



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

**SIDERÓFOROS BACTERIANOS Y SU
POTENCIAL EN BIOTECNOLOGÍA**

M^a DOLORES MARTÍN RUIZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

Trabajo Fin de Grado: **Revisión bibliográfica**

**SIDERÓFOROS BACTERIANOS Y SU POTENCIAL EN
BIOTECNOLOGÍA**

Departamento de Microbiología y Parasitología

Autora: M^a Dolores Martín Ruiz

Tutora: Montserrat Argandoña Bertrán

Cotutora: Tania Antón Rodríguez

Sevilla, 7 de julio de 2023

RESUMEN

Introducción: el hierro es un elemento vital que necesitan todos los organismos vivos para numerosos procesos celulares. En condiciones de déficit de hierro los microorganismos sobreviven secretando sideróforos. Éstos tienen capacidad para quelar Fe(III) con alta afinidad y selectividad. En su estructura poseen átomos de oxígeno cargados negativamente que actúan como donadores de electrones coordinándose fundamentalmente con el hierro u otros metales pesados. Esta capacidad les hace útiles no sólo en la agricultura como promotores del crecimiento de plantas, sino también en medicina, biorremediación y para el desarrollo de biosensores.

Material y métodos: revisión bibliográfica sobre los sideróforos bacterianos en biotecnología. Se han seleccionado 48 artículos de una búsqueda en PubMed y Dialnet de los últimos 5 años.

Objetivos: analizar las aplicaciones de los sideróforos en diferentes sectores, incluidos la agricultura, la biorremediación, los biosensores y la medicina.

Resultados: la aplicación más extendida de los sideróforos es en el ámbito de la agricultura, para promover el crecimiento de las plantas como una alternativa ecológica a los pesticidas químicos. En medicina, los sideróforos se utilizan para administrar antibióticos (estrategia del caballo de Troya) a bacterias resistentes, elaboración de vacunas, como marcadores tempranos de infecciones invasivas e identificación de células cancerígenas. Por último, pueden ser empleados como biosensores para detectar la presencia de iones en muestras ambientales y biológicas.

Conclusiones: las aplicaciones de los sideróforos se han extendido a multitud de campos haciendo posible una agricultura más sostenible, aumentando las posibilidades de diagnósticos precoces de enfermedades, facilitando el tratamiento de enfermedades graves o resistentes a antibióticos y en el desarrollo de vacunas. El interés creciente en sus aplicaciones está haciendo posible nuevas investigaciones y el descubrimiento de nuevos sideróforos con nuevos roles.

Palabras clave: sideróforos bacterianos, biocontrol, biorremediación, biosensor, cáncer.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Sideróforos: relevancia biológica, transporte y función	1
1.2	Tipos de sideróforos.....	2
1.3	Aplicaciones potenciales de los sideróforos	4
1.3.1	Aplicación en agricultura.....	4
1.3.2	Aplicaciones en Medicina.....	5
1.3.3	Aplicación en Medioambiente: biorremediación de ambientes contaminados por metales pesados.....	6
1.3.4	Aplicación en el desarrollo de biosensores.....	6
2.	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivo general.....	7
2.2	Objetivos específicos.....	7
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1	Aplicaciones en agricultura.	8
4.1.1	Aplicaciones como agentes de biocontrol	8
4.1.2	Aplicaciones como agentes biofertilizantes.....	10
4.1.3	Aplicaciones como agentes biofertilizantes y de biocontrol.....	11
4.1.4	Aplicaciones en condiciones extremas o desfavorables	12
4.1.5	Aplicaciones de sideróforos quelados con hierro	13
4.2	Aplicaciones en la biorremediación de ambientes contaminados por metales pesados.	14
4.3	Aplicaciones en el desarrollo de biosensores.	15
4.4	Aplicaciones en medicina.	17
4.4.1	Diagnóstico de enfermedades	17
4.4.2	Utilización como biomarcadores.....	17
4.4.3	Producción de nuevas vacunas	18
4.4.4	Mejora en la efectividad de los antimicrobianos.....	18
4.4.5	Tratamiento de la colitis inflamatoria.....	20
4.4.6	Tratamiento frente al cáncer	21
5.	CONCLUSIONES	22
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Sideróforos: relevancia biológica, transporte y función

