

La otra cara de la moneda: aplicaciones en salud de algunos metabolitos producidos por *Pseudomonas aeruginosa*

Gloria Soberón-Chávez 

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista con una muy alta resistencia a los antibióticos, tanto intrínseca como adquirida, por lo que la Organización Mundial de la Salud ha definido a esta bacteria como un patógeno prioritario para la investigación. En México se han aislado cepas pertenecientes a un secuenciotipo (ST309) definido como de alto riesgo por su amplia distribución geográfica en distintos países y sus altos niveles de resistencia a los antimicrobianos, por lo que la investigación de los mecanismos involucrados en su virulencia es un activo campo de investigación. De manera contrastante, desde hace décadas se reconoce que algunos metabolitos producidos por esta bacteria, como los ramnolípidos y la piocianina, tienen amplias aplicaciones biotecnológicas. En esta revisión se reseñan algunas aplicaciones de estos metabolitos para el área de la salud, así como algunas de las estrategias que se han seguido para lograr su producción industrial a pesar de la virulencia de *P. aeruginosa*.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomonas aeruginosa*. Ramnolípidos. Piocianina.

The other side of the coin: health-related applications of some metabolites produced by *Pseudomonas aeruginosa*

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen with high intrinsic and acquired antibiotic resistant levels, so the World Health Organization has defined this bacterium as a priority pathogen for research. In the case of Mexico, different strains belonging to a sequence-type (ST309) that is considered as high-risk due to its wide geographical distribution in different countries, and its high levels of antimicrobial resistance have been isolated, so the research with this bacterium is an active field. In a contrasting way, it has been recognized for decades, that some metabolites produce by this bacterium, like rhamnolipids and pyocyanin, have important biotechnological applications. In this review, some uses of these metabolites in health-related applications are presented, as well as some strategies that have been followed to produce them at an industrial scale, despite *P. aeruginosa* virulence.

KEYWORDS: *Pseudomonas aeruginosa*. Rhamnolipids. Pyocyanin.

Correspondencia:

Gloria Soberón-Chávez
E-mail: gloria@iibiomedicas.unam.mx

Fecha de recepción: 28-08-2025

Fecha de aceptación: 27-11-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000359

Gac Med Mex. 2026;162:55-63

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pseudomonas aeruginosa: una bacteria ambiental que representa un alto riesgo para la salud

Pseudomonas aeruginosa puede aislarse de distintos ambientes, como son aguas contaminadas y prístinas, suelo, asociada a plantas e incluso de heces de personas sanas, de modo que puede considerarse como parte del microbioma intestinal y todos estamos en contacto con ella.^{1,2} Sin embargo, las infecciones que causa representan un grave problema de salud, ya que es un patógeno oportunista que infecta a personas inmunocomprometidas, pacientes en terapia intensiva, pacientes quemados y personas con fibrosis quística, entre otros.^{3,4} Las infecciones causadas por esta bacteria son muy difíciles de tratar, pues tiene altos niveles de resistencia a antimicrobianos, tanto intrínseca como adquirida.⁵ Particularmente, las cepas resistentes a los carbapenémicos constituyen un serio problema, al punto de que la Organización Mundial de la Salud ha declarado la investigación con esta bacteria como de alta prioridad.⁶

Una característica de *P. aeruginosa* es que todos los aislamientos son potencialmente patógenos, porque todas las cepas codifican en su genoma los principales factores de virulencia, de modo que las cepas clínicas y ambientales constituyen una misma población,⁷ aunque las cepas ambientales se caracterizan por tener bajos niveles de resistencia a los antimicrobianos comparadas con las cepas clínicas.^{7,8}

La estructura poblacional de *Pseudomonas aeruginosa* se caracteriza por la existencia de clones epidémicos

Como una huella distintiva del genoma de las distintas cepas de *P. aeruginosa* que circulan se ha desarrollado una base de datos en la que se encuentra la secuencia de siete genes conservados de esta bacteria (*acsA*, *aroE*, *guaA*, *mutL*, *noD*, *ppsA* y *trpE*), que se denomina MLST (*Multilocus Sequence Typing*).⁹ Basándose en esta información se definen diversos secuenciotipos (ST) y se puede estudiar la prevalencia de diferentes grupos clonales en distintos países. Esta información ha llevado a la definición de clones de alto riesgo que se caracterizan por tener una amplia distribución geográfica global y una alta resistencia a los antimicrobianos.¹⁰

En México, y en particular en la Ciudad de México, el grupo de la Dra. Rosario Morales, de la Facultad

de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM),^{11,12} y otros grupos de investigación,¹³ han reportado que el grupo clonal ST309 es prevalente. Este ST es de alto riesgo y ha sido descrito en diversos países.¹⁰ Por ello, el estudio de la genética molecular de la producción de los factores de virulencia y de los genes que codifican para la resistencia a antimicrobianos en cepas pertenecientes al ST309 aisladas en la Ciudad de México es de gran importancia.

La respuesta de detección de quórum regula la expresión de los genes que codifican para algunos de los principales factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la expresión de los factores de virulencia de *P. aeruginosa* han sido ampliamente estudiados. Varias enzimas hidrolíticas, como la elastasa B, toxinas como la piocianina que confiere a las cepas su característico color azul verdoso, y otros factores de virulencia, como los biosurfactantes ramnolípidos que participan en la motilidad de las bacterias, se regulan a nivel de la transcripción por una compleja red de proteínas reguladoras, llamada respuesta de detección de quórum (QS, *quorum sensing*).^{14,15} Los reguladores transcripcionales de la respuesta QS se vuelven activos al unirse a un compuesto específico producido por la propia bacteria, que se llama autoinductor. Esta red tiene tres subsistemas, llamados las, rhl y pqs, que funcionan de manera jerárquica, siendo la cabeza la proteína LasR unida al autoinductor C12-HSL, ya que activa a los otros dos subsistemas (Fig. 1). Se ha propuesto, como terapia alternativa contra las infecciones causadas por cepas altamente resistentes a los antimicrobianos, el uso de inhibidores de los factores transcripcionales de la respuesta QS (LasR, RhIR y PqsR) para bloquear la respuesta QS y, por tanto, la virulencia de *P. aeruginosa*. El principal blanco estudiado para las terapias antivirulencia es LasR, ya que es la cabeza de la respuesta QS (Fig. 1). Sin embargo, se ha reportado que hay un gran número de mutantes naturales en el gen *lasR*¹⁶ que siguen siendo virulentas,¹⁷ y por tanto son naturalmente resistentes a las terapias antivirulencia.

