



Giovanna Delogu
CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare
Sez. di Sassari
G.Delogu@iatcapa.ss.cnr.it

PRODOTTI NATURALI E NATURALI-MIMETICI

Impatto ed uso crescenti in agricoltura

L'articolo esamina la più recente letteratura relativa all'ampio utilizzo sia di prodotti di origine naturale sia di prodotti naturali-mimetici utilizzati in agricoltura.

Viene discussa l'efficacia dell'agricoltura integrata, basata su fonti naturali, come valida soluzione ai problemi legati alla protezione delle colture e ai fenomeni di resistenza.

Inoltre, l'articolo illustra brevemente le più recenti e differenti disposizioni da parte delle autorità europee e statunitensi preposte al controllo dei prodotti naturali e di sintesi utilizzati in agricoltura.

L'agricoltura "biologica" ha come sua filosofia un maggiore rispetto per la natura, un impiego di prodotti di origine naturale (biopesticidi), come obiettivo la produzione di prodotti più salutari per il consumatore (1). Tuttavia la sua applicazione richiede mezzi di intervento (introduzione di specie concorrenti, parassiti, predatori, microrganismi patogeni) e una qualità del terreno non sempre applicabili alle diverse realtà. È impensabile imporre tale tipo di agricoltura al fine di risolvere i problemi legati alla produzione agroalimentare. Pur tuttavia è doveroso cercare di identificare ed applicare prodotti quanto più compatibili con l'ambiente, contemporaneamente efficaci per la salvaguardia delle colture e di minore impatto sul prodotto che arriva sul mercato e ad i suoi utilizzatori finali. Da diversi anni molto interesse viene dato allo sviluppo dell'agricoltura integrata come fondamento di una agricoltura sostenibile (2). Questo sistema combina l'attenzione e la preoccupazione per le risorse naturali e l'ambiente con un uso responsabile ed economico di metodi agronomici e moderni per produrre cibo sicuro e sano.

L'agricoltura integrata è un sistema che permette di utilizzare in modo razionale i sistemi agricoli ultra intensivi e l'agricoltura biolo-

gica a bassa produttività. L'impiego di prodotti naturali o naturali-mimetici, frutto di ricerca scientifica e di rigoroso approccio metodologico, unito a metodologie avanzate di coltivazione, raccolta e conservazione può coniugare assieme, in un perfetto equilibrio, le esigenze del mercato e le necessità del consumatore (3).

Questo lavoro si propone di approfondire le seguenti problematiche connesse con l'impiego di prodotti naturali o naturali-mimetici:

- vantaggi e limiti;
- problema della resistenza sistemica acquisita dai patogeni;
- confronto tra le disposizioni legislative negli Stati Uniti ed in Europa;
- prospettive.

Verranno altresì presentate nelle Figure 1-3 le principali classi di prodotti naturali e naturali-mimetici, sia presenti in piante sia frutto del metabolismo di certi microrganismi. Questi prodotti sono impiegati come tali o sfruttati come substrati modello per ottenere analoghi strutturali in grado di mantenere gli aspetti positivi o esaltarli e di risultare moderatamente più stabili all'azione della luce, della temperatura e di altri agenti atmosferici così da consentire un impiego con quantità inferiori e su larga scala.

Vantaggi e limiti

Oli essenziali e prodotti naturali

Gli oli essenziali di piante officinali sono noti dall'antichità per le loro proprietà biologiche e agrobiologiche e trovano ampio utilizzo nella medicina popolare come antibatterici, fungicidi, antimicrobici ecc. Ad esempio i principi attivi dell'olio essenziale di timo (timolo e carvacrolo) sono utilizzati per le loro proprietà aromatiche, mediche e agronomiche (profumi, aromi alimentari, conservanti alimentari, antiossidanti, insetticidi, antimicrobici). Spesso, l'elevata volatilità dei principi attivi contenuti negli oli essenziali, e la loro facile ossidazione, non permettono un largo uso di questo patrimonio naturale. Inoltre, la richiesta di grandi quantità di prodotto limitano l'utilizzo di questi prodotti naturali (4). Un altro aspetto da prendere in considerazione sull'uso degli oli essenziali o prodotti da estratti naturali è la superficie di intervento sulla quale devono agire. Per esempio un prodotto naturale utilizzato come insetticida deve avere requisiti tossicologici differenti rispetto al prodotto naturale utilizzato come fungicida nel post-raccolta in quanto l'insetticida deve essere diffuso nell'ambiente ed entrare in contatto con l'ecosistema e quindi anche con organismi non bersaglio, mentre il fungicida selezionato per il post-raccolta interessa solo il prodotto trattato. Sebbene sia riconosciuta l'azione benefica degli oli essenziali

nell'organismo umano, è necessario prendere in considerazione il fattore concentrazione. Ad esempio, il pulegone, presente nella maggior parte degli oli essenziali di piante, presenta elevata tossicità nei mammiferi. Tuttavia la richiesta di prodotti naturali da parte del cittadino ha incrementato un'intensa estrazione e commercializzazione di prodotti naturali utilizzati per scopi specifici (5). Ad esempio l'olio di citronella è utilizzato in diversi Paesi come repellente per zanzare in abitazioni private, il limonene è utilizzato come blando antiparassitario per animali domestici, prodotti a base di eugenolo sono destinati al controllo degli insetti in insediamenti urbani. La laminaria, un glucano solforato estratto da un'alga bruna (*Laminaria digitata*), stimola la difesa naturale delle piante e sebbene svolga un'azione modesta, può essere utilizzata in colture prettamente biologiche.

