tienen capacidad reguladora sobre las metaloproteinasas de matriz de las células del cáncer de próstata, las cuales degradan la matriz extracelular, favoreciendo la metástasis, puesto que los flavonoides estimulan la actividad de los inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas⁸⁹. Por otro lado, Giacalone *et al* (2015), indican que los flavonoides del arándano están relacionados con la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el alzheimer, ya que los flavonoides inhiben la expresión de la enzima β -secretasa, la cual está involucrada en la producción de proteínas β -amiloides, que cuando se producen en exceso forman las placas amiloides, un signo clásico del alzheimer⁹⁰.

Uno de los compuestos más importantes presentes en el arándano son las proantocianidinas, debido a que actúan sobre las fimbrias tipo p de *E.coli* uropatógena para inhibir su adherencia a las células uroepiteliales, previniendo así las infecciones urinarias, además, actúan sobre otras infecciones, ya que tienen la capacidad de inhibir la adherencia y el crecimiento de hongos y otras bacterias⁶⁷, como lo menciona Lacombe *et al* (2012), quienes por medio de un ensayo de difusión en agar demostraron cómo las proantocianidinas de *Vaccinium angustifolium* afectaban el crecimiento de *Listeria*

monocytogenes y *Yersinia enterocolitica*, que presentaron zonas de inhibición de 7,2 mm y 10,8 mm, respectivamente⁹¹.

Las proantocianidinas suprimen la producción de exopolisacáridos de *Streptococcus mutans*, causante de la caries dental, inhibiendo la actividad y la síntesis de fructosiltransferasa (FTF) y glucosiltransferasa (GTF), impidiendo la adhesión de la bacteria a las piezas dentales⁷⁰. En un estudio realizado por Ben *et al.* (2018) se demostró que las proantocianidinas presentes en *Vaccinium corymbosum* son capaces de disminuir el crecimiento de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, causante de la enfermedad periodontal, causando lisis celular, lo cual sugiere que estas pueden ser fuente de nuevos agentes terapéuticos⁹².

Adicionalmente, las proantocianidinas del arándano son conocidas por su efecto antiviral, sobre virus como hepatitis A, hepatitis C y virus Aichi⁶⁹. Joshi *et al.* (2016) demostraron la capacidad de las proantocianidinas de *Vaccinium corymbosum* L. de disminuir la carga viral de sustitutos de norovirus humano como calicivirus felino (FCV-F9) y norovirus murino (MNV-1). El tratamiento aplicado contra ambos virus demostró su efectividad, indicando una mayor sensibilidad de FCV-F9, donde el virus fue indetectable después de 1 día, en comparación con MNV-1, que fue indetectable después de 7 días⁹³.

Los polifenoles presentes en los frutos de *Vaccinium* pueden contribuir a la prevención del desarrollo de la obesidad, ya que reducen la absorción de grasas por medio de la inhibición de la enzima lipasa.⁸⁷ En un estudio realizado por Ryyti *et al.* (2020) 30 ratones fueron alimentados con tres dietas diferentes, baja en grasas, alta en grasas y alta en grasas suplementada con arándanos, siendo esta última significativa debido a que mostró una desaceleración en el aumento de peso, en comparación con las ratones que tenían una dieta alta en grasa, esto demuestra que los arándanos tienen un efecto positivo en la prevención de la obesidad⁹⁴.

Además, los polifenoles del fruto del arándano presentan actividad antidiabética, debido a que estimulan la secreción de insulina, lo cual se puede ver reflejado en el estudio realizado por Asgary *et al*, donde a ratones se les indujo diabetes, los ratones tratados con arándanos mostraron una mejoría en la hiperglucemia y disminuyó la dislipidemia presentada⁹⁵. Los efectos antidiabéticos también pueden atribuirse a los flavonoides, como lo demuestra Nickavar *et al* (2011), donde el flavonoide quercetina, presente en las hojas de *Vaccinium arctostaphylos* mostró efecto inhibitorio sobre la enzima α -amilasa, la cual se encarga de la digestión y absorción de los carbohidratos, por lo que su inhibición se ve reflejada en una menor absorción de glucosa⁹⁶.

Otro de los beneficios en la ingesta de frutos de *Vaccinium* es la disminución de la presión arterial, lo cual se observó en el estudio realizado por Torres *et al* (2018), donde 25 adultos con sobrepeso consumieron bayas deshidratadas de *Vaccinium meridionale* por tres semanas, teniendo como resultado la reducción del riesgo cardiovascular debido al potencial antihipertensivo del fruto⁹⁷.

Cladosporium cladosporioides es un endófito aislado del mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw)⁵², el cual se conoce por su capacidad de producir taxol y calfoquinas, que son compuestos que son utilizados para el tratamiento de cáncer¹⁰. En un estudio realizado por Ibrahim *et al* (2017), indicaron la presencia del hongo endófito *Mollisia nigrescens* en *Vaccinium angustifolium* este produce 2,3-dihidro-2-hidroxi-2,4-dimetil-5-trans -propenilfuran-3-ona, un metabolito secundario que actúa como inhibidor de la tirosin quinasa⁹⁸.

De acuerdo con la bibliografía consultada se evidencio que en el arándano se encuentra mayor variedad de microorganismos endófitos donde se identifican hongos y bacterias con utilidad biotecnológica, no obstante, en el mortiño la población endófito es más reducida, ya que los hongos endófitos identificados son escasos y no hay referencias de bacterias

endófitas registradas. Por lo que es importante realizar más estudios enfocados hacia la población endófito del mortiño y sus utilidades.

8. Conclusiones

- Al realizar la búsqueda se evidenció que la información disponible sobre los microorganismos endófitos presentes en especies vegetales del género *Vaccinium* era escasa, ya que se recopilaron 150 documentos, de los cuales sólo 80 aportaron contenido útil para la revisión.
- En la bibliografía consultada se evidenció que en el caso de las distintas especies de arándano se puede encontrar gran variedad de microorganismos endófitos, tanto hongos como bacterias, sin embargo, en el caso del mortiño los estudios se han centrado en la comunidad fúngica, por lo tanto, no hay información disponible sobre los endófitos bacterianos en esta especie.
- De acuerdo con la revisión documental realizada se pudo establecer que el consumo de los frutos pertenecientes al género *Vaccinium* es beneficioso para la salud humana, ya que dichos frutos actúan como antioxidantes, antidiabéticos, antimicrobianos, antitumorales, entre otros.
- Se encontraron diversos microorganismos endófitos presentes en diferentes especies de arándano, como lo son: *Epicoccum nigrum* y *Colletotrichum* sp, presentes en *Vaccinium dunalianum* var. *Urophyllum*, *Xylaria ellisii* y *Mollisia nigrescens* en *Vaccinium angustifolium*, *Xylaria ellisii* y *Burkholderia contaminans* en *Vaccinium corymbosum*, *Serratia marcescens* en *Vaccinium uliginosum* y *Paraphaeosphaeria* sp. en *Vaccinium myrtillus*.
- En el mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw) se han descrito diferentes endófitos fúngicos, entre los que se encuentran *Cladosporium cladosporioides*, *Penicillium*

sp y *Paraphaeosphaeria* sp. y, hasta el momento, no se han reportado endófitos bacterianos en esta planta.

- Algunos de los metabolitos secundarios encontrados en el mortiño y el arándano son los polifenoles, entre los cuales se encuentran las proantocianidinas que presentan principalmente actividad antimicrobiana, además de otros beneficios para la salud, y los flavonoides que tienen acción antidiabética y antioxidante, lo cual hace al género *Vaccinium* importante para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades.
- Se encontraron diversos microorganismos endófitos capaces de producir metabolitos secundarios con gran variedad de aplicaciones donde se puede evidenciar que *Epicoccum nigrum* es productor de 2-metil-3-nonil prodiginina, *Xylaria ellisii* es productor de griseofulvina y *Serratia marcescens* es productor de prodigiosina, compuestos que actúan como antimicrobianos y anticancerígenos, *Cladosporium cladosporioides* que produce un compuesto anticancerígeno llamado Taxol, por otro lado *Mollisia nigrescens* produce 2,3-dihidro-2-hidroxi- 2,4-dimetil-5-trans -propenilfuran-3-ona que es un inhibidor de la tirosina quinasa, otro anticancerígeno.
- El endófito fúngico *Paraphaeosphaeria* sp. aislado de *Vaccinium myrtillus* posee la capacidad de estimular la producción de los flavonoides y las proantocianidinas presentes en las bayas, lo cual incrementa su capacidad antioxidante.
- Los microorganismos endófitos identificados en el género *Vaccinium* son capaces de estimular o producir gran variedad de metabolitos secundarios con diferentes actividades tales como antimicrobiana, antitumoral, antioxidante, entre otras, lo cual demuestra su potencial para el desarrollo de nuevos y diversos fármacos de origen natural.