Otro de los factores de virulencia más importantes para el establecimiento de las infecciones por la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* es la

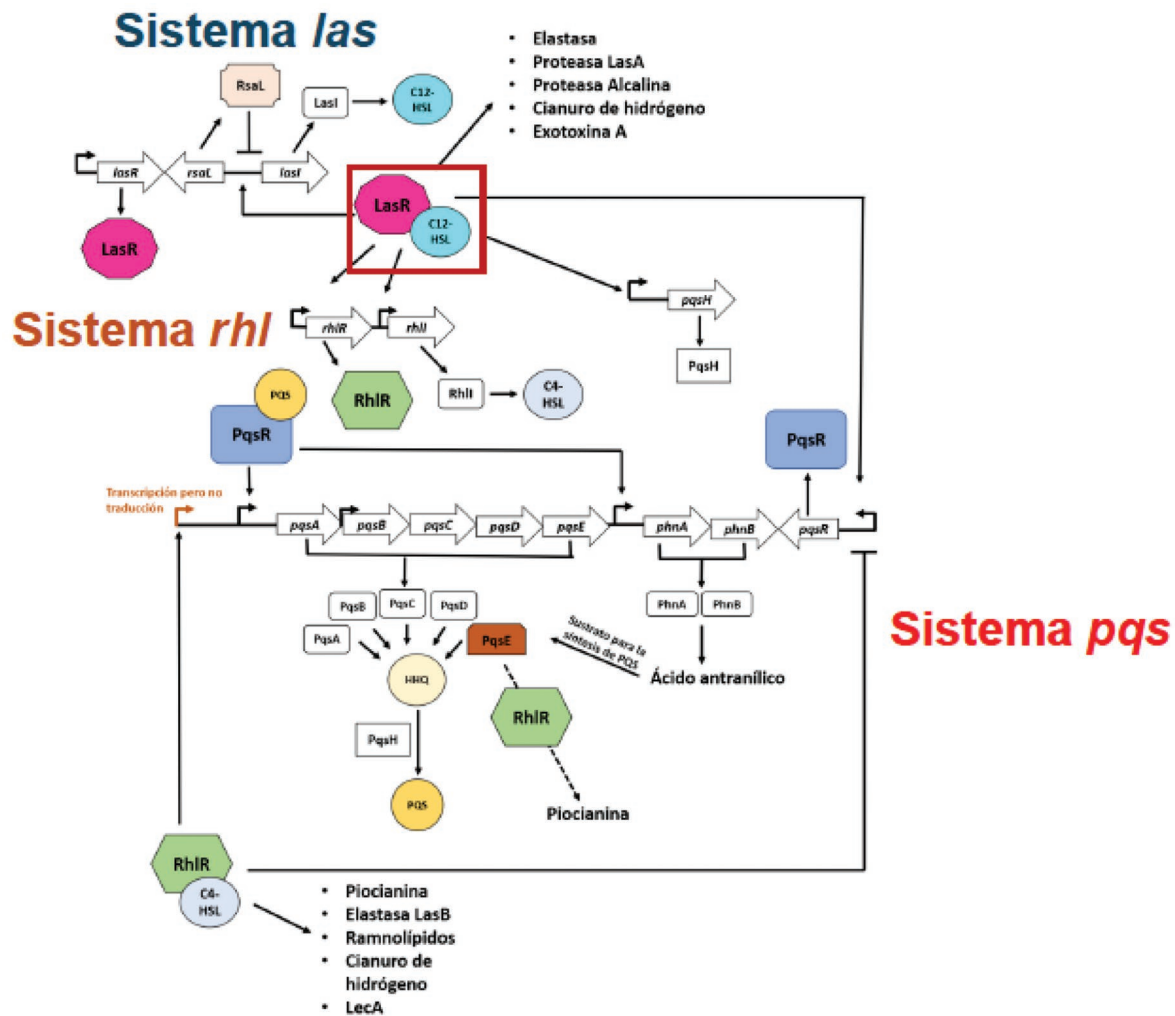


Figura 1. Esquema de la regulación genética de los factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa* mediante la respuesta QS. Se muestran los tres subsistemas: las, rhl y pqs. El complejo LasR acoplado al autoinductor 3-oxo-dodecanoil lactona (C12-HSL) está enmarcado ya que es el principal blanco para las terapias alternativas que buscan bloquear la virulencia de esta bacteria. Este esquema está basado en el que fue publicado en 2020 por García-Reyes et al¹⁵.

secreción de toxinas mediante el sistema de secreción tipo III (T3SS, *type III secretion system*).⁴

La síntesis aquí presentada sobre la virulencia de *P. aeruginosa* permite poner en contexto la aparente contradicción que existe entre la investigación de los mecanismos moleculares involucrados en el establecimiento de infecciones en la que se busca bloquear la respuesta QS y el uso de productos secundarios de esta bacteria regulados por la propia respuesta QS, en la biotecnología en el área de la biomedicina. A lo largo de las siguientes secciones se describirá cómo surgió este problema y se expondrán algunas estrategias que se han desarrollado para contender con dicha situación.

Metabolitos producidos por *Pseudomonas aeruginosa* con aplicaciones biotecnológicas: ramnolipidos y píocianina

Los surfactantes son compuestos anfipáticos que tienen una enorme aplicación industrial. Algunos de sus usos son en la elaboración de detergentes, la producción de cosméticos, como emulsificantes de diversas pinturas y en la limpieza de derrames de hidrocarburos. El problema con estos compuestos sintetizados químicamente es que en muchos casos son tóxicos y difíciles de degradar. En contraste, desde hace décadas se ha reconocido que los compuestos anfipáticos producidos por microorganismos,

llamados biosurfactantes, tienen características físico-químicas excelentes para su aplicación industrial y ofrecen la ventaja, sobre los surfactantes sintetizados químicamente, de que son amigables con el medio ambiente, no son tóxicos y son biodegradables.¹⁸ Sin embargo, su producción industrial y su comercialización son difíciles debido a los bajos niveles en los que se producen y los altos costos asociados a su producción.