Il rotenone, estratto dalle radici di alcune leguminose tropicali, è ritenuto un insetticida selettivo ad attività non sistemica con azione di contatto ed ingestione e attualmente trova ampio utilizzo in agricoltura biologica e per usi domestici (6). Malgrado l'utilizzo del rotenone in agricoltura sia noto da diversi secoli, recentemente, a causa della elevata tossicità per i pesci e della riscontrata tossicità acuta (LD_{50} 132 mg/kg nei ratti) è stato messo in discussione il suo utilizzo da parte di diverse nazioni restringendone il campo di azione.

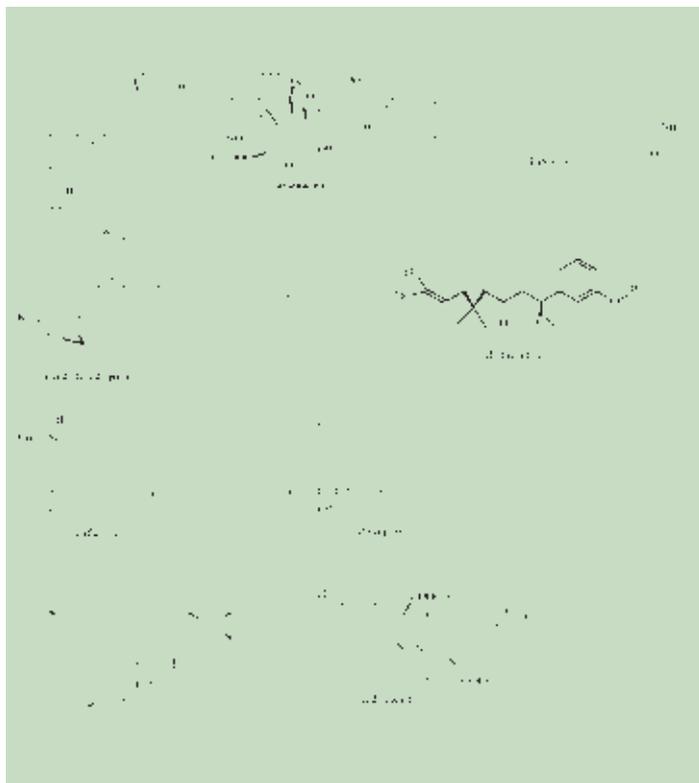


Figura 1 - Strutture di insetticidi naturali e naturali-mimetici ad uso agricolo

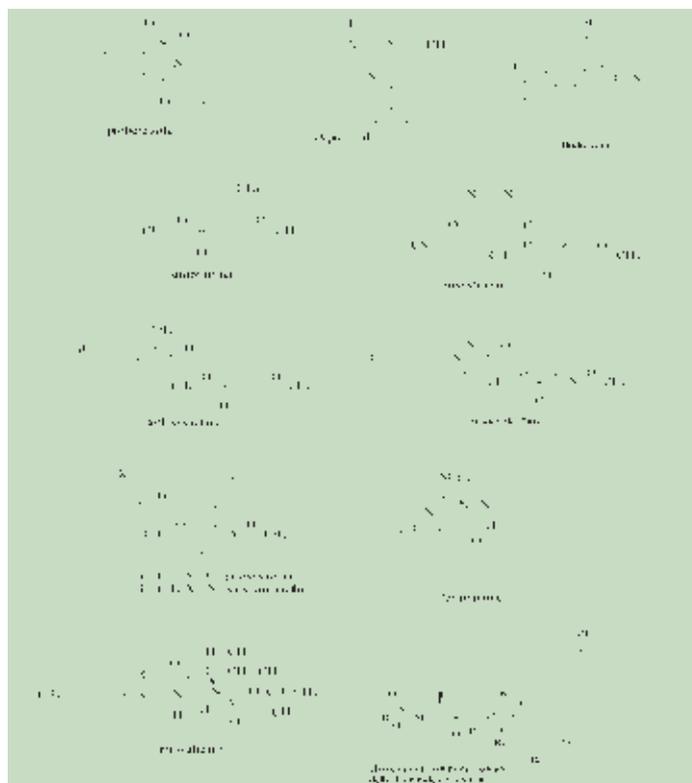


Figura 2 - Strutture di fungicidi naturali e naturali-mimetici ad uso agricolo



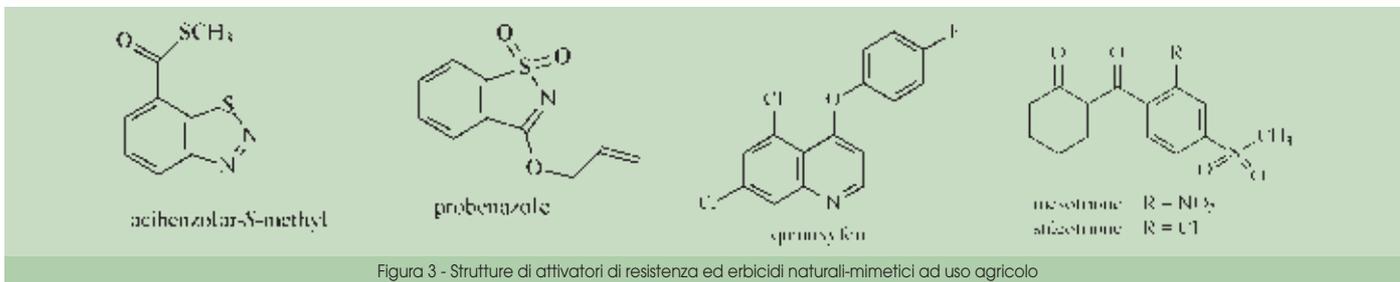
Dai semi dell'albero del Neem (*Azadirachta indica* A. Juss), originario dell'India, si estrae l'azadirachtin, un insetticida la cui struttura è riconducibile ai tetranortriterpenoidi. Strutturalmente è simile agli ormoni degli insetti che controllano il processo di trasformazione dell'insetto da larva a pupa ad adulto (7). L'azadirachtin, dal pungente odore di aglio, ha effetto repellente e "anti-feeding", riduce la capacità riproduttiva dei fitofagi diminuendo la fecondità. Possiede una bassa tossicità nei confronti dei mammiferi ($LD_{50} > 5.000$ mg/kg) e, malgrado una certa tossicità in alcune specie di pesci ($LC_{50} = 0,48$ ppm), si degrada velocemente in acqua. Negli Usa l'azadirachtin è classificato come pesticida per uso generale della IV classe. A causa della difficoltà di estrazione e purificazione dell'azadirachtin, è stata avviata la sintesi totale, ma, al momento, sono state sintetizzate solo alcune parti della molecola che però non mostrano la stessa efficacia della struttura madre. I costi relativi alla sintesi totale sono troppo elevati se rapportati all'estrazione del prodotto dai semi (circa 10 g/kg di semi), che continuano ad essere la sola fonte di approvvigionamento dell'azadirachtin. Gli oli essenziali della Muña, estratti di piante boliviane (*Mithostachys andina* e *Hedomea mandonianum*), sono di estremo interesse farmacologico, e recentemente, hanno mostrato attività insetticida contro la *Triatoma infestans* (8). Essendo ricchi di pulegone, mentone e isomentone, mostrano tuttavia attività insetticida solo quando l'olio è applicato topicamente e la sua attività cambia a seconda della composizione dell'olio.

Recentemente è apparsa in letteratura una nutrita serie di articoli relativi allo studio di piante dell'America centrale e meridionale al fine di individuare potenziali insetticidi e fungicidi (9). La ricerca è orientata soprattutto all'individuazione di nuove strutture e nuovi modi di azione dei composti (10). Tra questi meritano menzione gli estratti del *Piper nigrum* e del *Piper tuberculatum* Jacq. dai quali si estraggono le piperamidi (11). Questa classe di composti sono caratterizzate da due gruppi funzionali con precise attività