Del griego: *sideros* = hierro; *foros* = portador; “portador de hierro”. Los sideróforos constituyen un grupo heterogéneo de ligandos de bajo peso molecular (500-1500 Da), con capacidad para quelar Fe^{3+} con alta afinidad y selectividad. Estos compuestos son sintetizados y secretados por bacterias, hongos (como *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*) y plantas herbáceas (como la avena y cebada) como respuesta a bajos niveles de hierro disponible en el suelo, agua dulce o salada (Hider y Kong, 2010; Soares, 2022). El hierro es necesario en varios procesos metabólicos, incluida la cadena de transporte de electrones, la fosforilación oxidativa, etc. También regula la biosíntesis de toxinas, de los mismos sideróforos y la síntesis de ácidos nucleicos. Recientemente además se ha visto que el hierro tiene un papel importante en la formación de biopelículas microbianas ya que regula la motilidad de la superficie de los microorganismos. Sin embargo, solo el hierro ferroso (Fe^{2+}) es soluble, de esta forma, varios informes muestran que las concentraciones de hierro ferroso disuelto están por debajo de las requeridas por los organismos vivos. Por esta razón, para sobrevivir en un entorno empobrecido en hierro, los microorganismos producen estos sideróforos capaces de quelar Fe^{3+} (Saha et al., 2015).

La mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias facultativas producen sideróforos en condiciones de deficiencia de hierro. Esto es debido a que los genomas bacterianos presentan tanto genes básicos como accesorios, siendo los accesorios los que regulan rasgos ventajosos específicos de la especie, como la resistencia a los antibióticos, los mecanismos de virulencia, la producción de metabolitos secundarios, o como la producción de sideróforos en este caso, etc (Olanrewaju et al., 2021).

En condiciones limitantes de hierro, la célula bacteriana libera el sideróforo, el cual forma un complejo con el hierro férrico insoluble (Fe^{3+}). A continuación, en el caso de bacterias gramnegativas, este complejo es captado por un receptor específico dependiente de TonB que hay en la membrana externa de la célula bacteriana, transportándose el complejo sideróforo- Fe^{3+} activamente dentro de la célula, al espacio periplásmico. En el espacio periplásmico, una proteína de unión a sideróforos (PBP) transmite el sideróforo a un transportador ABC, dependiente de ATP, que transporta activamente el sideróforo al citoplasma de la célula, donde el hierro férrico insoluble (Fe^{3+}) se reduce a la forma ferrosa soluble (Fe^{2+}) mediante la acción de la ferri-sideróforo ferrireductasa, lo que desencadena la liberación de Fe^{2+} , accesible para el microorganismo. Más adelante, el sideróforo se degrada dentro de la célula o se secreta en

forma libre de Fe fuera de ella. En el caso de las bacterias Gram-positivas, estos sideróforos se unen directamente a la PBP, transmitiéndolos al transportador ABC dependiente de ATP. Esto es debido a su diferente estructura, ya que las bacterias Gram-negativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglicano, mientras que las bacterias Gram-positivas presentan sólo una membrana lipídica y la pared de peptidoglicano es mucho más gruesa. Posteriormente, la célula bacteriana utiliza esta forma ferrosa de hierro para su crecimiento (Figura 1). Hay microorganismos como *Escherichia coli* que no solo utilizan sus propios sideróforos, sino que también pueden utilizar los sideróforos secretados por otros organismos, como los hongos u otras bacterias (Saha et al., 2015; Zhu et al., 2020).