9. Recomendaciones

- En la revisión bibliográfica se observó la variedad de microorganismos endófitos productores de metabolitos secundarios presentes en especies del género *Vaccinium*, por lo cual es importante seguir profundizando por medio de ensayos experimentales con el fin de identificar otros microorganismos endófitos y/o metabolitos secundarios con aplicaciones farmacológicas
- Respecto a las bacterias endófitas presentes en especies del género *Vaccinium*, se pudo evidenciar que los estudios realizados eran limitados, por lo que se recomienda realizar nuevas investigaciones que aporten información sobre dichos microorganismos y así mismo sobre los metabolitos secundarios que estas puedan producir.
- En América latina las especies autóctonas del género *Vaccinium* son abundantes, sin embargo, solo se realizan estudios de unas pocas, por esto es conveniente estudiar otras especies de este género para conocer sus diferentes propiedades y aplicaciones.
- En la investigación documental se pudo correlacionar la producción de antioxidantes con los microorganismos endófitos presentes en las plantas del género *Vaccinium*, sin embargo, la relación con algunos de estos antioxidantes no se encuentra documentada, por tal motivo se sugiere realizar más estudios que aporten información sobre dicha relación.

10. Referencias

1. Jia M, Chen L, Xin H-L, Zheng C-J, Rahman K, Han T, et al. A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 13];7:906. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375610>
2. Maela PM, Serepa-Dlamini MH Current Understanding of Bacterial Endophytes, Their Diversity, Colonization and Their Roles in Promoting Plant Growth. *Applied Microbiol Open Access* 5: 157 [Internet] 2019 [cited 9 Abr 2020]. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/current-understanding-of-bacterial-endophytes-their-diversity-colonization-and-their-roles-in-promoting-plant-growth.pdf>

3. Ortiz-Galeana M, Hernández-Salmerón J, Valenzuela-Aragón B, Santos-Villalobos S, Carmen Rocha-Granados M, Santoyo G. DIVERSIDAD DE BACTERIAS ENDÓFITAS CULTIVABLES ASOCIADAS A PLANTAS DE ARÁNDANO (*Vaccinium corymbosum* L.) cv. Biloxi CON ACTIVIDADES PROMOTORAS DEL CRECIMIENTO VEGETAL [Internet]. Scielo.conicyt.cl. 2018 [citado 2019 Nov 14]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/chjaasc/v34n2/0719-3890-chjaasc-00403.pdf>
4. Gouda S, Das G, Sen SK, Shin H-S, Patra JK. Endophytes: A Treasure House of Bioactive Compounds of Medicinal Importance. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 13];7:1538. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746767>
5. Scalvenzi L. Biotransformations by endophytic fungi isolated from traditional Ecuadorian medicinal plants: Connecting ethnomedicine with biotechnology [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 13]. Available in: https://pdfs.semanticscholar.org/389f/a83ed2123b1939d1b049bb8664432d60fb95.pdf?_ga=2.227891421.179089298.1562047322-190782389.154663414.
6. Mosquera W, De Santander U, De F, De C, Salud LA. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE HONGOS ENDÓFITOS DE PLANTAS MEDICINALES *Mammea americana* (Calophyllaceae) y *Moringa Oleífera* (Moringaceae) [Internet]. 2018 [citado 2019 Nov 13]. Disponible en: <https://repositorio.udes.edu.co/bitstream/001/654/1/Actividad%20antimicrobiana%20de%20hongos%20end%C3%B3fitos%20de%20plantas%20medicinales%20%20Mammea%20americana%20%28Calophyllaceae%29%20y%20Moringa%20Ole%C3%ADfera%20%28Moringaceae%29.pdf>
7. Strobel, G., Daisy, B., Castillo, U., & Harper, J. Natural Products from Endophytic Microorganisms ¹. *Journal of Natural Products*, 67(2), 257–268. [Internet] 2004 [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://doi.org/10.1021/np030397v>
8. GUEVARA CRUZADO ME. EFECTO DEL ESTADO DE MADUREZ, TEMPERATURA Y TIEMPO DE ALMACENAMIENTO EN LA CALIDAD FÍSICOQUÍMICA DEL FRUTO DE PUSHGAY (*Vaccinium floribundum* H.B.K). UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA, CAJAMARCA - PERÚ. [Internet] 2017 [citado 7 Abr 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/UNC/1692/EFEECTO%20DEL%20ESTADO%20DE%20MADUREZ%20%28Vaccinium%20floribundum%20H.B.K%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Jiménez M. MICROHONGOS PRODUCTORES DE SUSTANCIAS ANTIBIÓTICAS Y SUSTANCIAS CITOTÓXICAS Y GENOTÓXICAS PARA LA LÍNEA CELULAR DE FIBROSARCOMA HT-1080 [Internet]. 2004 [citado 2019 Nov 13]. Disponible en: <https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/10128/u245460.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Ramirez JR, Delgado Fernandez E, Rodolfi M, Solveig T. ACTIVIDAD ANTAGÓNICA DE HONGOS ENDÓFITOS DE PLANTAS MEDICINALES DEL ECUADOR SOBRE BACTERIAS PATÓGENAS. *Boletín Micológico*

- [Internet]. 2006 Dec 1 [citado 2019 Nov 13];21(0). Disponible en:
<https://revistas.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/257/226>
11. Sun, L., Lu, Z., Bie, X., Lu, F., & Yang, S. Isolation and characterization of a co-producer of fengycins and surfactins, endophytic *Bacillus amyloliquefaciens* ES-2, from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 22(12), 1259–1266. [Internet]. 2006 [cited 10 Aug 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11274-006-9170-0>
 12. Skupień, K. (n.d.). Chemical composition of selected cultivars of highbush blueberry fruit (*Vaccinium corymbosum* L.). 2006. [cited 27 June 2020]. Available from:
<http://www.ptno.ogr.ar.krakow.pl/Wydawn/FoliaHorticulturae/Spisy/FH2006/PDF/18022006/fh1802p05.pdf>
 13. Abreu Guirado O, Cuéllar Cuéllar A, Prieto S. Fitoquímica del género *Vaccinium* (Ericaceae) [Internet]. SciELO. 2008 [cited 26 May 2020]. Available from:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000300003
 14. Gaviria Montoya C, Ochoa Ospina C, Sánchez Mesa N, Medina Cano C, Lobo Arias M, Galeano García P et al. Actividad antioxidante e inhibición de la peroxidación lipídica de extractos de frutos de mortiño (*Vaccinium meridionale* SW) [Internet]. Redalyc.org. 2009 [citado 26 Nov 2019]. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/856/85617461007.pdf>
 15. Delgado H, Vasquez S, Icaza X. Actividad biológica de hongos endófitos presentes en dos plantas medicinales chuquirahua (*Chuquiraga jussieui* J . F . Gmel) y ñachag (*Bidens andicola* Kunth). *LA GRANJA Rev Ciencias la Vida* [Internet]. 2009 [citado 2019 Nov 13]; Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476047393005>
 16. Pérez C, Dr, ROJAS S, M.Sc. VALE M. BIOLOGÍA Y PERSPECTIVA DE MICROORGANISMOS ENDÓFITOS ASOCIADOS A PLANTAS [Internet]. 2009 [citado 2019 Nov 14]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/46117056_Biologia_y_perspectiva_de_microorganismos_endofitos_asociados_a plantas
 17. Giusiano G, Rodolfi M, Picco AM. HONGOS ENDÓFITOS EN 2 PLANTAS MEDICINALES DEL NORDESTE ARGENTINO. I: ANÁLISIS MORFOTAXONÓMICO DE SUS COMUNIDADES FOLIARES. *Boletín Micológico* [Internet]. 2010 [citado 2019 Nov 13];25. Disponible en:
<https://www.researchgate.net/publication/318004845>
 18. Jalgaonwala RE, Vishwas Mohite B, Mahajan RT. A review: Natural products from plant associated endophytic fungi [Internet]. Vol. 1, *Journal of Microbiology and Biotechnology Research Scholars Research Library J. Microbiol. Biotech. Res.* 2011 [cited 2019 Nov 13]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/258884981_A_review_Natural_products_from_plant_associated_endophytic_fungi
 19. Rosa LH, Vieira M, Cota B, Johann S, Alves T, Zani C, Rosa C. Endophytic Fungi of Tropical Forests: A Promising Source of Bioactive Prototype Molecules for the Treatment of Neglected Diseases. (n.d.) [Internet]. 2011 [cited 11 Aug 2020]. Available from:

- https://www.researchgate.net/publication/221920770_Endophytic_Fungi_of_Tropical_Forests_A_Promising_Source_of_Bioactive_Prototype_Molecules_for_the_Treatment_of_Neglected_Diseases#fullTextFileContent
20. Aly AH, Debbab A, Proksch P. Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2011 Jun 27 [cited 2019 Nov 14];90(6):1829–45. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523479>
 21. ANDRADE CEVALLOS J, ESTUDIO DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL Y CONTENIDO DE COMPUESTOS ANTIOXIDANTES EN MORTIÑO (*Vaccinium floribundum*) TRATADO CON LUZ UV-C. [Internet]. 2012 [citado 2020 Abr 22]; Disponible en: http://192.188.51.77/bitstream/123456789/4963/1/48019_1.pdf
 22. Coba Santamaría P, Coronel D, Verdugo K, Paredes M, Yugsi E, Huachi L. ESTUDIO ETNOBOTÁNICO DEL MORTIÑO (*Vaccinium floribundum*) COMO ALIMENTO ANCESTRAL Y POTENCIAL ALIMENTO FUNCIONAL. LA GRANJA, *Revista de Ciencias de la Vida*. 2012. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4760/476047400002.pdf>
 23. Sánchez-Fernández RE, Sánchez-Ortiz BL, Sandoval-Espinosa YKM, Ulloa-Benítez Á, Armendáriz-Guillén B, García-Méndez MC, et al. Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina. *TIP* [Internet]. 2013 Jan 1 [citado 2019 Nov 13];16(2):132–46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405888X13720849>
 24. Hardoim PR, van Overbeek LS, Berg G, Pirttilä AM, Compant S, Campisano A, Döring M, Sessitsch A. The Hidden World within Plants: Ecological and Evolutionary Considerations for Defining Functioning of Microbial Endophytes. *Microbiol Mol Biol Rev*. [Internet] 2015 [cited 7 Apr 2020] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488371/>
 25. Passari A, Mishra V, Saikia R, Gupta V, Singh B. Isolation, abundance and phylogenetic affiliation of endophytic actinomycetes associated with medicinal plants and screening for their in vitro antimicrobial biosynthetic potential [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388002/>
 26. Fouda AH, Hassan SE-D, Eid AM, Ewais EE-D. Biotechnological applications of fungal endophytes associated with medicinal plant *Asclepias sinaica* (Bioss.). *Ann Agric Sci* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2019 Nov 13];60(1):95–104. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0570178315000093#>
 27. Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci*. 2015;11(8):982-991. [Internet] Published 2015 Jun 11. [cited 20 August 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495415/#:~:text=prooxidants%20C%20secondary%20metabolites-Introduction,concentrations%20than%20the%20substrate%201.&text=It%20is%20believed%20that%20two,have%20excellent%20antioxidant%20potential%203.>

28. Gomez Rivera ÁS, Lopez Caribell Y, Martinez Burgos M, Cachón Mis XJ.. Caracterización morfológica de hongos endófitos aislados de *Hamelia patens* y *Lantana cámara* de la ciudad de Chetumal, Quintana Roo, México. 2016 [Internet] [citado 2019 Nov 13]; Disponible en: <http://risisbi.uqroo.mx/handle/20.500.12249/1288>
29. Singh M, Kumar A, Singh R, Deo Pandey K. Endophytic bacteria: a new source of bioactive compounds [Internet]. 2017 [cited 5 August 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/319718725_Endophytic_bacteria_a_new_source_of_bioactive_compounds
30. Yuping Zhang, Yanfei Zhou, Xingxu Zhang, et al. Effects of *Epichloë* endophyte on antioxidant enzymes activities, photosynthesis and growth of three ecotypes of *Elymus dahuricus*[J]. *Front. Agr. Sci. Eng.* , 2018, 5(1): 148-158.[cited 11 Aug 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Xingxu_Zhang/publication/324674306_Effects_of_Epichloe_endophyte_on_antioxidant_enzymes_activities_photosynthesis_and_growth_of_three_ecotypes_of_Elymus_dahuricus/links/5adabb2c0f7e9b28593e666b/Effects-of-Epichloe-endophyte-on-antioxidant-enzymes-activities-photosynthesis-and-growth-of-three-ecotypes-of-Elymus-dahuricus.pdf
31. Boruta T, Przerzywacz P, Ryngajllo M, Bizukojc M. Bioprocess-related, morphological and bioinformatic perspectives on the biosynthesis of secondary metabolites produced by *Penicillium solitum* [Internet]. *Process Biochemistry* Volume 68, May 2018, Pages 12-21. 2018 [cited 12 August 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359511317315817>
32. Llivisaca S, Manzano P, Ruales J, Flores J, Mendoza J, Peralta E et al. Chemical, antimicrobial, and molecular characterization of mortiño (*Vaccinium floribundum* Kunth) fruits and leaves [Internet]. *Onlinelibrary.wiley.com*. 2018 [cited 18 June 2020]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/fsn3.638>
33. Jurikova T, Skrovankova S, Mlcek J, Balla S, Snopek L. Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). [Internet]. *Molecules*. 2018 ;24(1):24. [cited 12 August 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337168/>
34. Smeriglio, A., Davide, B., Laganà, G., Bellocco, E., & Trombetta, D. *Bilberry (Vaccinium myrtilloides L.)*. *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, 159–163. [Internet] 2019[cited 12 August 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128124918000229>
35. Goulart M, Cueva-Yesquén L, Attili-Angelis D, Fantinatti-Garboggini F. Endophytic Bacteria from *Passiflora incarnata* L. Leaves with Genetic Potential for Flavonoid Biosynthesis [Internet]. 2019 [cited 5 August 2020]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-17597-9_8
36. Paramanatham P, Pattnaik S, Siddhardha B. Natural Products from Endophytic Fungi: Synthesis and Applications. [Internet] In 2019 [cited 2019 Nov 13]. p. 83–103. Available in: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-03589-1_5
37. Hereme R, Morales-Navarro S, Ballesteros G, et al. Fungal Endophytes Exert Positive Effects on *Colobanthus quitensis* Under Water Stress but Neutral Under a Projected Climate Change Scenario in Antarctica. *Front Microbiol*. 2020;11:264.

Published 2020 Feb 28. doi:10.3389/fmicb.2020.00264 [cited 11 Aug 2020]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058981/pdf/fmicb-11-00264.pdf>

38. Yu M, Chen J, Qu J, Liu F, Zhou M, Ma Y, Xiang S, Pan X, Zhang H, M Yang. Exposure to endophytic fungi quantitatively and compositionally alters anthocyanins in grape cells. *Plant Physiology and Biochemistry*. Volume 149 [Internet] 2020 [cited 21 August 2020]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0981942820300607>
39. Lin Y, Huang G, Zhang Q, Wang Y, Dia V, Meng X. Ripening affects the physicochemical properties, phytochemicals and antioxidant capacities of two blueberry cultivars [Internet]. ScienceDirect. 2020 [cited 25 May 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925521419306027>
40. Gamboa-Gaitán MA. HONGOS ENDÓFITOS TROPICALES: CONOCIMIENTO ACTUAL Y PERSPECTIVAS [Internet]. 2006 [citado 2019 Nov 13]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v11s1/v11s1a01.pdf>
41. Nisa H., Kamili A.N. Fungal Endophytes from Medicinal Plants as a Potential Source of Bioactive Secondary Metabolites and Volatile Organic Compounds: An Overview. In: Jha S. (eds) *Endophytes and Secondary Metabolites*. Reference Series in Phytochemistry. Springer, Cham [Internet] 2019 [cited 20 Jan 2020] Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-76900-4_29-1
42. García Latorre Nieto C. Determinación de la actividad fungicida, bactericida y antioxidante de metabolitos secundarios extraídos de hongos endófitos. [Internet] 2017 Jan 19 [citado 2019 Nov 13]; Disponible en: <http://dehesa.unex.es/handle/10662/6877?locale-attribute=en>
43. Rodriguez RJ, White Jr JF, Arnold AE, Redman RS. Fungal endophytes: diversity and functional roles. *New Phytol* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2019 Nov 13];182(2):314–30. Available in: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8137.2009.02773.x>
44. Ambrose C, Varghese C, Subhash B. Endophytic bacteria as a source of novel antibiotics: An overview [Internet]. 2013 [cited 20 November 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731874/#>
45. Afzal M, Khana Q, Sessitsch A. Endophytic bacteria: Prospects and applications for the phytoremediation of organic pollutants [Internet]. 2014 [cited 18 Nov 2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565351400825X>
46. N. Sachin, B. L. Manjunatha, P. Mohana kumara, G. Ravikanth, S. Shweta, T. S. Suryanarayanan, K. N. Ganeshaiyah, R. Uma shaanker. Do endophytic fungi possess pathway genes for plant secondary metabolites? *CURRENT SCIENCE*, VOL. 104, NO. 2, 25. [Internet] 2013. [cited 20 August 2020]. Available from: <http://www.rkmvc.ac.in/vins/articles/2-2013-%20Current%20Science%20-endophytic%20fungi%20pathway%20genes.pdf>
47. Liu J., Liu G. Analysis of Secondary Metabolites from Plant Endophytic Fungi. In: Ma W., Wolpert T. (eds) *Plant Pathogenic Fungi and Oomycetes*. Methods in Molecular Biology, vol 1848. Humana Press, New York, NY [Internet] 2018 [cited