Dentro de los biosurfactantes, los glucolípidos soforolípidos producidos por algunas levaduras no patógenas y los ramnolípidos, ya mencionados, tienen varias aplicaciones industriales^{19,20} y son los que han llegado al mercado.²¹

Existen dos tipos de ramnolípidos: los que tienen una ramnosa (mono-ramnolípidos) y los que tienen dos ramnosas (di-ramnolípidos). En ambos casos, el o los azúcares están unidos a un dímero de ácidos grasos (Fig. 2). Las enzimas que intervienen en la síntesis de los ramnolípidos son RhlA, RhlB y RhlC, que en pasos sucesivos producen primero los mono-ramnolípidos por la actividad de RhlA y RhlB, y posteriormente la enzima RhlC produce los di-ramnolípidos. Es interesante que la producción de ramnolípidos por *P. aeruginosa* se regula por el sistema rhl de la respuesta QS de manera coordinada con los factores de virulencia¹⁴ (Fig. 1). Así pues, aunque los ramnolípidos no son tóxicos, forman parte del proceso de infección de *P. aeruginosa*, ya que permiten a la bacteria desplazarse por un mecanismo llamado *swarming*. Tanto la expresión de los genes *rhlAB* como la de *rhlC* depende del regulador transcripcional RhlR acoplado al C4-HSL, producido por la enzima RhlI (Fig. 1). De hecho, los genes *rhlAB-R* están contiguos en el genoma y forman una sola unidad transcripcional.²¹

En cuanto a la piocianina, el otro compuesto secundario con aplicaciones biotecnológicas, se trata de una fenazina producida exclusivamente por *P. aeruginosa* (Fig. 3). Este metabolito es un importante factor de virulencia, ya que su actividad redox permite la generación de especies reactivas de oxígeno, incrementando el estrés oxidativo en las células tanto procariontas como eucariotas expuestas a este compuesto, lo que puede conducir a su muerte.²² Esta capacidad de ser un potente generador de especies reactivas de oxígeno es precisamente lo que le confiere diversas aplicaciones, como se describirá más adelante.

Las fenazinas son compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, producidos por bacterias de los géneros *Streptomyces* y *Pseudomonas*, que se usan

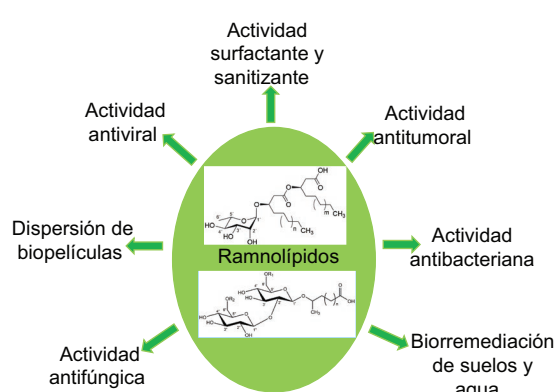


Figura 2. Estructura de los mono- y los di-ramnolípidos, y algunas de sus aplicaciones en aspectos relacionados con la salud.

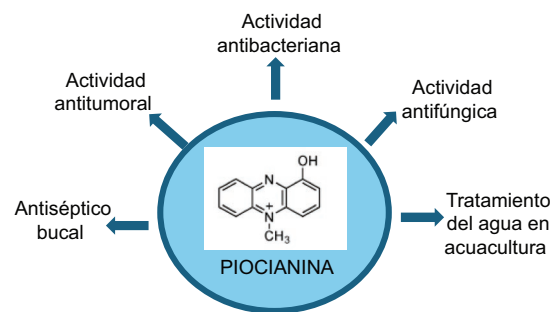


Figura 3. Estructura de la piocianina y algunas de sus aplicaciones en aspectos relacionados con la salud.

en agricultura como antifúngicos. Así, en 2011 se aprobó en China un biopesticida llamado Shenzimycin que tiene como principio activo a la fenazina-1 ácido carboxílico (PCA, *phenazine-1-carboxylic acid*),²³ que es el precursor de la síntesis de piocianina.

En *P. aeruginosa*, la expresión de los genes que codifican para las enzimas involucradas en la síntesis tanto de PCA como de piocianina es activada por la respuesta QS, e involucra tanto al sistema rhl como al sistema pqs¹⁵ (Fig. 1).

Aplicaciones biotecnológicas de los ramnolípidos en el área de la salud

El 24 de marzo de 1989, el buque Exxon Valdez derramó una gran cantidad de petróleo en las aguas prístinas de Prince William Sound, Alaska, contaminando el mar y una gran extensión de costas, con consecuencias desastrosas que aún pueden percibirse.²⁴ Este desafortunado incidente llevó al desarrollo de investigación sobre el posible uso de los

biosurfactantes, y especialmente de los ramnolípidos,²⁵ para el tratamiento de la contaminación por hidrocarburos, y al uso de estos compuestos en la recuperación de petróleo,²⁶ así como en la limpieza de suelos contaminados por metales pesados.²⁷ Estos usos de los ramnolípidos en biotecnología ambiental son ampliamente reconocidos y, desde luego, tienen un impacto en la salud considerada como «Una Salud».

Sin embargo, en esta revisión se reseñarán brevemente algunos usos en biomedicina menos conocidos que recientemente se han documentado^{28,29} (Fig. 2).