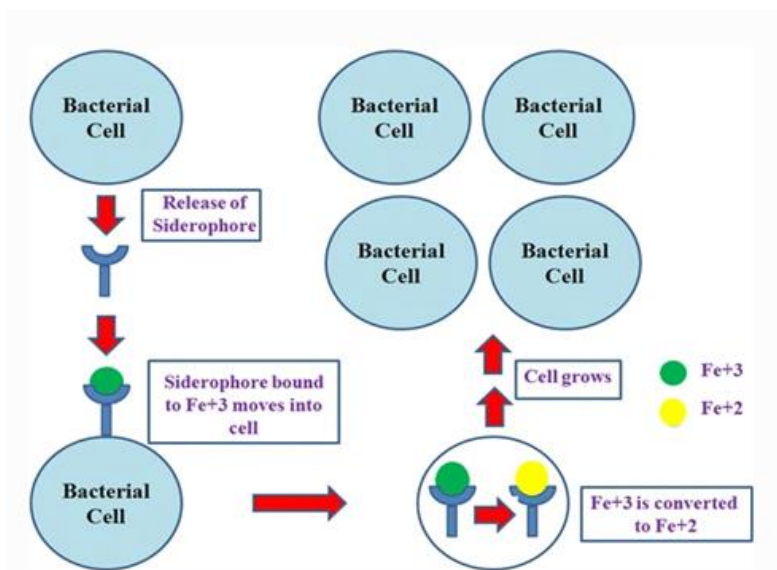


Figura 1. Esquema de la absorción de hierro mediada por sideróforos (Saha et al., 2015)

Entre otras de las funciones que realizan los sideróforos se pueden destacar la señalización celular, la protección frente al estrés oxidativo, mediadores de interacciones entre comunidades microbianas o con los huéspedes que habitan, o participando en la lucha contra infecciones, como es el caso de las sideromicinas, constituidas por la unión de una molécula de un grupo de antibióticos con actividad bactericida con un sideróforo (Soares, 2022).

1.2 Tipos de sideróforos

Se han descrito más de quinientos sideróforos, de los cuales trescientos están estructuralmente caracterizados (Hider y Kong, 2010), y se siguen descubriendo nuevas estructuras (Gama et al., 2021). En su estructura poseen átomos de oxígeno cargados negativamente que actúan como donadores de electrones coordinándose fundamentalmente con el hierro, aunque también podrían hacerlo con otros metales pesados como son el zinc o el

cobre. En ocasiones, estos donadores de electrones también pueden ser átomos de nitrógeno o azufre, siendo la geometría octaédrica la más común (Hider y Kong, 2010) .

En función de la naturaleza del donador de electrones, podremos distinguir fundamentalmente tres tipos: hidroxamatos, catecolatos y α -hidroxicarboxilatos (Negash et al., 2019). Los catecolatos poseen una alta afinidad por el Fe^{3+} debido a los dos átomos de ortofenolato, cada uno con una alta densidad de carga; por otro lado, los hidroxamatos tienen un enlace amida, presentando así dos formas mesoméricas, una de las cuales genera una alta densidad de carga en el carboniloxígeno. Por último, en el caso de los α -hidroxicarboxilatos, estos tienen una alta afinidad por el hierro debido a que este puede competir más fácilmente con los protones por las funciones de alcóxido, en comparación con otros cationes biológicamente importantes (Hider y Kong, 2010). También podemos encontrar sideróforos mixtos que incluyen esqueletos cíclicos y estructuras hexadentadas que poseen una alta estabilidad termodinámica (Figura 2) (Negash et al., 2019).