18 Jan 2020] Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-8724-5_3

48. Kapoor N., Jamwal V.L., Gandhi S.G. (2019) Endophytes as a Source of High-Value, Bioactive Metabolites. In: Jha S. (eds) Endophytes and Secondary Metabolites. Reference Series in Phytochemistry. Springer, Cham [Internet] 2019 [cited 5 Apr 2020] Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-90484-9_9
49. Mostacero León J, Rázuri González T, Gil Rivero A. Fitogeografía y morfología de los Vaccinium (Ericaceae) “arándanos nativos” del Perú [Internet]. Revistas.untrm.edu.pe. 2017 [cited 26 May 2020]. Available from: <http://revistas.untrm.edu.pe/index.php/INDES/article/viewFile/133/198>
50. ÁVILA DÍAZ-GRANADOS R, OROZCO SILVA O, LIGARRETO MORENO G, MAGNITSKIY S, RODRÍGUEZ A. Influence of Mycorrhizal Fungi on the Rooting of Stem and Stolon Cuttings of the Colombian Blueberry (*Vaccinium meridionale* Swartz). International Journal of Fruit Science. 2009. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15538360903378575>
51. Lancheros Redondo HO, Caracterización de las micorrizas nativas en agraz *Vaccinium meridionale* Swartz y evaluación de su efecto sobre el crecimiento plantular. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá [Internet] 2012 [citado 7 Abr 2020]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/9770/1/790669.2012.pdf>
52. Gutiérrez Uribe AM, Álvarez Guzmán JA, Tamayo Londoño DM, Pérez Naranjo JC. Capacidad de recolonización de hongos endófitos en plantas micropropagadas de mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw.) [Internet] 2014 [citado 7 Abr 2020]. Disponible en: http://investigacion.bogota.unal.edu.co/fileadmin/recursos/direcciones/investigacion_bogota/documentos/enid/2015/memorias2015/ciencias_naturales/capacidad_de_recolonizacion_de_hongos_endofi.pdf
53. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries [Internet]. Int J Mol Sci. 2015 [citado 30 de mayo de 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632771/>
54. Romero C. El arándano en el Perú y el mundo [Internet]. Perú.Ministerio de agricultura y riego. 2016 [cited 31 May 2020]. Disponible en: http://agroaldia.minagri.gob.pe/biblioteca/download/pdf/tematicas/f-taxonomia_plantas/f01-cultivo/el_arandano.pdf
55. Miller K, Feucht W, Schmidl M. Bioactive Compounds of Strawberry and Blueberry and Their Potential Health Effects Based on Human Intervention Studies: A Brief Overview [Internet]. Nutrients. 2019 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683271/>
56. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J.. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: [Internet] Update Software Ltd. [citado 6 Jun 2020] Disponible en: <http://elmetgedigital.cat/doc/arandanos.pdf>
57. Gaviria C, Ochoa C, Sánchez N, Medina C, Lobo M, Galeano P et al. Propiedades antioxidantes de los frutos de agraz o mortiño (*Vaccinium meridionale* Swartz)

- 2009 [Internet]. [cited 12 April 2020]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Ana_Mosquera6/publication/282247658_Propiedades_antioxidantes_de_los_frutos_de_agraz_o_mortino_Vaccinium_meridionale_Swartz/links/56092b5108ae4d86bb11902c/Propiedades-antioxidantes-de-los-frutos-de-agraz-o-mortino-Vaccinium-meridionale-Swartz.pdf
58. Padilla F, Rincón A, Bou-Rached L. Contenido de polifenoles y actividad antioxidante de varias semillas y nueces [Internet]. 2008 [cited 10 April 2020]. Available from:
https://www.researchgate.net/profile/Mariela_Rincon/publication/237696788_Contenido_de_polifenoles_y_actividad_antioxidante_de_varias_semillas_y_nueces/links/00b4952643d572bc78000000/Contenido-de-polifenoles-y-actividad-antioxidante-de-varias-semillas-y-nueces.pdf
59. Alarcón Barrera, K. S. Estudio de la composición química y la capacidad antioxidante de un extracto polifenólico del mortiño proveniente de diferentes regiones de Ecuador [Internet]. 2019 [citado 2020 Abr 22]; Disponible en:
<http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/11043/1/UDLA-EC-TIB-2018-41.pdf>
60. González-Beltrán M, Sequeda-Castañeda L. Evaluación de la capacidad antioxidante de extractos de Agraz y su posible efecto Citotóxico in vitro en células leucémicas OCI AML3 y MOLT4 [Internet]. 2011 [citado 2020 Abr 22]; Disponible en:
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/8867/tesis806.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
61. Barberán F. Los polifenoles de los alimentos y la salud [Internet]. Digital.csic.es. 2003 [cited 10 April 2020]. Disponible en:
<https://digital.csic.es/bitstream/10261/18042/3/lecturaPDF.pdf>
62. Anticoná M, Frigola A, Esteve M. Determinación de polifenoles totales en arándanos y productos derivados [Internet]. Revistas.ucv.edu.pe. 2016 [cited 4 June 2020]. Available from: <http://revistas.ucv.edu.pe/index.php/UCV-SCIENTIA/article/view/1002/786>
63. Escamilla Jiménez C, Cuevas Martínez E, Guevara Fonseca J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes [Internet]. 2009 [cited 18 April 2020]. Available from:
<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no52-2/RFM052000207.pdf>
64. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview .. Journal of Nutritional Science. [Internet] Cambridge University Press; 2016;5:e47. [cited 27 July 2020]. Available from: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/C0E91D3851345CEF4746B10406908F52/S2048679016000410a.pdf/flavonoids_an_overview.pdf
65. Bladé, C., Aragonès, G., Arola-Arnal, A., Muguerza, B., Bravo, F. I., Salvadó, M. J., Arola L., Suárez, M. Proanthocyanidins in health and disease. BioFactors, 42(1), 5–12. [Internet] 2016 [cited 25 August 2020]. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762288/>
66. Suvanto, J., Karppinen, K., Riihinen, K., Jaakola, L., & Salminen, J.-P.. Changes in the Proanthocyanidin Composition and Related Gene Expression in Bilberry (Vaccinium myrtillus L.) Tissues. Cite This: J. Agric. Food Chem, 68, 7378–7386.