En la naturaleza, los microorganismos se encuentran formando biopelículas que son cúmulos de células rodeadas por sustancias poliméricas producidas por ellos mismos; estas biopelículas contribuyen a los procesos de corrosión de las tuberías y a la resistencia a los antimicrobianos.³⁰ Se ha documentado que los ramnolípidos tienen la capacidad de deshacer las biopelículas, y basándose en estas características se ha propuesto su uso para el manejo industrial del agua.³¹ Asimismo, esta propiedad los hace útiles para contender con patógenos de la cavidad bucal.³² Adicionalmente, hay reportes del uso de los ramnolípidos en combinación con otros compuestos para tratar infecciones por patógenos importantes, como *Acinetobacter baumannii*³³ y *Enterococcus faecium* resistente al linezolid,³⁴ y como parte de las nanopartículas de cobre para tratar las infecciones por *Helicobacter pylori* resistente a los antimicrobianos.³⁵ Incluso se ha reportado que los ramnolípidos tienen actividad insecticida y repelente contra *Aedes aegypti*.³⁶

Las excelentes propiedades surfactantes de los ramnolípidos y su biocompatibilidad se han aprovechado para incorporarlo como ingrediente de productos para el cuidado de la piel,³⁷ y en la elaboración de sanitizantes de manos que evitan el uso de compuestos tóxicos e irritantes;³⁸ incluso se ha demostrado que este sanitizante disminuye la infección por SARS-CoV-2 en un sistema experimental.³⁹ De hecho, se ha propuesto que el uso de los ramnolípidos puede ser útil para contender con las infecciones causadas por todos los virus que tienen una membrana lipídica,⁴⁰ y de manera independiente se propone su utilidad para eliminar a los rinovirus.⁴¹

Una de las aplicaciones más prometedoras de los ramnolípidos que abre una perspectiva de investigación es su uso como anticancerígeno. Esto se ha probado con líneas celulares de cáncer colorrectal⁴² y de un tipo de melanoma.⁴³

Aplicaciones biotecnológicas de la piocianina en el área de la salud

Como se comentó, las fenazinas se han aplicado extensamente en la agricultura como biopesticidas para el control de hongos patógenos,²³ y además se inoculan cultivos comerciales de distintas plantas con bacterias promotoras del crecimiento vegetal,⁴⁴ como *Pseudomonas chlororaphis*,⁴⁵ que producen fenazinas. Sin embargo, las distintas fenazinas tienen diferentes características fisicoquímicas, de modo que sus posibles aplicaciones son también diferentes.

La piocianina, paradójicamente, al ser producida exclusivamente por *P. aeruginosa*, fue la primera fenazina que se describió, ya que su color azul la hace fácilmente reconocible, y se aplicó como un antimicrobiano aun antes del descubrimiento de la penicilina.⁴⁶ Aunque su aplicación es todavía limitada, tiene un gran potencial.²² Así, la piocianina puede ser utilizada como tinte natural,⁴⁷ en celdas microbianas para la generación de energía⁴⁸ y como biosensor para determinar la toxicidad del agua.⁴⁹ Entre los usos en el área de la salud que se han reportado está su aplicación en la acuicultura como agente de elección para prevenir la infección de los peces por *Vibrio* y otras bacterias patógenas.⁵⁰ Asimismo, recientemente se ha reportado que la piocianina es efectiva para eliminar *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina.⁵¹

En suma, la piocianina es un compuesto con usos potenciales en biotecnología en el área biomédica, aunque falta un camino por recorrer para lograr la producción industrial y la comercialización de esta fenazina producida por *P. aeruginosa*.

Estrategias para la producción industrial de ramnolípidos y su posible uso para producir piocianina a gran escala

Como ya se mencionó, los ramnolípidos se producen industrialmente. ¿Cómo es esto posible si son metabolitos secundarios asociados a la producción de factores de virulencia de *P. aeruginosa*?

A continuación se reseñan cuatro estrategias que se han seguido y que tienen distinto grado de desarrollo (Fig. 4).

La estrategia más desarrollada que se ha seguido es la de expresar los genes *rhlAB* de *P. aeruginosa* en una bacteria inocua como *Pseudomonas putida* KT2440 para producir mono-ramnolípidos.⁵²⁻⁵⁶ Esta estrategia (Fig. 4) se basa en la inducción de la

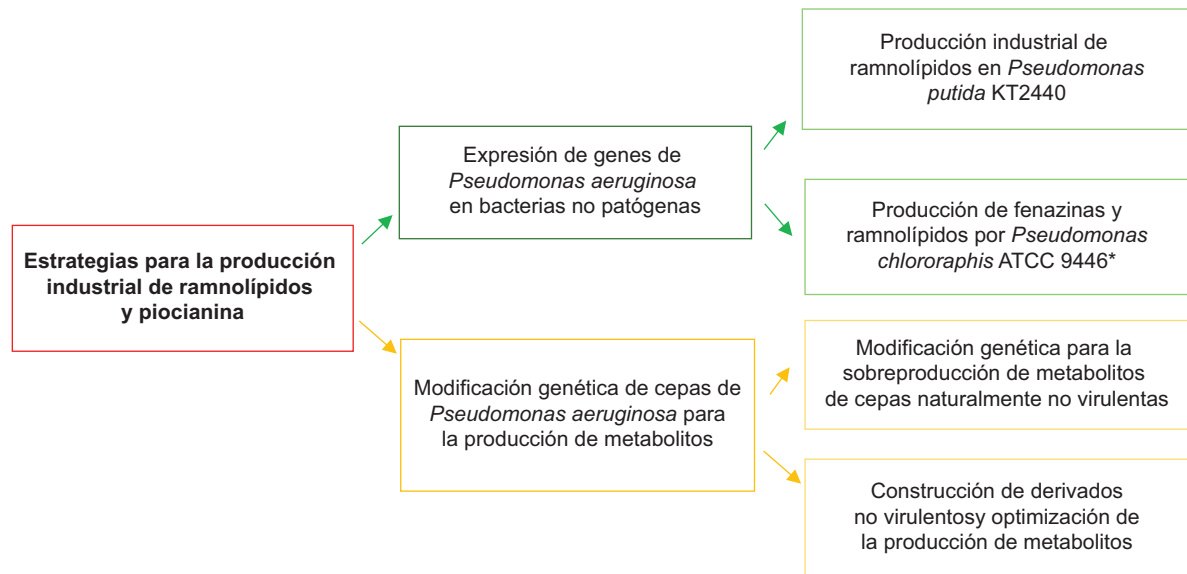


Figura 4. Estrategias para el desarrollo de cepas que puedan ser usadas industrialmente para la producción de ramnolípidos. *Esta estrategia, abordada en el laboratorio de G. Soberón-Chávez, es apoyada por el donativo SECIHTI CBF-2025-I-28.