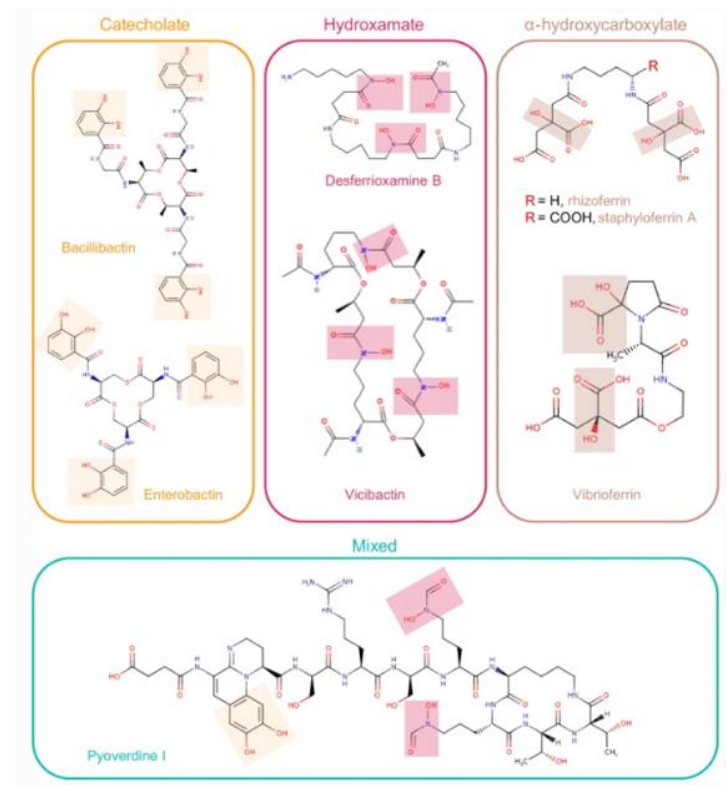


Figura 2. Ejemplos de los diferentes tipos de sideróforos. Catecolatos como la enterobactina y la bacillibactina; hidroxamatos como la desferrioxamina B y la vicibactina; carboxilatos como estafiloferrina A, rizoferina y vibrioferrina; mixtos como las pioverdinas (Soares, 2022)

1.3 Aplicaciones potenciales de los sideróforos

Se han observado y estudiado diferentes aplicaciones de los sideróforos en distintos sectores, tales como agricultura, medioambiente o medicina, o en el desarrollo de biosensores.

1.3.1 Aplicación en agricultura.

En este ámbito los sideróforos se pueden utilizar como fertilizantes biológicos en la lucha contra la clorosis férrica en plantas, la cual da lugar a un menor rendimiento de los cultivos (Soares, 2022), ya que recientemente se ha demostrado la eficacia de una formulación fertilizante, compuesta por sideróforos de origen bacteriano, en la corrección de la clorosis en plantas cultivadas en suelo calcáreo (con baja disponibilidad de Fe) (Ferreira et al., 2019). Por otro lado, pueden ser una alternativa al uso tradicional de agroquímicos para el biocontrol de microorganismos. La fuerte afinidad de los sideróforos por el Fe hace que este nutriente no esté disponible para los microorganismos fitopatógenos, lo que inhibe su crecimiento, constituyendo un importante mecanismo de biocontrol de agentes infecciosos causantes de enfermedades vegetales (Figura 3) (Ferreira et al., 2019; Ghosh et al., 2020).

Además, los complejos de Fe, compuestos por sideróforos microbianos, proporcionan una fuente eficiente de Fe para las plantas, ya que ayudan a concentrar el hierro que se encuentra en los suelos de forma natural (bioestimulación). Por ejemplo, los endófitos emplean los sideróforos como un elemento clave para mejorar la absorción de hierro del suelo por parte de las plantas y también ayudan en la producción de ácido indol-3-acético, hormona del crecimiento vegetal (Figura 3) (Crowley, 2006; Rout et al., 2013; De Serrano, 2017).