- [Internet] 2020 [cited 25 August 2020]. Available from:
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02158>
67. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD001321. [Internet] 2012 [cited 27 August 2020]. Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001321.pub5/abstract>
 68. Girardot, M., Guerineau, A., Boudesocque, L., Costa, D., Bazinet, L., Enguehard-Gueiffier, C., & Imbert, C. Promising results of cranberry in the prevention of oral *Candida* biofilms. *Pathogens and Disease*, 70(3), 432–439. [Internet] 2014 [cited 27 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12168>
 69. Joshi, S. S., Howell, A. B., & D'Souza, D. H. Antiviral effects of blueberry proanthocyanidins against Aichi virus. *Food Microbiology*, 82, 202–208. [Internet] 2019 [cited 27 August 2020]. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.02.001>
 70. Mira Otal J., Vivancos Cuadras F. Proantocianidinas del arándano: cómo combatir de forma natural la gingivitis. *Cient. Dent (Vol. 14)*. [Internet] 2017. [Citado 3 Sep 2020] Disponible en:
<https://coem.org.es/pdf/publicaciones/cientifica/vol14num3/arandano.pdf>
 71. Aguilera-Otíz M, Reza-Vargas M, Chew-Madinaveita R, Meza-Velázquez J. PROPIEDADES FUNCIONALES DE LAS ANTOCIANINAS [Internet]. *Biotecnia.unison.mx*. 2011 [cited 19 April 2020]. Available from:
<http://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/81/75>
 72. Ibrahim A, Tanney JB, Fei F, Seifert KA, Cutler GC, Capretta A, Miller JD, Sumarah MW. Metabolomic-guided discovery of cyclic nonribosomal peptides from *Xylaria ellisii* sp. nov., a leaf and stem endophyte of *Vaccinium angustifolium*. *Sci Rep*. 2020 [cited 13 July 2020]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067778/>
 73. Tong, X., Shen, X., & Hou, C. Antimicrobial Activity of Fungal Endophytes from *Vaccinium dunalianum* var. *urophyllum*. [Internet] *Sains Malaysiana*, (2018) 47(8), 1685–1692. [cited 4 June 2020] Available from: <https://doi.org/10.17576/jsm-2018-4708-07>
 74. Perveen, I., Raza, M. A., Iqbal, T., Naz, I., Sehar, S., & Ahmed, S. . Isolation of anticancer and antimicrobial metabolites from *Epicoccum nigrum*; endophyte of *Ferula sumbul*. *Microbial Pathogenesis*, 110, 214–224. [Internet] 2017 [cited 27 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.033>
 75. Richardson, S. N., Walker, A. K., Nsiama, T. K., McFarlane, J., Sumarah, M. W., Ibrahim, A., & Miller, J. D. Griseofulvin-producing *Xylaria* endophytes of *Pinus strobus* and *Vaccinium angustifolium*: Evidence for a conifer-understory species endophyte ecology. *Fungal Ecology*, 11, 107–113. 2014. [cited 27 June 2020]. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175450481400066X>
 76. Deng P, Wang X, Baird S, Showmaker K, Smith L, Peterson D et al. Comparative genome- wide analysis reveals that *Burkholderia contaminans* MS 14 possesses multiple antimicrobial biosynthesis genes but not major genetic loci required for

- pathogenesis [Internet]. *MicrobiologyOpen*. 2016 [cited 15 July 2020]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mbo3.333>
77. Khanam, B., & Chandra, R. Comparative analysis of prodigiosin isolated from endophyte *Serratia marcescens*. *Letters in Applied Microbiology*, 66(3), 194–201. [Internet] 2018 [cited 28 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1111/lam.12840>
 78. Kumar A, Asthana M, Gupta A, Nigam D, Mahajan S. Chapter 3 - Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of *Penicillium* In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (pp. 47-68) [Internet]. *sciencedirect*. 2018 [cited 18 July 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044463501300003X#:~:text=Fungi%20produce%20a%20wide%20range,and%20toxins%20during%20cell%20development.&text=The%20present%20chapter%20provides%20discusses,metabolites%20produced%20by%20fungi%20Penicillium>.
 79. Koskimäki, J.J., Hokkanen, J., Jaakola, L. et al. Flavonoid biosynthesis and degradation play a role in early defence responses of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against biotic stress. [Internet] *Eur J Plant Pathol* 125, 629 2009 [cited 17 July 2020]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10658-009-9511-6#citeas>
 80. Wu, F.-L., Li, Y., Tian, W., Sun, Y., Chen, F., Zhang, Y., Zhai, Y., Zhang, J., Su, H., Wang, L. (n.d.). A novel dark septate fungal endophyte positively affected blueberry growth and changed the expression of plant genes involved in phytohormone and flavonoid biosynthesis. [Internet] *Tree Physiology*. 2020 [cited 17 July 2020]. Available from: <https://academic.oup.com/treephys/article-abstract/doi/10.1093/treephys/tpaa047/5825135>
 81. Macías-Rubalcava, M. L., & Sánchez-Fernández, R. E.. Secondary metabolites of endophytic *Xylaria* species with potential applications in medicine and agriculture. [Internet] *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 33(1), 15. 2017 [cited 14 July 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2174-5>
 82. Fathoni A, Augusta A. Bioproduction of cytochalasin D by endophytic fungus *Xylaria* sp. DAP KRI-5. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 9(03), pp 105-110 [Internet] 2019 [cited 21 August 2020]. Available from: https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/2879_pdf.pdf
 83. Cota, B. B., Tunes, L. G., Maia, D. N. B., Ramos, J. P., De Oliveira, D. M., Kohlhoff, M., ... Zani, C. L. Leishmanicidal compounds of *nectria pseudotrichia*, an endophytic fungus isolated from the plant *caesalpinia echinata* (Brazilwood). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(2), 102–110. [Internet] 2018 [cited 21 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170217>
 84. Shi, L.-M., & Zhan, Z.-J. . Structural revision of 19, 20-epoxycytochalasin D and its cytotoxic activity. *Journal of Chemical Research*, 2007(3), 144–145. [Internet] 2007 [cited 21 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.3184/030823407X196935>
 85. Kretz, R., Wendt, L., Wongkanoun, S., Luangsa-ard, J., Surup, F., Helaly, S., ... Stradal, T. The Effect of Cytochalasins on the Actin Cytoskeleton of Eukaryotic Cells and Preliminary Structure–Activity Relationships. *Biomolecules*, 9(2), 73.

- [Internet] 2019 [cited 21 August 2020]. Available from:
<https://doi.org/10.3390/biom9020073>
86. Rabha, J., & Jha, D. K. Metabolic diversity of penicillium. In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Penicillium System Properties and Applications* (pp. 217–234). Elsevier. [Internet] 2017 [cited 28 August 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63501-3.00012-0>
 87. Chu, W. K., Cheung, S. C. M., & Lau, R. A. W. Bilberry (*vaccinium myrtillus* L.). In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects: Second Edition* (pp. 55–71). [Internet] 2011 [cited 3 Sep 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92770/>
 88. Huang W, Cai Y, Xing J, Corke H, Sun M. A potential antioxidant resource: Endophytic fungi from medicinal plants. *Economic Botany*. [Internet] 2007 [cited 4 Sep 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/304299667_A_potential_antioxidant_resource_Endophytic_fungi_from_medicinal_plants
 89. Matchett, M. D., MacKinnon, S. L., Sweeney, M. I., Gottschall-Pass, K. T., & Hurta, R. A. R. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in DU145 human prostate cancer cells by flavonoids from lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*): Possible roles for protein kinase C and mitogen-activated protein-kinase- mediated events. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(2), 117–125. [Internet] 2006 [cited 11 Sep 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.05.014>
 90. Giacalone M, Di Sacco F, Traupe I, Pagnucci N, Forfori F, Giunta F. Chapter 2 - Blueberry Polyphenols and Neuroprotection [Internet]. 2015 [cited 26 October 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124114623000023>
 91. Lacombe A, Wu VC, White J, Tadepalli S, Andre EE. The antimicrobial properties of the lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) fractional components against foodborne pathogens and the conservation of probiotic *Lactobacillus rhamnosus*. *Food Microbiol.*30(1):124-131. [Internet] 2012 [cited 11 Sep 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265292/>
 92. Ben Lagha, A., LeBel, G. & Grenier, D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the host inflammatory response. *BMC Complement Altern Med* 18, 10 [Internet] 2018 [cited 10 Sep 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2072-x>
 93. Joshi, S.S., Howell, A.B. & D'Souza, D.H. Reduction of Enteric Viruses by Blueberry Juice and Blueberry Proanthocyanidins. *Food Environ Virol* 8, 235–243. [Internet] 2016 [cited 11 Sep 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12560-016-9247-3>
 94. Ryyti R, Hämäläinen M, Peltola R, Moilanen E. Beneficial effects of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) supplementation on metabolic and inflammatory adverse effects induced by high-fat diet in a mouse model of obesity. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232605. [Internet] 2020 [cited 10 Sep 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205235/>