biologiche, un'ammide isobutilica e un metilene diossifenile, come rappresentato dal pipericide, il componente più attivo. L'azione delle piperamidi è inusuale rispetto ad altri biopesticidi in quanto possiedono una duplice funzione biologica: la funzione ammidica funge da neurotossico mentre l'unità metilene diossifenile è un inibitore dell'enzima citocromo P450. La presenza di queste due funzioni suggerisce che queste piante impieghino una strategia di difesa inusuale, ovvero quella di insetticida e di inibitore delle ossidasi. Le piperamidi sono state testate sulle larve e sugli adulti della *Leptinotarsa decemlineata*, una mosca infestante soprattutto delle piantagioni di patate.

Il piretro, una miscela di esteri terpenoidi estratti dai fiori polverizzati del *Chrysanthemum cinerariaefolium*, è il prodotto naturale più largamente utilizzato in quanto associa ad un'elevata attività insetticida una bassa tossicità nei confronti dei mammiferi ($LD_{50} < 2.000$ mg/kg). Esso perturba la trasmissione dell'informazione del canale del sodio provocando una depolarizzazione della membrana nervosa dell'insetto. A causa della facile fotoinstabilità degli esteri terpenoidi estratti da questi fiori, dal 1974 è stata preparata una serie di analoghi strutturali che hanno preso il nome di piretroidi e rappresentano la famiglia degli insetticidi più commercializzata (12, 13).

Prodotti naturali mimetici

Gli analoghi sintetici del piretro, la deltametrina e il fenvalerato sono i piretroidi più diffusi. Nel tempo, si è cercato di trovare miscele di piretroidi più efficaci ed in associazione con altri prodotti al fine di evitare la resistenza incrociata metabolica promossa dalle esterasi. La più recente innovazione nel campo dei piretroidi sintetici è la commercializzazione di piretroidi senza legame estereo in modo da evitare la resistenza incrociata metabolica dovuta alle esterasi. L'etofenprox (Essenchem) e il silafluofen (Hoechst, Aventis)



rientrano in questa recente classe di piretroidi (14). Malgrado questa loro specificità metabolica, i due nuovi piretroidi sono stati negli ultimi anni sottoposti a nuove rivalutazioni e considerazioni da parte di diversi Paesi al fine di approfondire il loro profilo tecnico. In particolare il silafluofen, l'analogo sillato dell'insetticida MTI-800, ha una posizione privilegiata sia in Giappone sia in Australia per la sua elevata efficacia contro le termiti sia nel suolo sia nel legname. Il silafluofen è chimicamente stabile ed associa ad una bassa tossicità nei mammiferi una elevata tolleranza nei pesci ($LD_{50}=50$ mg/litro), caratteristica non riscontrabile nella maggior parte dei piretroidi. Il silafluofen è frutto di una strategia sintetica rivolta alla rivisitazione di strutture già commerciali al fine di progettare e preparare molecole dove un atomo carbonio non presente nel sito attivo viene sostituito con un atomo di silicio. Questa opportuna sostituzione isosterica conserva pertanto le proprietà biologiche della molecola ma ne facilita la degradazione nell'ambiente.