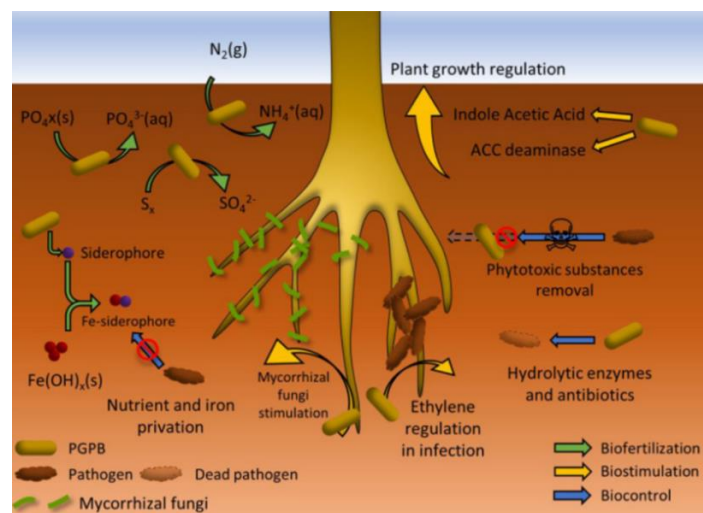


Figura 3. Aplicaciones de los sideróforos en agricultura. Como mecanismo biofertilizante, mediante la quelación de Fe de los sideróforos producidos por las bacterias promotoras del crecimiento de la planta (flechas verdes), como estimulante del crecimiento, actuando sobre el sistema regulador de la planta (flechas amarillas), y como agentes de biocontrol de las poblaciones microbianas patógenas, impidiendo que éstas tengan acceso al Fe (flechas azules) (Ferreira et al., 2019)

1.3.2 Aplicaciones en Medicina.

En el campo de la medicina pueden tener diversas aplicaciones. Los sideróforos se pueden utilizar como biomarcadores para detectar infecciones bacterianas, como se demostró en una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* mediante la detección de sideróforos producidos por esta bacteria a través de la cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (Pan et al., 2015). También se ha visto su utilidad para identificar el lugar de infección a través de técnicas de imagen, utilizando un sideróforo marcado con ^{68}Ga y la tomografía de emisión de positrones (PET) (Petrik et al., 2012) (Figura 4). Utilizando la misma técnica de imagen anteriormente citada (PET) y un sideróforo conjugado con un ligando “diana” y radiomarcado, se podría utilizar para la localización de un tumor (Soares, 2022).

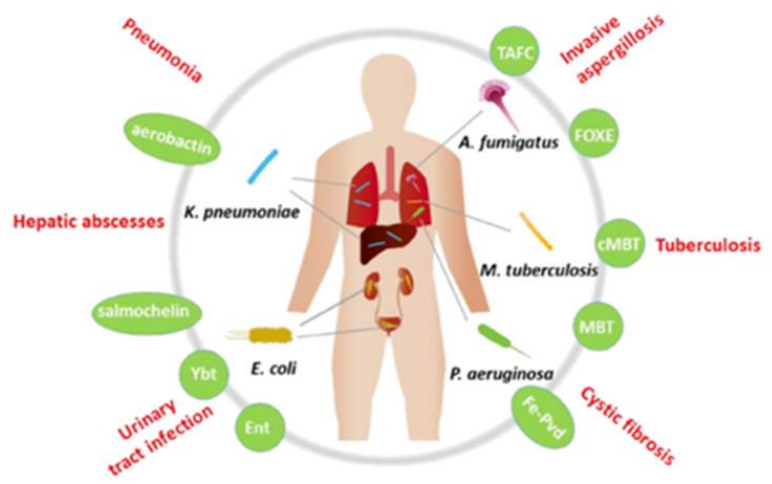


Figura 4. Uso de sideróforos para el diagnóstico de diferentes patógenos e identificación del foco de la infección por imagen (Luo et al., 2019)

Los sideróforos también se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias resistentes, ya que se pueden utilizar para administrar antibióticos mediante la estrategia del caballo de Troya. Son especialmente útiles para evitar la resistencia a los antibióticos, siendo una de las causas clave de esta resistencia la difusión deficiente de los antibióticos a través de la membrana externa de las bacterias, sobre todo en el caso de Gram-negativas, las cuales son cada vez más resistentes. De esta forma, los sideróforos utilizan su capacidad de ser transportados al interior de las bacterias para actuar como vectores y administrar fármacos a las bacterias a través de las vías de absorción sideróforo-hierro, mediante la conjugación de estos sideróforos con agentes antibacterianos. Así, se consigue una eficacia antibacteriana mejorada (Figura 5) (De Serrano, 2017).