expresión de los genes *rhlAB* a partir de un plásmido que tiene un promotor que se activa al adicionar un inductor químico al medio de cultivo. Adicionalmente, se han implementado diversas estrategias de modificación genética de la cepa *P. putida* KT2440⁵²⁻⁵⁴ que mejoran los niveles de producción de ramnolípidos y las características de la cepa para su uso en la producción industrial de estos compuestos, así como estrategias de bioingeniería para optimizar la producción de ramnolípidos a gran escala.^{55,56}

La segunda estrategia que se ha planteado (Fig. 4) se trata de producir ramnolípidos, tanto mono- como di-ramnolípidos, en otra bacteria inocua que es *P. chlororaphis*. Como ya se mencionó, *P. chlororaphis* produce naturalmente fenazinas⁴⁵ como la PCA. En esta bacteria inocua, la síntesis de PCA se regula por un tipo de respuesta QS, de modo que naturalmente produce autoinductores que pueden formar un complejo y activar a RhlR de *P. aeruginosa*. Haciendo uso de esta característica, en 2024 se reportó la producción de ramnolípidos, tanto mono- como di-ramnolípidos, cuando se expresa en *P. chlororaphis* un plásmido con los genes de *P. aeruginosa* *rhlAB-R* o *rhlAB-R-C*, respectivamente.⁵⁷ La ventaja de este sistema sobre el que usa *P. putida* KT2440 es que no es necesario adicionar ningún inductor químico, ya que el regulador transcripcional RhlR codificado en el plásmido se activa con el autoinductor C6-HSL producido naturalmente por *P. chlororaphis* y activa la expresión de los genes para la síntesis de los

ramnolípidos. Por supuesto, para desarrollar una cepa que sea industrialmente útil es necesario optimizar el sistema por modificación genética de la cepa y por el desarrollo de las condiciones para llevar el proceso a escala industrial.

La posibilidad de usar *P. aeruginosa* para la producción de ramnolípidos es muy atractiva, ya que a lo largo de la evolución se ha optimizado la respuesta QS, y la vía de biosíntesis de este biosurfactante se conoce muy bien, de modo que se pueden seguir estrategias de ingeniería de vías metabólicas para lograr una sobreexpresión de los ramnolípidos. Con base en estas premisas se han seguido otras estrategias.

El tercer enfoque consiste en el uso, para la producción de ramnolípidos, de una cepa de *P. aeruginosa* denominada ATCC 9027, que naturalmente no es virulenta⁵⁸ debido a múltiples mutaciones que afectan la expresión de los factores de virulencia.⁵⁹ En esta cepa se sobreexpresaron los genes *rhlAB-R*⁵⁸ o *rhlAB-R-C*⁶⁰ a partir de un plásmido y se logró la sobreproducción de mono- o di-ramnolípidos, respectivamente. Por desgracia, la cepa ATCC 9027 no se puede modificar genéticamente con las técnicas clásicas, por lo que no se ha podido establecer una estrategia de ingeniería de vías metabólicas para aumentar los niveles de ramnolípidos.

La cuarta estrategia para la producción de ramnolípidos (Fig. 4) se basa en usar una cepa hipervirulenta de *P. aeruginosa*, denominada PA14, que

produce naturalmente muy altos niveles de ramnolípidos e incluso logra incrementar su producción introduciendo el plásmido que lleva los genes *rhlAB-R* y modificando algunas vías metabólicas para que los sustratos de RhlA y RhlB estén más disponibles.⁶¹ La cepa sobreproductora así elaborada presentó un aumento considerable de la producción de ramnolípidos,⁶¹ pero no puede ser usada industrialmente por su alta virulencia. Para sobrepasar este obstáculo se generó una mutante de la cepa sobreproductora derivada de PA14 que no expresa el T3SS, de modo que es totalmente avirulenta y por tanto útil para la producción industrial de ramnolípidos. El método para elaborar esta cepa fue protegido mediante una patente concedida en 2024.⁶²

En cuanto al desarrollo de cepas para la producción industrial de piocianina, se ha reportado el uso de *Escherichia coli* para la producción heteróloga, pero los niveles alcanzados son muy bajos,⁶³ además de que esta bacteria es susceptible a los efectos tóxicos provocados por la piocianina.⁶⁴

Las investigaciones en curso tienen el objetivo de la creación de cepas de *P. chlororaphis* sobreproductoras de piocianina. Este enfoque se basa en la observación de que *P. chlororaphis* expresando al regulador transcripcional RhlR codificado en el plásmido que lleva *rhlAB-R* aumenta la producción de PCA, además de producir mono-ramnolípidos.⁵⁷ Posteriormente se demostró que un plásmido que solo codifica para RhlR también aumenta la producción de fenazinas. En la actualidad se encuentra en desarrollo una estrategia para introducir a *P. chlororaphis* que expresa RhlR los genes de *P. aeruginosa* que codifican para las enzimas que usan la PCA y la transforman en piocianina.

Una estrategia muy prometedora la realiza el Dr. Miguel Cocotl Yáñez, de la Facultad de Medicina de la UNAM, quien ha mostrado que una cepa sobreproductora de piocianina aislada del océano Índico (ID4365) alcanza niveles aún más altos de esta fenazina cuando se muta el gen *rsmA* que interviene en la expresión de algunos factores de virulencia, y que esta mutante deja de ser virulenta,⁶⁵ y por tanto podría usarse industrialmente.

Conclusiones y perspectiva

P. aeruginosa es un patógeno oportunista que ofrece un campo fascinante de investigación sobre los mecanismos moleculares que intervienen en la producción de sus factores de virulencia. Este estudio

permite entender cómo se regula la expresión de sus genes y cómo existe una variabilidad de los distintos aislamientos en esta regulación, lo que cobra importancia en la factibilidad de desarrollar terapias antivirulencia para tratar las infecciones causadas por bacterias multirresistentes a los antimicrobianos, así como establecer estrategias para la identificación de algunos ST de alto riesgo.⁶⁶

Adicionalmente, el estudio molecular de la producción de algunos factores de virulencia, como los ramnolípidos y la piocianina, tiene un impacto biotecnológico porque permite plantear estrategias para la sobreproducción de estos metabolitos que son útiles en diversos aspectos del cuidado de la salud.