In Italia le produzioni biologiche nelle quali vengono utilizzati biopesticidi, ovvero prodotti naturali, costituiscono il 7% dell'intera superficie agraria utilizzabile ed è osservabile un forte interesse da parte del cittadino verso questo tipo di colture. Pur tuttavia, la strategia generale di ricerca intrapresa dalle industrie agrochimiche internazionali è orientata all'individuazione di nuovi composti guida (es. nuovi modi di azione rilevabili da "high-throughput screens" *in vitro*) da estratti naturali da utilizzare come composti modello per la sintesi di analoghi piuttosto che come prodotto naturale da utilizzare direttamente come pesticida (15). Questa strategia è dettata da diversi fattori (ecologici, economici, sociali) ma soprattutto dall'instabilità alla luce e al calore manifestata frequentemente dai prodotti naturali. Appare improbabile che i biopesticidi possano rimpiazzare i prodotti di sintesi negli anni a venire ma sicuramente aiuteranno a migliorare la qualità e l'efficacia di questi ultimi. La sintesi di composti naturali-mimetici farà diminuire il numero e la quantità dei pesticidi con benefici ambientali, tossicologici ed economici.

Un esempio di prodotti naturali-mimetici è fornito dagli spinosyn A e D (DowAgroSciences), due insetticidi sintetici che hanno un modo di azione diverso dagli usuali insetticidi inibitori della acetilcolina (5, 16). Spinosyn A e D attivano il recettore nicotinico dell'acetilcolina e sono efficaci per il controllo di insetti, della mosca della frutta, degli acari ed hanno una tossicità acuta orale nei ratti $LD_{50}>3.500$ mg/kg. Essi traggono origine dai prodotti di fermentazione di un batterio (*Saccharopolyspora spinosa*) presente nel brodo del rhum. Al momento non si conoscono fenomeni di resistenza. Un altro esempio di bioinsetticida, strutturalmente simile allo spinosyn è l'emamectin, commercializzato come benzoato dalla NovartisCropProtection. L'emamectin deriva dalle avermectine, ricavate da brodi di fermentazione (*Streptomyces avermitilis*) (5). Un'altra prospettiva nell'individuare prodotti naturali-mimetici è



trovare nuovi siti di attacco, un esempio è fornito dall'indoxacarb che esercita un effetto di blocco sul canale sodio voltaggio-dipendente. Questa molecola è in corso di sviluppo in quanto si è dimostrata particolarmente attiva sui Lepidotteri con ampie applicazioni su coltivazioni di cotone, vite, frutticole e orticole.

L'acibenzolar-S-methyl, commercializzato dalla NovartisCrop Protection, è un benzotriadiazolo che attiva nella pianta il meccanismo di difesa (SAR, "Systemic Activated Resistance") contro l'attacco di funghi. Ha una tossicità orale acuta $LD_{50}>5.000$ mg/kg, è attivo contro la muffa delle foglie di molti vegetali (Brassiche) e la muffa blu delle foglie della pianta del cotone (5).

Un altro attivatore di resistenza all'attacco fungino è il probenzo-leso, esso è un precursore della saccarina e viene largamente utilizzato in Giappone per la lotta alla piriculariosi del riso (17). Questo prodotto non manifesta un effetto diretto sulla *Pyricularia oryzae* ma stimola nel riso la produzione di sostanze lipidiche fungitossiche e la lignificazione delle cellule.

I fungicidi

I fungicidi sono impiegati da oltre due secoli per il controllo delle malattie crittogamiche e batteriche di molte colture. Al fine di ottenere la massima efficacia e copertura, la maggior parte dei fungicidi sistemici in commercio sono applicati sia prima e sia dopo che sia avvenuta l'infezione. In Europa i fungicidi rappresentano il 30% dei pesticidi attualmente in commercio mentre negli Usa questo valore scende al 10% (18, 19). Il contributo che i fungicidi sistemici danno al controllo dei patogeni sia in campo sia nel post-raccolta è altissimo ed in Europa, a causa della ridotta superficie coltivabile rispetto agli Stati Uniti, copre un'importante fetta del finanziamento dedicato alla ricerca di pesticidi. La ricerca in questo settore ha permesso l'individuazione di strutture naturali da utilizzare nella sintesi di nuovi fungicidi sistemici considerati a basso impatto ambientale. Fanno parte di questa famiglia i fenilpirroli (fludioxonil) (20), le anilinoipiridine (cyprodinil, pyrimetanil)



(21), le fenossichinoline (quinoxifen) (22) e gli analoghi sintetici delle strobilurine (23) (azoxystrobin, trifloxystrobin), quest'ultime con potenzialità interessanti nella lotta ad un numero elevato di funghi patogeni in quanto agiscono sulla catena respiratoria (24). A causa dell'instabilità alla luce e alla volatilità delle strobilurine naturali (prodotte da diversi Basidiomiceti superiori tra cui lo *Strobilurus tanacellus*) sono stati preparati degli analoghi sintetici.