Por último, se pueden utilizar para detener el desarrollo de las células tumorales. Estas células necesitan más hierro que las células normales para proliferar rápidamente. En

consecuencia, los sideróforos provocan una inhibición del proceso de desarrollo tumoral alterando las vías relacionadas con el hierro (Figura 5) (Fan y Fang, 2021).

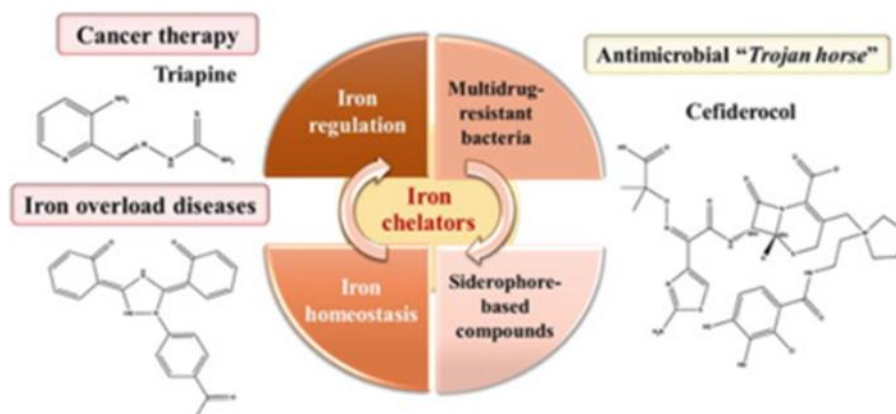


Figura 5. Uso de sideróforos para el tratamiento de enfermedades tales como: infecciones bacterianas causadas por bacterias resistentes (caballo de Troya), enfermedades por sobrecarga de hierro e inhibición del desarrollo tumoral (Ribeiro et al., 2022)

1.3.3 Aplicación en Medioambiente: biorremediación de ambientes contaminados por metales pesados.

La unión de los sideróforos a los metales hace que dichos metales sean inaccesibles para los organismos que no tienen receptores para los sideróforos. En base a esto, pueden usarse en procesos de biorremediación de metales pesados, como el cadmio y el plomo, promoviendo el crecimiento de las plantas en ambientes contaminados, al disminuir la biodisponibilidad de dichos metales (Mathivanan et al., 2021; Rajkumar et al., 2010; Torres et al., 2019).

1.3.4 Aplicación en el desarrollo de biosensores

Los sideróforos tienen una alta afinidad por diferentes metales, lo que los hace adecuados para detectar la presencia de iones en muestras ambientales y biológicas. Así, la asociación de los sideróforos con nanopartículas, fluoróforos, películas de sílice mesoporosas o fibras ópticas, proporciona información analítica a través de señales ópticas o electroquímicas. Esto, por ejemplo, sería útil a la hora de detectar la presencia de metales pesados, como plomo, cadmio y mercurio, en los océanos, ya que estos pueden acumularse en organismos marinos, pudiendo ser consumidos posteriormente por los humanos lo cual supondría un peligro para la salud. Igualmente, los sideróforos se pueden utilizar en la detección de microorganismos, concretamente bacterias, en muestras ambientales tanto del área alimenticia como clínica (diagnóstico médico) por medio de plataformas de captura de bacterias (BCPs). Esta detección

se debe a la alta especificidad de la unión de los sideróforos a los receptores que se encuentran en la superficie de las bacterias presentes en la muestra (Soares, 2022).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones biotecnológicas de los sideróforos bacterianos.