Estudiar la producción de factores de virulencia de aislamientos del ST309 en México nos permitirá contribuir al conocimiento de la fisiopatología de este grupo de cepas que tienen una alta prevalencia en nuestros hospitales.

Asimismo, disponer de cepas derivadas de *P. chlororaphis* que puedan ser usadas para la producción industrial de ramnolípidos y piocianina tendrá impacto en la generación de conocimiento y en el desarrollo de tecnologías con uso potencial en biomedicina.

Agradecimientos

La autora agradece al Dr. Miguel Cocotl Yáñez, de la Facultad de Medicina de la UNAM, la lectura crítica de este artículo.

Financiamiento

La investigación del laboratorio de Gloria Soberón-Chávez reseñada en este artículo relacionada con el uso de *P. chlororaphis* para la producción de ramnolípidos y piocianina es financiada en parte por la Secretaría de Ciencias, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), con el donativo CBF-2025-I-28.

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Crone S, Vives-Florez M, Kvich L, Saunders AM, Malone M, Nicolaisen MH, et al. The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS*. 2020;128:220-31. doi: 10.1111/apm.13010.
- Ambreetha S, Zincke D, Balachandrar D, Mathee K. Genomic and metabolic versatility of *Pseudomonas aeruginosa* contributes to its inter-kingdom transmission and survival. *J Med Microbiol*. 2024;73(2). doi: 10.1099/jmm.0.001791.
- Jurado-Martin I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3128.
- Swain J, Askenasy I, Rudland Nazeer R, Ho PM, Labrini E, Mancini L, et al. Pathogenicity and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*: recent advances and under-investigated topics. *Virulence*. 2025;16:2503430. doi: 10.1080/21505594.2025.2503430.
- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37:177-92.
- World Health Organization. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health. Geneva: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>.
- Grosso-Becerra MV, Santos-Medellín C, González-Valdez A, Méndez JL, Delgado G, Morales-Espinoza R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* clinical and environmental isolates constitute a single population with high phenotypic diversity. *BMC-Genomics*. 2014;15:318. doi: 10.1186/1471-2164-15-318.
- Romero-González LE, Montelongo-Martínez LF, González-Valdez A, Quiroz-Morales SE, Cocotl-Yáñez M, Franco-Cendejas R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates from water samples of the Gulf of Mexico show similar virulence properties but different antibiotic susceptibility profiles than clinical isolates. *Int J Microbiol*. 2024;2024:6959403. doi: 10.1155/2024/6959403.
- Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res*. 2018;3:124. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1.
- Weimann A, Dinan AM, Ruis C, Bernut A, Pont S, Brown K, et al. Evolution and host-specific adaptation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2024;385:eadi0908. doi: 10.1126/science.adi0908.
- Morales-Espinoza R, Delgado G, Espinoza LF, Isselo D, Méndez JL, Rodríguez C, et al. Fingerprint analysis and identification of strains ST309 as a potential high-risk clone in a *Pseudomonas aeruginosa* population isolated from children with bacteremia in Mexico City. *Front Microbiol*. 2017;8:313.
- Espinoza-Camacho LF, Delgado G, Soberón-Chávez G, Alcaraz LD, Castañón J, Morales-Espinoza R. Complete genome sequences of four extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains, isolated from adults with ventilator-associated pneumonia at a tertiary referral hospital in Mexico City. *Genome Announc*. 2017;5:e00925-17. doi: 10.1128/genomeA.00925-17.
- Castañeda-Montes FJ, Avitia M, Sepúlveda-Robles O, Cruz-Sánchez V, Kameyama L, Guarneros G, et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa* through a MLST approach and antibiotic resistance profiling of a Mexican clinical collection. *Infect Genet Evol*. 2018;65:43-54. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.009.
- Williams P, Cámara M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Curr Opin Microbiol*. 2009;12:182-91.
- García-Reyes S, Soberón-Chávez G, Cocotl-Yáñez M. The third quorum sensing system of *Pseudomonas aeruginosa*: *Pseudomonas* quinolone signal and the enigmatic PqsE protein. *J Med Microbiol*. 2020;69:25-34. doi: 10.1099/jmm.0.001116.
- Groleau MC, Taillefer H, Vincent AT, Constant P, Déziel E. *Pseudomonas aeruginosa* isolates defective in function of the LasR quorum sensing regulator are frequent in diverse environmental niches. *Environ Microbiol*. 2022;24:1062-75. doi: 10.1111/1462-2920.15745.