I ricercatori della Zeneca Agrochemicals, una delle prime industrie agrochimiche ad aver avviato una strategia di sintesi di analoghi fotostabili di strobilurine, ha individuato nell'unità β -metossiaccilato il gruppo tosoforo o farmacoforo, ovvero il sito della molecola responsabile dell'attività fungicida, mentre la parte restante della molecola ha un ruolo meno importante e pertanto può essere modificata, entro certi limiti, senza influenzarne l'attività fungina (24). Sulla base di queste considerazioni è stato individuato e commercializzato dalla Zeneca Agrochemicals, l'azoxystrobin (nome commerciale ICIA5504) che conserva l'attività della strobilurina A ma aggiunge fotostabilità, elevata tensione di vapore e, grazie alla presenza di un terzo anello aromatico eterociclico, fornisce il giusto grado di lipofilità che permette all'azoxystrobin di essere più attiva dell'analogo strutturale naturale ($LD_{50} > 5.000$ mg/kg nei ratti). Successivamente, altri ricercatori hanno provato che esiste una certa flessibilità per quanto riguarda il gruppo tosoforo. Ad esempio la Basf ha commercializzato la kresoxim-methyl (BAS490F) dove il gruppo tosoforo è rappresentato da una funzione ossimica. Le strobilurine sintetiche più recenti, sono il pyraclostrobin (BASF), il picoxystrobin (Syngenta), la trifloxystrobin (Novartis e Bayer), il fenamidone (Aventis); esse interessano più del 10% del mercato dei fungicidi, presentano un ampio spettro di azione, lunga durata di azione, elevata attività associata a ridotti interval-

li di applicazione, ridotto impatto ambientale e sono dotate di elevata attività preventiva (24). Tutte le strobilurine sintetiche presentano un profilo tossicologico molto favorevole per la salute umana, dimostrano essere una valida difesa contro le malattie fogliari dei cereali come septoriosi, elmintosporiosi, oidio, ruggini, rincosporiosi dell'orzo o piriculariosi del riso.

Problema della resistenza sistemica acquisita dai patogeni

Il presente lavoro, per ragioni di spazio, concentra la discussione sulla resistenza sistemica acquisita dai patogeni, solo su certi argomenti e non tratta di altri approcci quali l'utilizzo di piante OGM, l'impiego di organismi viventi e di altri prodotti quali i feromoni.

La resistenza acquisita copre diverse classi di pesticidi di estremo interesse commerciale quali fungicidi, insetticidi ed erbicidi (25-27).

La resistenza di un fitopatogeno nei confronti di un fungicida si realizza mediante un adattamento genetico (monogenico o poligenico) e stabile all'azione fungitossica della molecola che agisce da fungicida; di conseguenza si manifesta una ridotta sensibilità al fungicida stesso. La resistenza si sviluppa in seguito all'esposizione prolungata della popolazione del patogeno al fungicida; essa in genere è evidenziata dalla totale o parziale mancanza di attività del prodotto applicato che porta l'operatore ad aumentare la dose ed il numero dei trattamenti per contenere la malattia entro livelli economicamente accettabili. È possibile riscontrare una resistenza incrociata: le popolazioni che sviluppano resistenza ad un pesticida diventano automaticamente e simultaneamente resistenti anche ad altri fungicidi dotati dello stesso meccanismo d'azione e che sono quindi influenzati dalla mutazione dello stesso gene. Malgrado l'elevata efficacia dei biofungicidi di nuova generazione come l'azoxystrobin, la kresoxim-methyl, la trifluoxystrobin, recentemente sono stati osservati fenomeni di resistenza (*Alternaria*) che impongono un utilizzo limitato di questi composti al fine di non aumentare l'effetto su altre colture trattate con gli stessi fungicidi. Non sempre è individuabile l'origine della resistenza; nel caso della kresoxim-methyl, per esempio, essa risulta da una detossificazione incrementata probabilmente dall'azione di una esterasi che idrolizza l'estere metilico. Per questo motivo la Basf ha messo a punto la sintesi del fenamidone (24).

La resistenza più elevata è stata riscontrata su funghi che interessano alcuni cereali (grano e orzo), interessano cucurbitacee coltivate in Asia e nel sud dell'Europa e, recentemente, nei vigneti francesi e italiani affetti dalle principali malattie del grappolo e della vegetazione della vite (28). Tuttavia, le strobilurine sintetiche continuano ad essere il componente chiave nei programmi di protezione delle colture in quanto le resistenze riscontrate non sono elevate e di gran lunga al di sotto delle resistenze acquisite da altri fungicidi. Al fine di arginare i fenomeni di resistenza sono stati adottati protocolli di azione mirati, che prevedono l'utilizzo oculato delle strobilurine sintetiche, l'utilizzo di queste in miscela con altri pesticidi, l'applicazione di una microdiffusione del prodotto. Nel caso specifico del trattamento dei

patogeni dei cereali (es. oidio), al fine di arginare i fenomeni di resistenza, vengono utilizzate le strobilurine associate ad un antioidico efficace quale il quinoxifen una fenossichinolina recentemente introdotta e avente una notevole persistenza di azione (22). Tale prodotto ha un effetto essenzialmente preventivo ma non agisce sui processi respiratori ed il suo sito di azione primario non è ancora conosciuto.

Anche i fenilpirroli (es. fluodioxoni), i benzimidazoli (es. thiabendazole) e gli anilinoipiridine (es. pyrimethanil), tre classi di fungicidi utilizzati contro la *Botrytis cinerea* delle viti e di ortaggi, recentemente, hanno manifestato fenomeni di resistenza incrociata.

La strategia utilizzata per il controllo della resistenza incrociata consiste nell'individuazione di nuovi modi di azione. Essa ha un duplice vantaggio, il primo è quello di evitare la resistenza incrociata con fungicidi già in uso in quanto possiede un nuovo profilo tecnico, il secondo è prettamente commerciale in quanto il nuovo pesticida può essere brevettato, preparato e venduto superando le costrizioni di brevetti di industrie agrochimiche competitive.