2.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos de esta revisión son:

- Describir las principales aplicaciones biotecnológicas de los sideróforos bacterianos en el campo de la agricultura.
- Explicar el empleo de los sideróforos bacterianos en la biorremediación de ambientes contaminados.
- Describir las principales aplicaciones biotecnológicas de los sideróforos bacterianos en el campo de la medicina.
- Mostrar la utilidad de los sideróforos bacterianos en el desarrollo de biosensores.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado la búsqueda de artículos en PubMed y Dialnet, principal motor de búsqueda internacional y nacional, respectivamente. Para conseguir los artículos a texto completo que no estaban accesibles en PubMed se ha recurrido a la plataforma FAMA de la Universidad de Sevilla.

Tanto en PubMed como en Dialnet, los términos y estrategia de búsqueda que se han utilizado fueron: “bacterial siderophores applications”, “bacterial siderophores and Pathogenesis”, “bacterial siderophore and cáncer”, “bacterial siderophores and Trojan horse” “bacterial siderophores and vaccine”, “bacterial siderophores and bioremediation”, “bacterial siderophores and Biofertilizers”, “bacterial siderophores and biosensor”.

Tras la búsqueda, filtrada por los publicados en los últimos 5 años, se obtuvieron en PubMed 197 resultados.

Aplicando los criterios de exclusión, que han sido:

1. No relación con el tema tras la lectura del título
2. No relación con el tema tras la lectura del abstract

3. No relevante con el tema tras la lectura del artículo
4. Artículos repetidos

De ellos, 60 no han sido escogidos por el título, 32 tras una lectura del abstract, 46 tras leer el artículo a texto completo y 16 por estar repetidos.

Por otro lado, tras la búsqueda, filtrada por los publicados en los últimos 5 años, se obtuvieron en Dialnet 13 resultados. Aplicando los criterios de exclusión mencionados anteriormente, 1 no ha sido escogido por el título, 4 tras leer el artículo a texto completo y 3 por estar repetidos con respecto a los encontrados en PubMed.

En total se han seleccionado para esta revisión 48 artículos. Se han añadido algunos artículos anteriores a 2018 por su relevancia para la introducción.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la lectura de los artículos seleccionados para la revisión, a continuación, se describen algunas de las aplicaciones más relevantes en el ámbito de la agricultura, biorremediación, y medicina y también en el desarrollo de biosensores.

4.1 Aplicaciones en agricultura.

En este ámbito los sideróforos, tanto los secretados por bacterias endófitas como por aquellas presentes en las rizosfera de las plantas, pueden ser empleados como biofertilizantes, para promover el crecimiento de las plantas, o como agentes de biocontrol de patógenos, evitando así el marchitamiento y diversas enfermedades de las plantas, aumentando la supervivencia de las mismas (Aloo et al., 2019).

4.1.1 Aplicaciones como agentes de biocontrol

Los sideróforos pueden utilizarse como agentes de biocontrol de cultivos aprovechando su capacidad de quelar hierro con elevada afinidad. De este modo, se limita el acceso de los microorganismos patógenos a este nutriente y se compromete su supervivencia, mejorando los cultivos (Wang et al., 2022). Esta aplicación se puede utilizar para evitar ciertas enfermedades de las plantas, como en el caso de la costra negra y el cancro del tallo producidas por *Rhizoctonia solani*, cuya acción es antagonizada por los sideróforos producidos por *Bacillus* sp. De igual manera se pueden evitar otras enfermedades, tanto la pudrición carbónica causada por *Macrophomonia phaseolina* en el sorgo, gracias a la acción de *B. antiquum* (Aloo et al., 2019), como la infección por *Fusarium* sp. 50, lo cual se consigue mediante el empleo de *Pseudomonas protegens*, bacteria endofítica que se encuentra en tejidos de granos y raíces de maíz (maíz