- Martínez-Carranza E, García-Reyes S, González-Valdez A, Soberón-Chávez G. Tracking the genome of four *Pseudomonas aeruginosa* isolates that have a defective Las quorum-sensing system, but are still virulent. *Access Microbiol*. 2020;2:1-7. doi: 10.1099/acmi.0.000132.
- Soberón-Chávez G, editora. *Biosurfactants: research and development. foundations and frontiers in enzymology*. London, UK: Elsevier, Academic Press; 2023. 334 p.
- Zibek S, Soberón-Chávez G. Overview on glycosylated lipids produced by bacteria and fungi: rhamnolipids, sophorolipids, mannosylerythritol and cellobiose lipids. En: Hausmann R, Henkel M, editors. *Biosurfactants for a Biobased Economy. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. p. 73-122.
- Chong H, Li Q. Microbial production of rhamnolipids: opportunities, challenges and strategies. *Microb Cell Fact*. 2017;16:137. doi: 10.1186/s12934-017-0753-2.
- Soberón-Chávez G, González-Valdez A, Soto-Aceves MP, Cocotl-Yáñez M. Rhamnolipids produced by *Pseudomonas*: from molecular genetics to the market. *Microbial Biotechnol (MBT)*. 2021;14:136-46. doi: 10.1111/1751-7915.13700.
- Mudaliar SB, Bharath Prasad AS. A biomedical perspective of pyocyanin from *Pseudomonas aeruginosa*: its applications and challenges. *World J Microbiol Biotechnol*. 2024;40:90. doi: 10.1007/s11274-024-03889-0.
- Jin K, Zhou L, Jiang H, Sun S, Fang Y, Liu J, et al. Engineering the central biosynthetic and secondary metabolic pathways of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA1201 to improve phenazine-1-carboxylic acid production. *Metabolic Engineering*. 2015;32:30-8. doi: 10.1016/j.ymben.2015.09.003.
- McNutt M. Exxon Valdez: 25 years later. *Science*. 2014;343:1289. doi: 10.1126/science.1253412.
- Chen J, Wu Q, Hua Y, Chen J, Zhang H, Wang H. Potential applications of biosurfactant rhamnolipids in agriculture and biomedicine. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017;101:8309-19. doi: 10.1007/s00253-017-8554-4.
- Nikolova C, Gutiérrez T. Novel approaches in the use of biosurfactants in the oil industry and environmental remediation. En: Soberón-Chávez G, editora. *Biosurfactants: research and development. Foundations and frontiers in enzymology*. London, UK: Elsevier, Academic Press; 2023. p. 107-28.
- Hogan DE, Boxley CJ, Stolley RM, Maier RM. Bioinspired glycolipids: metals interactions and aqueous-source metal recovery technologies. En: Soberón-Chávez G, editora. *Biosurfactants: research and development. Foundations and frontiers in enzymology*. London, UK: Elsevier, Academic Press; 2023. p. 47-68.
- Naughton PJ, Marchant R, Naughton V, Banat IM. Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries. *J Appl Microbiol*. 2019;127:12-28. doi: 10.1111/jam.14243.
- Thakur P, Saini NK, Thakur VK, Gupta VK, Saini RV, Saini AK. Rhamnolipid the glycolipid biosurfactant: emerging trends and promising strategies in the field of biotechnology and biomedicine. *Microb Cell Fact*. 2021;20:1. doi: 10.1186/s12934-020-01497-9.
- Hathroubi S, Mekni MA, Domenico P, Nguyen D, Jacques M. Biofilms: microbial shelters against antibiotics. *Microb Drug Resist*. 2017;23:147-56. doi: 10.1089/mdr.2016.0087.
- Jimoh AA, Booyesen E, van Zyl L, Trindade M. Do biosurfactants as anti-biofilm agents have a future in industrial water systems? *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1244595. doi: 10.3389/fbioe.2023.1244595.
- Kabeil SSA, Darwish AMG, Abdelgalil SA, Shamseldin A, Salah A, Taha HAIM, et al. Rhamnolipids from non-pathogenic *Burkholderia thailandensis* E264: physicochemical characterization, antimicrobial and antibiofilm efficacy against oral hygiene related pathogens. *N Biotechnol*. 2017;36:26-36. doi: 10.1016/j.nbt.2016.12.009.
- Havenga B, Reyneke B, Waso-Reyneke M, Ndlovu T, Khan S, Khan W. Biological control of *Acinetobacter baumannii*: in vitro and in vivo activity, limitations, and combination therapies. *Microorganisms*. 2022;10:1052. doi: 10.3390/microorganisms10051052.
- Chang Q, Chen H, Li Y, Li H, Yang Z, Zeng J, et al. The synergistic activity of rhamnolipid combined with linezolid against linezolid-resistant *Enterococcus faecium*. *Molecules*. 2023;28:7630. doi: 10.3390/molecules28227630.
- Lai Y, Zhang T, Yin X, Zhu C, Du Y, Li Z, et al. An antibiotic-free platform for eliminating persistent *Helicobacter pylori* infection without disrupting gut microbiota. *Acta Pharm Sin B*. 2024;14:3184-204. doi: 10.1016/j.apsb.2024.03.014.
- Silva VL, Lovaglio RB, Von Zuben CJ, Contiero J. Rhamnolipids: solution against *Aedes aegypti*? *Front Microbiol*. 2015;6:88. doi: 10.3389/fmicb.2015.00088.
- Adu SA, Twigg MS, Naughton PJ, Marchant R, Banat IM. Glycolipid biosurfactants in skincare applications: challenges and recommendations for future exploitation. *Molecules*. 2023;28:4463. doi: 10.3390/molecules28114463.