95. Asgary, S., RafieianKopaei, M., Sahebkar, A., Shamsi, F. and Goli- malekabadi, Anti- hyperglycemic and anti- hyperlipidemic effects of Vaccinium myrtillus fruit in experimentally induced diabetes (antidiabetic effect of Vaccinium myrtillus fruit). *J. Sci. Food Agric.*, 96: 764-768.[Internet] 2015 [cited 3 Sep 2020]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jsfa.7144>
96. Nickavar B, Amin G. Enzyme Assay Guided Isolation of an α -Amylase Inhibitor Flavonoid from Vaccinium arctostaphylos Leaves. *Iran J Pharm Res.*10(4):849-853. [Internet] 2011 [cited 11 Sep 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813050/>
97. Torres, D., Reyes-Dieck, C., Gallego, E., Gómez-García, A., Posada, G., & Maldonado-Celis, M. E.. Impact of osmodehydrated andean berry (*Vaccinium meridionale* Swartz) on overweight adults. *Vitae*, 25(3), 141–147. [Internet] 2018 [cited 10 Sep 2020]. Available from: <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v25n3a04>
98. Ibrahim A, Sorensen D, Jenkins H, Ejim L, Capretta A, Sumarah M. Epoxyneamanione A, nemanifuranones A–F, and nemanilactones A–C, from *Nemania serpens*, an endophytic fungus isolated from Riesling grapevines. *Phytochemistry*, Volume 140,Pages 16-26.[Internet] 2017 [cited 14 Sep 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.04.009>.

Anexo 1. Revisión de la información bibliográfica

Título	Autores	Año	País de publicación	País de realización	Idioma	Tipo de documento	Tema
Los polifenoles de los alimentos y la salud	Francisco Tomás Barberán	2003	España	España	Español	Artículo de revisión	Antioxidantes
Natural Products from Endophytic Microorganisms	Gary Strobel, Bryn Daisy, Uvidelio Castillo, James Harper	2004	Estados Unidos	Estados Unidos	Inglés	Artículo de investigación	Generalidades de los microorganismos endofitos
Microhongos productores de sustancias antibióticas y sustancias citotóxicas y genotóxicas para la línea celular de fibrosarcoma HT1080	Hugo Mauricio Jiménez Melo	2004	Colombia	Colombia	Español	Trabajo de grado	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Isolation and characterization of a co-producer of fengycins and surfactins, endophytic <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> ES-2, from <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Lijun Sun, Zhaoxin Lu, Xiaomei Bie, Fengxia Lu, Shengyuan Yang	2006	Países bajos	China	Inglés	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Chemical composition of selected cultivars of highbush blueberry fruit (<i>Vaccinium corymbosum</i> L.)	Katarzyna Skupień	2006	Polonia	Polonia	Inglés	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>

Hongos endófitos tropicales: conocimiento actual y perspectiva	Miguel A. Gamboa-Gaitán.	2006	Colombia	Colombia	Español	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endófitos
Actividad antagónica de hongos endófitos de plantas medicinales del Ecuador sobre bacterias patógenas	Jorge Yandry Ramírez R, Ernesto Delgado Fernandez, Marinella Rodolfi, Tosi Solveig	2006	Chile	Ecuador	Español	Artículo de investigación	Generalidades de los microorganismos endófitos
Arándanos para la prevención de infecciones urinarias	Ruth G Jepson, Lara Mihaljevic, Jonathan C Craig,	2007	España	Reino Unido	Español	Artículo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Fitoquímica del género <i>Vaccinium</i> (<i>Ericaceae</i>)	Orlando A. Abreu Guirado; Armando Cuéllar Cuéllar; Sylvia Prieto	2008	Cuba	Cuba	Español	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Contenido de polifenoles y actividad antioxidante de varias semillas y nueces	Fanny Padilla, Mariela Rincon, L. Bou-Rached	2008	Venezuela	Venezuela	Español	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Influence of Mycorrhizal Fungi on the Rooting of Stem and Stolon Cuttings of the Colombian Blueberry (<i>Vaccinium meridionale</i> Swartz)	Rodrigo A. Ávila Díaz-Granados , Oscar J. Orozco Silva , Gustavo Ligarreto Moreno , Stanislav Magnitskiy & Alia Rodríguez	2009	Estados Unidos	Colombia	Inglés	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Actividad antioxidante e inhibición de la peroxidación lipídica de extractos de frutos de mortiño (<i>Vaccinium</i>	Carlos Gaviria Montoya, Clara Ochoa Ospina, Nelly Sánchez Mesa, Clara Medina Cano, Mario Lobo Arias , Paula Galeano García, Ana	2009	Chile	Colombia	Español	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>

<i>meridionale</i> SW)	Mosquera Martínez, Angélica Tamayo Tenorio, Yasmin Lopera Pérez, Benjamín Rojano						
Flavonoides y sus acciones antioxidantes	Christopher Isaac Escamilla Jiménez, Elvis Yane Cuevas Martínez, Jorge Guevara Fonseca	2009	México	Mexico	Español	Articulo de revisión	Antioxidantes
Actividad biológica de hongos endófitos presentes en dos plantas medicinales chuquirahua (<i>Chuquiragua jussieui</i> J. F. Gmel) y ñachag (<i>Bidens andicola Kunth</i>)	Ernesto Delgado Fernández, Santiago Vásquez Matute, Ximena Icaza Samaniego	2009	Ecuador	Ecuador	Español	Articulo de investigación	Generalidades de los microorganismos endofitos
Fungal endophytes: diversity and functional roles	R. J. Rodriguez, J. F. White Jr, A. E. Arnold, R. S. Redman	2009	Estados Unidos	Estados Unidos	Inglés	Articulo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Flavonoid biosynthesis and degradation play a role in early defence responses of bilberry (<i>Vaccinium myrtillus</i>) against biotic stress	Janne J. Koskimäki, Juho Hokkanen, Laura Jaakola, Marja Suorsa, Ari Tolonen, Sampo Mattila, Anna Maria Pirttilä, Anja Hohtola	2009	Holanda	Finlandia	Inglés	Articulo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Biología y perspectiva de microorganismos endófitos asociados a	Alexander Francisco Perez Cordero, Dr Johanna Rojas Sierra, M.Sc Helson Vale	2009	Colombia	Colombia	Español	Articulo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos

plantas							
Propiedades antioxidantes de los frutos de agraz o mortiño (<i>Vaccinium meridionale</i> Swartz)	Carlos Andrés Gaviria, Clara Inés Ochoa, Nelly Yolima Sánchez, Clara Inés Medina, Mario Lobo, Paula Liliana Galeano, Ana Juleza Mosquera, Angélica Tamayo, Yazmín Eliana Lopera, Benjamín Alberto Rojano	2009	Colombia	Colombia	Español	Capítulo de libro	Género <i>Vaccinium</i>
Hongos endófitos en 2 plantas medicinales del nordeste argentino. I: análisis morfotaxonómico de sus comunidades foliares	Gustavo Giusiano, Marinella Rodolfi, Magdalena Mangiaterra, Edoardo Piontelli, Anna Maria Picco	2010	Argentina	Chile	Español	Artículo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Propiedades funcionales de las antocianinas	Miguel Aguilera Ortíz, María del Carmen Reza Vargas, Rodolfo Gerardo Chew Madinaveitia, Jorge Armando Meza Velázquez	2011	México	México	Español	Artículo de revisión	Antioxidantes
A review: Natural products from plant associated endophytic fungi	Ruby Erach Jalgaonwala, Bhavna Vishwas Mohite, Raghunath Totaram Mahajan	2011	Corea del Sur	India	Inglés	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endófitos
Evaluación de la capacidad antioxidante de extractos de Agraz y su posible efecto Citotóxico	Martha M. González Beltrán, Luis G. Sequeda Castañeda	2011	Colombia	Colombia	Español	Trabajo de grado	Género <i>Vaccinium</i>

in vitro en células leucémicas OCI AML3 y MOLT4.							
Endophytic Fungi of Tropical Forests: A Promising Source of Bioactive Prototype Molecules for the Treatment of Neglected Diseases	Luiz H. Rosa, Mariana LA Vieira, Betania B. Cota, Susana Johann, Tânia MA Alves, Carlos L. Zani y Carlos A. Rosa	2011	Reino Unido	Brasil	Inglés	Capítulo de libro	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises	Amal Hassan Aly, Abdessamad Debbab, Peter Proksch	2011	Alemania	Alemania	Inglés	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Caracterización de las micorrizas nativas en agraz <i>Vaccinium meridionale</i> Swartz y evaluación de su efecto sobre el crecimiento plantular	Héctor Orlando Lancheros Redondo	2012	Colombia	Colombia	Español	Trabajo de grado	Género <i>Vaccinium</i>
Estudio etnobotánico del mortiño (<i>Vaccinium floribundum</i>) como alimento ancestral y potencial alimenticio funcional	Pablo Coba Santamaría, Daniel Coronel, Karla Verdugo, María Fernanda Paredes, Elizabeth Yugsi y Laura Huachi	2012	Ecuador	Ecuador	Español	Artículo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Biotransformations by endophytic fungi isolated from traditional	Laura Scalvenzi	2012	Ecuador	Ecuador	Inglés	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica

Ecuadorian medicinal plants: Connecting ethnomedicine with biotechnology							
Cranberries for preventing urinary tract infections (Review)	Jepson RG, Williams G, Craig JC	2012	Reino Unido	Reino Unido	Inglés	Artículo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Estudio de la capacidad antioxidante total y contenido de compuestos antioxidantes en mortiño (<i>Vaccinium floribundum</i>) tratado con luz uv-c	Juan Jesús Andrade Cevallos	2012	Ecuador	Ecuador	Español	Trabajo de grado	Género <i>Vaccinium</i>
Endophytic bacteria as a source of novel antibiotics: An overview	Ambrose Christina, Varghese Christopher, and Subhash J. Bhole	2013	India	Malasia	Inglés	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Do endophytic fungi possess pathway genes for plant secondary metabolites?	N. Sachin, B. L. Manjunatha, P. Mohana kumara, G. Ravikanth, S. Shweta, T. S. Suryanarayanan, K. N. Ganeshaiyah, R. Uma shaanker	2013	India	India	Inglés	Artículo de revisión	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina	Rosa Elvira Sánchez-Fernández, Brenda Lorena Sánchez-Ortiz, Yunueh Karina Monserrat Sandoval-Espinosa, Álvaro Ulloa-Benítez, Beatriz Armendáriz-Guillén, Marbella Claudia	2013	México	México	Español	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos

	García-Méndez, Martha Lydia Macías-Rubalcava						
Endophytic bacteria: Prospects and applications for the phytoremediation of organic pollutants	Muhammad Afzal, Qaiser M. Khan, Angela Sessitsch	2014	Reino Unido	Pakistan	Inglés	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Capacidad de recolonización de hongos endófitos en plantas micropropagadas de mortiño (<i>Vaccinium meridionale</i> Sw.)	Ana María Gutiérrez Uribe, Jairo Alonso Álvarez Guzmán, Diana Maritza Tamayo Londoño y Juan Carlos Pérez Naranjo	2014	Colombia	Colombia	Español	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Promising results of cranberry in the prevention of oral <i>Candida</i> biofilms	Marion Girardot, Amandine Guerineau, Leslie Boudesocque, Damien Costa, Laurent Bazinet, Cécile Enguehard-Gueiffier, Christine Imbert	2014	Reino Unido	Francia	Inglés	Artículo de investigación	Antioxidantes
Griseofulvin-producing <i>Xylaria</i> endophytes of <i>Pinus strobus</i> and <i>Vaccinium angustifolium</i> : evidence for a conifer- understory species endophyte ecology	Susan N. Richardson, Allison K.Walker, Tienabe K. Nsiana, Jordan McFarlane, Mark W. Sumaraha, Ashraf Ibrahim, J. David Miller	2014	Holanda	Canadá	Inglés	Artículo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Biotechnological applications of fungal endophytes associated	Amr Hamza Fouda, Saad El- Din Hassan, Ahmed Mohamed Eid, Emad El-Din	2015	Egipto	Egipto	Inglés	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica

with medicinal plant <i>Asclepias sinaica</i> (Bioss.)	Ewais						
Isolation, abundance and phylogenetic affiliation of endophytic actinomycetes associated with medicinal plants and screening for their in vitro antimicrobial biosynthetic potential	Ajit K. Passari , Vineet K. Mishra, Ratul Saikia, Vijai K. Gupta y Bhim P. Singh	2015	India	India	Inglés	Articulo de investigación	Generalidades de los microorganismos endofitos
The Hidden World within Plants: Ecological and Evolutionary Considerations for Defining Functioning of Microbial Endophytes	Pablo R. Hardoim, Leonard S. van Overbeek, Gabriele Berg, Anna Maria Pirttilä, Stéphane Compant, Andrea Campisano, Matthias Döring, Angela Sessitsch	2015	Estados Unidos	Estados Unidos	Inglés	Articulo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications	Deepak M. Kasote, Surendra S. Katyare, Mahabaleshwar V. Hegde, Hanhong Bae	2015	Canadá	Corea del Sur	Inglés	Articulo de revisión	Antioxidantes
Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries	Sona Skrovankova , Daniela Sumczynski , Jiri Mlcek, Tunde Jurikova, Jiri Sochor	2015	Suiza	Republica Checa	Inglés	Articulo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Determinación de polifenoles totales en arándanos y productos derivados	Mayra Lucía Anticono, Ana Frígola, Maria José Esteve	2016	Perú	España	Español	Articulo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
A Friendly Relationship	Min Jia, Ling Chen, Hai-	2016	Suiza	China	Inglés	Articulo de	Generalidades de los

between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review	Liang Xin, Cheng-Jian Zheng, Khalid Rahman, Ting Han, Lu-Ping Qin.					revisión	microorganismos endofitos
Endophytes: A Treasure House of Bioactive Compounds of Medicinal Importance	Sushanto Gouda , Gitishree Das , Sandeep K. Sen , Han-Seung Shin , Jayanta Kumar Patra	2016	Suiza	Corea del Sur	Inglés	Articulo de revisión	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Caracterización morfológica de hongos endófitos aislados de <i>Hamelia patens</i> y <i>Lantana camara</i> de la ciudad de Chetumal, Quintana Roo, México	Ángel Salvador Gómez-Rivera, Caribell Yuridia López, Maribel Martínez Burgos, Xochitl Janett Cachón Mis	2016	México	México	Español	Articulo de investigación	Generalidades de los microorganismos endofitos
Comparative genome- wide analysis reveals that <i>Burkholderia contaminans</i> MS14 possesses multiple antimicrobial biosynthesis genes but not major genetic loci required for pathogenesis	Peng Deng Xiaoqiang Wang Sonya M. Baird Kurt C. Showmaker Leif Smith Daniel G. Peterson Shien Lu	2016	Estados Unidos	Estados Unidos	Inglés	Articulo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Flavonoids: an overview	A. N. Panche ¹ , A. D. Diwan, S. R. Chandra ¹	2016	Reino Unido	India	Inglés	Articulo de revisión	Antioxidantes
Proanthocyanidins in health and disease	Cinta Bladé, Gerard Aragonès, Anna Arola-Arnal, Begoña Muguerra, Francisca	2016	Estados Unidos	España	Inglés	Articulo de revisión	Antioxidantes

	Isabel Bravo, M Josepa Salvadó, Lluís Arola, Manuel Suárez						
El arándano en el Perú y el mundo	César Armando Romero	2016	Perú	Perú	Español	Guía técnica	Género <i>Vaccinium</i>
Fitogeografía y morfología de los <i>Vaccinium (Ericaceae)</i> “arándanos nativos” del Perú	José Mostacero León , Tatiana Rázuri González y Armando Efraín Gil Rivero	2017	Perú	Perú	Español	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Isolation of anticancer and antimicrobial metabolites from <i>Epicoccum nigrum</i> ; endophyte of <i>Ferula sumbul</i>	Irum Perveen, Muhammad Asam Raza, Tahir Iqbal, Iffat Naz, Shama Sehar, Safia Ahmed	2017	Holanda	Pakistan	Inglés	Artículo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Efecto del estado de madurez, temperatura y tiempo de almacenamiento en la calidad fisicoquímica del fruto de pushgay (<i>Vaccinium floribundum</i> h.b.k).	Maria Elsa Guevara Cruzado	2017	Perú	Perú	Español	Trabajo de grado	Género <i>Vaccinium</i>
Endophytic bacteria: a new source of bioactive compounds	Monika Singh, Ajay Kumar, Ritu Singh, Kapil Deo Pandey	2017	Alemania	India	Inglés	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Proantocianidinas del arándano: cómo combatir	Mira Otal J., Vivancos Cuadras F	2017	España	España	Español	Artículo de revisión	Antioxidantes