I più recenti sviluppi nel campo delle molecole di sintesi di contenuto impatto ambientale e induttrici di resistenza, riguardano gli analoghi dell'acido salicilico. Tra questi vanno menzionati il probenazole e l'acibenzolar-S-methyl (contro la piriculariosi del riso e oidio dei cereali, contro diverse peronosspore) (5).

Sebbene il fenomeno della resistenza sia meno grave rispetto a fungicidi e insetticidi, l'uso di erbicidi ha favorito lo sviluppo di piante resistenti nelle popolazioni di malerbe inizialmente sensibili (27). Lo sviluppo di erbicidi attivi a basse dosi permette di ridurre in modo significativo il rischio eco-tossicologico, principale problema dell'uso di erbicidi (29). Questo rischio deriva dalla persistenza degli erbicidi nel suolo che, sebbene sia molto variabile tra le diverse classi di erbicidi, generalmente è dovuto ad un assorbimento da parte del terreno con possibilità di contaminazione delle acque.

Gli arilossifenossipropionati e i cicloesandioni, entrambi inibitori dell'acetil CoA carbossilasi, sono le due classi di erbicidi più utilizzate (30). I trichetoni dei quali fanno parte il sulcotrione ed il mesotrione, sono considerati erbicidi naturali-mimetici in quanto analoghi strutturali della leptospermona, sostanza fitotossica prodotta da diverse piante (2). Il sulcotrione, prodotto dalla EssenChem (Cina) è commercializzato dalla Syngenta e Bayer in associazione con altri composti.

Purtroppo, al momento, per molti agenti patogeni non si conoscono ancora i meccanismi di detossificazione che sono alla base dell'insorgenza di resistenze. L'uso combinato di differenti strategie costituisce lo strumento migliore per evitare l'insorgenza della resistenza. Una strategia per ovviare al fenomeno della resistenza è la rivisitazione del concetto di vecchi fungicidi 'multi sito', quali rame, zolfo, ditiocarbammati, clorometilmercaptani, che non presentano seri problemi di resistenza proprio per l'incapacità del fungo di modificare geneticamente più siti di azione contemporaneamente. Un'altra via percorsa per ovviare o ridurre l'effetto della resistenza è l'utilizzo di specifici germoplasma.



Confronto tra le disposizioni legislative negli Stati Uniti ed in Europa

Oggi giorno l'industria agrochimica, direttamente coinvolta nella problematica cibo sicuro-ambiente-costi è il primo candidato nel trovare soluzioni per fronteggiare questa situazione in quanto produce, vende e utilizza prodotti per l'agricoltura. L'uso del pesticida in agricoltura deve mantenere un basso costo e fornire un'elevata qualità nel prodotto per il quale è utilizzato.

L'EPA ('Environmental Protection Agency'), l'organizzazione statunitense che vigila su produzione e commercializzazione di pesticidi al fine di evitare problemi di bioaccumulo, impone alle industrie agrochimiche, prima del lancio del prodotto, di condurre studi sull'impatto ambientale soprattutto in zone acquatiche, zone distanti da urbanizzazioni, e su insetti non fitofagi (31). Nel 2004, l'EPA ha imposto una forte restrizione negli Stati della California, Oregon e Washington per i pesticidi utilizzati in aree urbane dove è intensa la pesca del salmone e dove questa pratica ha un'elevata rilevanza economica. Queste disposizioni hanno fatto calare drasticamente il numero delle industrie agrochimiche negli ultimi dieci anni ed ha favorito numerose fusioni (es. Syngenta, Bayer-Aventis Crop Science, Basf Agro, DowAgroScience). Inoltre oggi giorno la moderna industria agrochimica ha abbandonato l'approccio esclusivamente biologico del pesticida basato sulla sola efficacia del prodotto ma prende in considerazione la ricaduta che il prodotto avrà sull'ecosistema e sulla salute umana in termini di residui (32). Entrambe le organizzazioni, l'EPA e l'EFSA ('European Food Safety Authority'), stanno rivisitando i pesticidi attualmente in commercio per approfondire i test biologici soprattutto in termini di tossicità acuta, tossicità cronica e tossicità a lungo termine; pur tuttavia si riscontrano differenze legislative tra la commercializzazione e l'utilizzo dei pesticidi nel mercato europeo e statunitense. Queste discrepanze nascono da problematiche climatiche, sociali ed economiche che le nazioni devono affrontare per rispondere alle esigenze del mercato nazionale o transnazionale. L'EPA e l'EFSA definiscono pesticida qualunque sostanza o miscela di sostanze utili per prevenire, distruggere, allontanare o mitigare qualsiasi patogeno (32, 33). Questa disposizione, a differenza del passato, è applicata





anche per i prodotti naturali utilizzati per la protezione delle colture. Oggigiorno, con il termine biopesticida si indicano diversi aspetti di controllo di un patogeno o di una malattia (5).

Negli Stati Uniti, l'EPA distingue i pesticidi in due grandi categorie: pesticidi chimici convenzionali e pesticidi biochimici e/o microbici, questi ultimi in forte crescita grazie ad una forte richiesta da parte del mercato di prodotti naturali. L'Europa, in contrasto con l'EPA, applica la definizione dell'OECD ("Organization for Economic Cooperation and Development") di biopesticidi piuttosto che di prodotti naturali e racchiude in questa categoria feromoni, regolatori dei fattori di crescita delle piante e degli insetti, estratti di piante, piante transgeniche e macrorganismi (33). Queste differenze tra i due mercati mondiali di riferimento impongono restrizioni alle industrie agrochimiche in termini di commercializzazione e, a causa dei cambi nella regolamentazione dei pesticidi, ritardi nella registrazione dei prodotti, soprattutto in Europa. Quest'ultimo aspetto ha inciso profondamente la ricerca in Europa sui prodotti naturali e naturali-mimetici destinati alla protezione delle colture che viaggia a ritmo ridotto rispetto alle industrie statunitensi.