38. Bakkar MR, Faraag AH, Soliman ERS, Fouda MS, Sarguoss AMM, McLean GR, et al. Rhamnolipids nano-micelles as a potential hand sanitizer. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:751. doi: 10.3390/antibiotics10070751.
39. Ali AM, Hill HJ, Elkhouly GE, Bakkar MR, Raya NR, Stamatakis Z, et al. Rhamnolipid nano-micelles inhibit SARS-CoV-2 infection and have no dermal or eye toxic effects in rabbits. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1556. doi: 10.3390/antibiotics11111556.
40. Jin L, Black W, Sawyer T. Application of environment-friendly rhamnolipids against transmission of enveloped viruses like SARS-CoV2. *Viruses*. 2021;13:322. doi: 10.3390/v13020322.
41. Touabi L, Ismail NSM, Bakkar MR, McLean GR, Abo-Zeid Y. Antiviral activity of rhamnolipids nano-micelles against rhinoviruses-in silico docking, molecular dynamic analysis and in-vitro studies. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47:333. doi: 10.3390/cimb47050333.
42. Twigg MS, Adu SA, Sugiyama S, Marchant R, Banat IM. Mono-rhamnolipid biosurfactants synthesized by *Pseudomonas aeruginosa* detrimentally affect colorectal cancer cells. *Pharmaceutics*. 2022;14:2799. doi: 10.3390/pharmaceutics14122799.
43. Adu SA, Twigg MS, Naughton PJ, Marchant R, Banat IM. Biosurfactants as anticancer agents: glycolipids affect skin cells in a differential manner dependent on chemical structure. *Pharmaceutics*. 2022;14:360. doi: 10.3390/pharmaceutics14020360.
44. Babalola OO. Beneficial bacteria of agricultural importance. *Biotechnol Lett*. 2010;32:1559-70. doi: 10.1007/s10529-010-0347-0.
45. Anderson AJ, Kim YC. Insights into plant-beneficial traits of probiotic *Pseudomonas chlororaphis* isolates. *J Med Microbiol*. 2020;69:361-71. doi: 10.1099/jmm.0.001157.
46. Gonçalves T, Vasconcelos U. Colour me blue: the history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules*. 2021;26:927. doi: 10.3390/molecules26040927.
47. DeBritto S, Gajjar TD, Satapute P, Sundaram L, Lakshminantha RY, Jogaiya S, et al. Isolation and characterization of nutrient dependent pyocyanin from *Pseudomonas aeruginosa* and its dye and agrochemical properties. *Sci Rep*. 2020;10:1542. doi: 10.1038/s41598-020-58335-6.
48. Dantas PV, Peres S, Campos-Takashi GM, La Rotta C.E. Utilization of raw glycerol for pyocyanin production from *Pseudomonas aeruginosa* in half-microbial fuel cells: evaluation of two electrochemical approaches. *J Electrochem Soc*. 2013;106:G142-8.
49. Yu D, Yong Y-C, Liu C, Fang Y, Bai L, Dong S. New applications of genetically modified *Pseudomonas aeruginosa* for toxicity detection in water. *Chemosphere*. 2017;184:106-11.
50. Jimmy J, Puthumana J, Joseph V, Singh ISB. Prospects of synthetic biology-based approaches in the enhanced production of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* MCCB 117 as the drug of choice in aquaculture. *Curr Microbiol*. 2025;82:322. doi: 10.1007/s00284-025-04279-x.
51. Kamer AMA, Abdelaziz AA, Al-Monofy KB, Al-Madboly LA. Antibacterial, antibiofilm, and anti-quorum sensing activities of pyocyanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro and in vivo study. *BMC Microbiol*. 2023;23:116. doi: 10.1186/s12866-023-02861-6.
52. Wittgens A, Rosenau F. Heterologous rhamnolipid biosynthesis: advantages, challenges, and the opportunity to produce tailor-made rhamnolipids. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:594010.
53. Tiso T, Ihling N, Kubicki S, Biselli A, Schonhoff A, Bator I, et al. Integration of genetic and process engineering for optimized rhamnolipid production using *Pseudomonas putida*. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:976.
54. Filbig M, Kubicki S, Bator I, Hausmann R, Lars LM, Henkel M, et al. Metabolic and process engineering on the edge – Rhamnolipids are a true challenge: a review. En: Soberón-Chávez G, editora. *Biosurfactants. Foundations and frontiers in enzymology*. London, UK: Elsevier, Academic Press; 2023. p. 157-81.
55. Grether J, Dittmann H, Willems L, Schmiegel T, Benatto Perino EH, Hubel P, et al. Bioprocess exploitation of microaerobic auto-induction using the example of rhamnolipid biosynthesis in *Pseudomonas putida* KT2440. *J Biol Eng*. 2025;19:8. doi: 10.1186/s13036-025-00478-z.
56. Noll P, Solarte-Toro JC, Restrepo-Serna DL, Treinen C, Poveda-Giraldo JA, Henkel M, et al. Limits for sustainable biosurfactant production: techno-economic and environmental assessment of a rhamnolipid production process. *Biores Technol Reports*. 2024;25:101767. doi: 10.1016/j.biteb.2024.101767.
57. González-Valdez A, Escalante A, Soberón-Chávez G. Heterologous production of rhamnolipids in *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *chlororaphis* ATCC 9446 based on the endogenous production of N-acyl-homoserine lactones. *Microbial Biotechnol (MBT)*. 2024;17:e14377. doi: 10.1111/1751-7915.14377.
58. Grosso-Becerra MV, González-Valdez A, Granados-Martínez M-J, Morales E, Servín-González L, Méndez J-L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 is a non-virulent strain suitable for mono-rhamnolipids production. *Appl Microbiol Biotech*. 2016;100:9995-10004. doi: 10.1007/s00253-016-7789-9.
59. García-Reyes S, Moustafa DA, Attré I, Goldberg JB, Quiroz-Morales SE, Soberón-Chávez G. Vfr or CyaB promote the expression of the pore-forming toxin *exlBA* operon in *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 without increasing its virulence in mice. *Microbiology (Reading)*. 2021;167: 001083. doi: 10.1099/mic.0.001083.
60. González-Valdez A, Vázquez-Bueno PG, Hernández-Pineda J, Soberón-Chávez G. Synthesis of di-rhamnolipids by the avirulent, mono-rhamnolipid producing strain *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. *Biotechnol Lett*. 2024;46:1163-70. doi: 10.1007/s10529-024-03527-7.
61. Gutiérrez-Gómez U, Soto-Aceves MP, Servín-González L, Soberón-Chávez G. Overproduction of rhamnolipids in *Pseudomonas aeruginosa* PA14 by redirection of the carbon flux from polyhydroxyalcanoate synthesis and overexpression of the *rhlAB-R* operon. *Biotechnol Lett*. 2018;40:1561-6. doi: 10.1007/s10529-018-2610-8.
62. Soberón Chávez G, Gutiérrez Gómez U. Método para la construcción de cepas del género *Pseudomonas* para disminuir su virulencia e incrementar su producción de ramnolípidos, y productos obtenidos con el mismo. Patente otorgada por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) MX/a/2019/006840, el 21 de mayo de 2024.
63. da Silva AJ, Cunha JS, Hreha T, Micocci KC, Sellistre-de-Araujo HS, Barquera B, et al. Metabolic engineering of *E. coli* for pyocyanin production. *Metab Eng*. 2021;64:15-25. doi: 10.1016/j.ymben.2021.01.002.
64. Vasconcelos U, Lima MAGA, Calazans GMT. *Pseudomonas aeruginosa* associated with negative interactions on coliform bacteria growth. *Can J Pure Appl Sci*. 2010;4:1133-9.
65. Del-Olmo FMJ, Montelongo-Martínez LF, Villafañe-Barajas G, González-Valdez A, Flores-Vega VR, Rosales-Reyes R, et al. The *rsmA* mutant from *Pseudomonas aeruginosa* ID4365 is a non-virulent strain that is suitable for pyocyanin and phenazine-1-carboxylic acid production. *PLoS One*. 2025;20:e0337097.
66. Quiroz-Morales SE, Piñón J, Salgado N, Medina A, Rojas-Ríos R, González-Valdez A, et al. Phylogrouping of *Pseudomonas aeruginosa* from burn patients reveals distinct group 3 characteristics. *J Med Microbiol*. 2025;74(9). doi: 10.1099/jmm.0.002078.