de forma natural la gingivitis							
Determinación de la actividad fungicida, bactericida y antioxidante de metabolitos secundarios extraídos de hongos endófitos	Carlos García Latorre Nieto	2017	España	España	Español	Trabajo de grado	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Comparative analysis of prodigiosin isolated from endophyte <i>Serratia marcescens</i>	Bushra Khanam, Ramesh Chandra	2018	Reino Unido	India	Inglés	Artículo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Analysis of Secondary Metabolites from Plant Endophytic Fungi.	Jiajia Liu, Gang Liu	2018	Estados Unidos	China	Inglés	Capítulo de libro	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Diversidad de bacterias endófitas cultivables asociadas a plantas de arándano (<i>Vaccinium corymbosum</i> L.) cv. Biloxi con actividades promotoras de crecimiento vegetal	Magdalena A. Ortiz-Galeana, Julie E. Hernández-Salmerón, Brenda Valenzuela-Aragón, Sergio de los Santos-Villalobos, Ma. del Carmen Rocha-Granados, Gustavo Santoyo	2018	Chile	México	Español	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Actividad antimicrobiana de hongos endófitos de plantas medicinales <i>Mammea americana</i>	Wilmer Geovanny Mosquera Rivera	2018	Colombia	Colombia	Español	Trabajo de grado	Generalidades de los microorganismos endofitos

(Calophyllaceae) y Moringa Oleífera (Moringaceae)							
Estudio de la composición química y la capacidad antioxidante de un extracto polifenólico del mortiño proveniente de diferentes regiones de Ecuador	Karen Silvana Alarcon Barrera	2018	Ecuador	Ecuador	Español	Trabajo de grado	Género <i>Vaccinium</i>
Antimicrobial Activity of Fungal Endophytes from <i>Vaccinium dunalianum</i> var. <i>urophyllum</i>	Xin Tong, Xiao-Ye Shen, Cheng-Lin Hou	2018	Malasia	China	Inglés	Artículo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of <i>Penicillium</i>	Avnish Kumar, Monika Asthana, Ankur Gupta, Darshika Nigam and Surabhi Mahajan	2018	Estados Unidos	India	Inglés	Capítulo de libro	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Effects of <i>Epichloë</i> endophyte on antioxidant enzymes activities, photosynthesis and growth of three ecotypes of <i>Elymus dahuricus</i>	Yuping Zhang, Yanfei Zhou, Xingxu Zhang, Tingyu Duan, Zhibiao Nan	2018	China	China	Inglés	Artículo de investigación	Generalidades de los microorganismos endofitos

Chemical, antimicrobial, and molecular characterization of mortiño (<i>Vaccinium floribundum</i> Kunth) fruits and leaves	Susana Llivisaca, Patricia Manzano, Jenny Ruales, José Flores, Joffre Mendoza, Esther Peralta, Juan M. Cevallos Cevallos	2018	Inglaterra	Ecuador	Inglés	Artículo de investigación	Género <i>Vaccinium</i>
Bioprocess-related, morphological and bioinformatic perspectives on the biosynthesis of secondary metabolites produced by <i>Penicillium solitum</i>	Tomasz Boruta, Piotr Przerzywacz, Malgorzata Ryngajllo, Marcin Bizukojc	2018	Reino Unido	Polonia	Inglés	Artículo de investigación	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (<i>Vaccinium oxycoccos</i>)	Tunde Jurikova, Sona Skrovankova, Jiri Mlcek, Stefan Balla, Lukas Snopek	2018	Suiza	Republica Checa	Inglés	Artículo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Current Understanding of Bacterial Endophytes, Their Diversity, Colonization and Their Roles in Promoting Plant Growth.	Penistacia Mehabo Maela, Mahloro Hope Serepa-Dlamini	2018	Bélgica	Sudafrica	Inglés	Artículo de revisión	Generalidades de los microorganismos endofitos
Endophytes as a Source of High-Value, Bioactive Metabolites	Nitika Kapoor, Vijay Lakshmi Jamwal, Sumit G. Gandhi	2019	Suiza	India	Inglés	Capítulo de libro	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Bilberry (<i>Vaccinium myrtilus</i> L.)	Smeriglio Antonella, Davide Barreca, Laganà Giuseppina,	2019	Holanda	Italia	Inglés	Capítulo de libro	Género <i>Vaccinium</i>

	Bellocco Ersilia, Trombetta Domenico						
Bioactive Compounds of Strawberry and Blueberry and Their Potential Health Effects Based on Human Intervention Studies: A Brief Overview	Katharina Miller, Walter Feucht, Markus Schmid	2019	Suiza	Alemania	Inglés	Artículo de revisión	Género <i>Vaccinium</i>
Fungal Endophytes from Medicinal Plants as a Potential Source of Bioactive Secondary Metabolites and Volatile Organic Compounds: An Overview.	Humeera Nisa, Azra N. Kamili	2019	Suiza	India	Inglés	Capítulo de libro	Generalidades de los microorganismos endofitos
Endophytic Bacteria from <i>Passiflora incarnata</i> L. Leaves with Genetic Potential for Flavonoid Biosynthesis	Marcela Cristina Goulart, Luis Gabriel Cueva-Yesquén, Derlene Attili-Angelis, Fabiana Fantinatti-Garboggini	2019	Suiza	Brasil	Inglés	Capítulo de libro	Antioxidantes
Natural Products from Endophytic Fungi: Synthesis and Applications	Parasuraman Paramanatham, Subhaswaraj Pattnaik, Busi Siddhardha	2019	Suiza	India	Inglés	Capítulo de libro	Metabolitos secundarios y su actividad biológica
Antiviral effects of blueberry proanthocyanidins against Aichi virus	Snehal S.Joshi, Amy B.Howell, Doris H.D'Souza	2019	Estados Unidos	Estados Unidos	Inglés	Artículo de investigación	Antioxidantes

Metabolomic-guided discovery of cyclic nonribosomal peptides from <i>Xylaria ellisii</i> sp. nov., a leaf and stem endophyte of <i>Vaccinium angustifolium</i>	Ashraf Ibrahim, Joey B. Tanney, Fan Fei, Keith A. Seifert, G. Christopher Cutler, Alfredo Capretta, J. David Miller, Mark W. Sumarah	2020	Reino Unido	Canadá	Inglés	Articulo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
A novel dark septate fungal endophyte positively affected blueberry growth and changed the expression of plant genes involved in phytohormone and flavonoid biosynthesis	Fan-Lin Wu, Yan Li, Wei Tian, Yadong Sun, Feiyan Chen, Yurou Zhang, Yuxuan Zhai, Jing Zhang, Hongyan Su, Lei Wang	2020	Reino Unido	China	Inglés	Articulo de investigación	Microorganismos endófitos presentes en el género <i>Vaccinium</i> con aplicación biotecnológica
Ripening affects the physicochemical properties, phytochemicals and antioxidant capacities of two blueberry cultivar	Yang Lin, Guohui Huang, Qi Zhang, Yuehua Wang, Vermont P. Dia, Xianjun Meng	2020	Holanda	China	Inglés	Articulo de investigación	Antioxidantes
Fungal Endophytes Exert Positive Effects on <i>Colobanthus quitensis</i> Under Water Stress but Neutral Under a Projected Climate Change Scenario in Antarctica	Rasme Hereme, Samuel Morales Navarro, Gabriel Ballesteros, Andrea Barrera, Patricio Ramos, Pedro E. Gundel, Marco A. Molina Montenegro	2020	Chile	Suiza	Inglés	Articulo de investigación	Generalidades de los microorganismos endófitos
Exposure to endophytic	Man Yua, Jing-Chao Chena,	2020	Holanda	China	Inglés	Articulo de	Generalidades de los

fungi quantitatively and compositionally alters anthocyanins in grape cells	Jin-Zhuo Qua, Fang Liua, Ming Zhoua, Yin-Min Maa, Si-Yu Xianga, Xiao-Xia Panb, Han-Bo Zhanga, Ming-Zhi Yang					investigación	microorganismos endofitos
Changes in the Proanthocyanidin Composition and Related Gene Expression in Bilberry (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.) Tissues	Jussi Suvanto, Katja Karppinen, Kaisu Riihinen, Laura Jaakola, Juha-Pekka Salminen	2020	Estados Unidos	Finlandia	Inglés	Articulo de investigación	Antioxidantes