Prospettive

Alla luce di quanto esposto, è auspicabile un'armonizzazione delle disposizioni statunitensi ed europee per incoraggiare nuove tecnologie al fine di un'agricoltura razionale e sostenibile (34).

I criteri per la selezione di un pesticida sono più scientifici, riguardano lo studio delle interazioni struttura-attività ed includono il coinvolgimento di discipline come la fitopatologia, l'entomologia, la scienza delle infestanti, la salute animale. Questi criteri, in generale, sono ormai accettati da tutti gli organismi internazionali, come l'EPA e l'EFSA,

preposti alla vigilanza dei pesticidi. L'obiettivo è di ridurre del 50% la quantità di pesticidi al momento utilizzata avviando programmi di formazione degli operatori agricoli al fine di un corretto utilizzo dei pesticidi (es. corte rotazioni delle colture applicate a colture estensive, utilizzo di *cultivar* resistenti al patogeno, metodi alternativi di controllo del patogeno) per evitare problemi di resistenza e produrre un prodotto certificato. Questo processo, difficile da attuare entro brevi tempi e al momento costoso, porterà sicuramente vantaggi economici ed ecologici alle aziende ed avrà una ricaduta positiva sull'intero mercato. Questa vigilanza sui pesticidi ha incrementato lo sviluppo della chimica analitica al fine di individuare residui di pesticidi nel suolo, nelle acque superficiali, nei prodotti commercializzati o, nel caso dei pesticidi più resistenti, di individuare i residui nelle colture utilizzate per la rotazione.

Come precedentemente descritto, al fine di controllare la resistenza incrociata è necessaria la determinazione di nuovi modi di azione. Nel 2002 la Syngenta ha presentato una nuova classe di fungicidi: si tratta di una sulfonammide analoga alla diamide della valina, classe di composti a basso impatto ambientale, che include l'iprovallcarb (DOO76), attualmente utilizzato per il controllo dei patogeni della vite (18). Queste nuove sulfonammidi sono efficaci contro la *Phytophthora infestans* e la *Plasmopara viticola*, due funghi che attaccano vigneti, vegetali e frutta. Gli screening biologici effettuati con le sulfonammidi, denominate D0114, rivelano l'ampio spettro di azione di questi nuovi fungicidi. La Syngenta prevede il lancio del prodotto nel 2005 ed è previsto un forte sviluppo verso questa serie di prodotti che associano una ridotta tossicità ad un nuovo modo di azione tale da non attivare fenomeni di resistenza incrociata.

Un settore in continuo sviluppo in agricoltura è quello delle formulazioni che hanno il compito di migliorare le proprietà chimico-fisiche del principio attivo in termini di stoccaggio, manipolazione, applicazione, efficacia e sicurezza. La formulazione di un pesticida è la forma con la quale esso è commercializzato, non necessariamente la forma con la quale è applicato. Nell'ottica di trovare nuovi formulati biocompatibili, è in corso un'intensa ricerca al fine di indagare e sviluppare formulazioni che consentono di esaltare l'efficacia del pesticida, specie se questo è di elevato valore commerciale (35-37). Queste tecniche dovrebbero consentire una forte riduzione delle dosi applicate e quindi un beneficio tossicologico ed ambientale.

In questo tipo di formulazioni il principio attivo è legato ad una matrice polimerica o biopolimerica attraverso legami covalenti o trattenuto con forti interazioni (microincapsulato) e viene rilasciato lentamente ed in modo mirato con benefici ambientali, tossicologici ed economici (37). Tale riscontro può essere evidenziato nei seguenti punti:

Natural and Natural-mimetics Compounds. Their Impact and Use in Agriculture

ABSTRACT 

The article reviews the most significant literature about widely used compounds of natural origin as well as natural-mimetic compounds used in agriculture. It has been discussed the effectiveness of a coordinated, naturally based, integrated pest management program in order to find the reliable solution to problems related to crops protection and to resistance. The most recent and different attitudes of regulatory authorities in Europe and in Usa to crop protection products derived from nature and from synthesis have been also briefly discussed.

- 1) estensione dell'efficacia dell'agente attivo ad un livello costante, cioè con un rilascio controllato del principio attivo;
- 2) riduzione delle perdite di evaporazione ed anche infiammabilità dei liquidi;
- 3) riduzione della fitotossicità;
- 4) protezione dei pesticidi dalla degradazione dell'ambiente;
- 5) riduzione della lisciviazione di fitofarmaci nel suolo e loro trasporto nelle falde acquifere;
- 6) conversione dei liquidi in solidi con riduzione degli inconvenienti dell'evaporazione;
- 7) separazione delle componenti reattive dei fitofarmaci;
- 8) riduzione dei costi in quanto è necessaria una inferiore quantità di principio attivo con benefici immediati sull'ambiente e sulla sua economia;
- 9) facilità di dosaggio e manipolazione.

Un esempio è fornito dalle recenti formulazioni del silafluofen, un pesticida di nuova generazione efficace contro le termiti.

L'amido di mais, per costi e atossicità si sta rivelando un'ottima matrice per formulati granulari che consentono di applicare la tecnica del lento rilascio con diversi pesticidi (38).

Recentemente, grazie alla forte riduzione del costo della β -ciclodestrina vi è un crescente interesse in agricoltura verso questo tipo di molecola da utilizzare come matrice biopolimerica atossica (35, 39).

L'utilizzo di questo tipo di formulazioni che prevedono matrici biopolimeriche, acquisisce interesse nel post-raccolta dove è previsto trasporto, stoccaggio e commercializzazione del prodotto in un definito intervallo di tempo. Esso rappresenta l'ultima fase della lavorazione del prodotto con diretta ripercussione sul consumatore.

Alla luce di quanto esposto la continua richiesta di prodotti naturali ha intensificato in modo positivo la produzione di prodotti naturali-mimetici. A differenza dei primi, questi ultimi hanno caratteristiche chimico-fisico più idonee e quadri tossicologici più favorevoli per la salute umana. Pur tuttavia, per selezionate colture ed in determinati casi di attacco del patogeno è possibile utilizzare prodotti naturali ma è necessario avere un completo quadro tossicologico del biopesticida in quanto prodotti naturali comunemente noti si stanno rilevando meno accettabili di quelli derivanti dai prodotti di sintesi di ultima generazione.

È indiscutibile che la chimica sia stata l'elemento motore dell'impressionante sviluppo agricolo nell'ultimo secolo; basti pensare ai fertilizzanti e agli antiparassitari. Uno degli obiettivi primari della chimica moderna per il prossimo futuro è trovare nuove soluzioni sintetiche e tecnologiche per l'ottenimento di prodotti più compatibili con l'ecosistema. Quest'ultimo è il punto di contatto tra gli obiettivi della nuova chimica ed il ruolo nuovo dell'agricoltura.

Bibliografia

- (1) P.A. Hedin *et al.*, *Phytochemicals for Pest Control*, American Chemical Society, Washington, 1997.
- (2) J. Stetter *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 1724.
- (3) J.T. Romeo, M.S.J. Simmonds, *Insecticides of Plant Origin*, J.T. Arnason *et al.* (Eds.), ACS Symposium Series 387, Washington, DC, 1989, Chapt. 5, p. 59.
- (4) R. Teranishi *et al.*, *Bioactive Volatile Compounds from Plants*, ACS Symposium Series 525, Washington, DC, 1992.
- (5) L.G. Copping, J.J. Menn, *Pest Manag. Sci.*, 2000, **56**, 651.
- (6) The UK Pesticide Guide 2001, British Crop Protection Council & CABI publishing, 506.
- (7) S.-G. Lee *et al.*, *Pest. Manag. Sci.*, 2000, **56**, 706.
- (8) A. Fournet *et al.*, *J. Ethnopharm.*, 1996, **52**, 145.
- (9) A. Cantin *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 677.
- (10) D.E. Wedge *et al.*, *Phytochemistry*, 2000, **53**, 747.
- (11) I.M. Scott, *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 2003, **54**, 212.
- (12) N. Matsuo *et al.*, *Advances in the Chemistry of Insect Control III*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994, 208.
- (13) K. Chamberlain *et al.*, *Chirality in Agrochemicals*, J. Wiley, New York, 1998, 9.
- (14) S. McN. Sieburth *et al.*, *Pestic. Sci.*, 1990, **28**, 289.
- (15) T.A. van Beek, *Advances in the Chemistry of Insect Control III*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994, 52.
- (16) G.T. Thompson, *Pest Manag. Sci.*, 2000, **56**, 696.
- (17) P. Leroux, *Pest. Sci.*, 1996, **47**, 191.
- (18) M.L. Gullino *et al.*, *Crop Protection*, 2000, **19**, 1.
- (19) P.C. Mercer *et al.*, *Crop Protection*, 2003, **22**, 79.
- (20) J.M. Ligon *et al.*, *Pest Manag.*, 2000, **56**, 688.
- (21) G. Saladin *et al.*, *Pest Manag.*, 2003, **59**, 1083.
- (22) N.V. Kirby *et al.*, *Pest Manag.*, 2001, **57**, 844.
- (23) H. Sauter *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1328.
- (24) D.W. Bartlett *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 2002, **58**, 649.
- (25) P. Leroux *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 2002, **58**, 876.
- (26) G.W. Elzen *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 2003, **59**, 770.
- (27) K.C. Vaughn *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 2002, **58**, 764.
- (28) P. Leroux *et al.*, *Crop Protection*, 1999, **18**, 687.
- (29) J. Davies *et al.*, *Pestic. Sci.*, 1999, **55**, 1043.
- (30) T. Haga *et al.*, *Chirality in Agrochemicals*, J. Wiley, New York, 1998, 175.
- (31) L.W.J. Anderson, *Pest Manag. Sci.*, 2003, **59**, 801.
- (32) J.R. James *et al.*, *Annu. Rev. Phytopathol.*, 1993, **31**, 423.
- (33) M. Neale, *Pest Manag. Sci.*, 2000, **56**, 677.
- (34) G.J. Marco *et al.*, *Regulation of Agrochemicals*, ACS, Washington, DC, 1991.
- (35) R. Solaro *et al.*, *Polymers in the Controlled Release of Phytodrugs*, ACS, Washington, DC, 1994, cap. 8, 112.
- (36) M.A. Teixeira *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, **29**, 1205.
- (37) H.B. Scher, *Controlled-Release Delivery Systems for Pesticides*, Marcel Dekker, Cambridge, 1999.
- (38) A.R. Kulkarni *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1999, **73**, 2437.
- (39) M. Schirra *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 6790.