gigante mexicano de la raza local Jala). Esta bacteria produce pioverdina y enantio-pioquelina como sideróforos, aumenta la resistencia al ácido fusárico fúngico a la vez que fomentan la competencia por la absorción de hierro con otras bacterias. Las cepas E1BL2 y E2HL9 de *P. protegens* manifiestan propiedades antifúngicas contra *Fusarium* sp. 50. Esto se ha demostrado, en el caso de la cepa E1BL2, tanto *in vitro* como en un modelo de infección de mazorca (Figura 6). Por todo podría ser interesante aprovechar a *P. protegens* como un agente de biocontrol eficiente para reducir el cancro de los cítricos causado por *Xanthomonas citri subsp. citri* (Rios-Galicia et al., 2021).

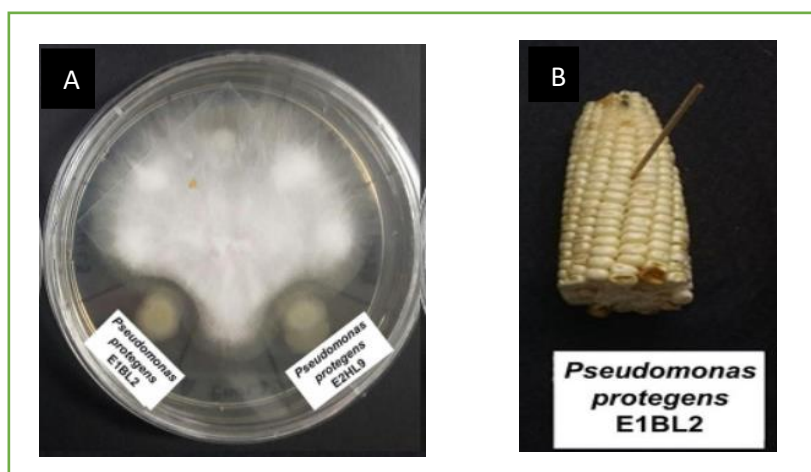


Figura 6. Interacción antagonica de *Fusarium* sp. 50 con dos cepas de *Pseudomonas protegens*, E1BL2 y E2HL9: A) Inhibición del crecimiento de *Fusarium* sp. 50 en agar de papa y dextrosa (PDA) por *P. protegens* E1BL2 y E2HL9 y B) mazorca de maíz inoculada con *P. protegens* E1BL2, después de 7 días de infección con *Fusarium* sp. 50 (Rios-Galicia et al., 2021)

Por otro lado, los sideróforos permiten controlar significativamente el desarrollo de la enfermedad del tizón tanto en el ricino (*Ricinus communis*), donde es causada por *Alternaria* (Sandilya et al., 2022), como en tomates (Sultana y Hossain, 2022) o en *Aconitum carmichaelii* Debx. En los dos últimos casos, es *Sclerotium rolfsii* es la causante de la enfermedad. La acción de *S. rolfsii* en *A. carmichaelii* se puede antagonizar utilizando una cepa bacteriana endofítica productora de sideróforos, JY-7-2L (Figura 7), identificada como *Bacillus subtilis* y aislada de las hojas de *A. carmichaelii*. Dicho antagonismo se consigue tanto *in vitro* como en rodajas de la raíz de *A. carmichaelii*. Además, JY-7-2L aumentó significativamente la biomasa vegetal en condiciones de campo (Zou et al., 2022).



Figura 7. Halo que indica la producción de sideróforos (zona naranja transparente), de la cepa JY-7-2L, en medio de agar Cromo Azurol-S (CAS) (Zou et al., 2022)

Por todo esto, el uso de la cepa JY-7-2L, en comparación con CK (no inoculados) o frente al uso de productos comerciales de *B. subtilis* (biofungicida), podría disminuir significativamente la aparición de la enfermedad y aumentar significativamente el peso fresco y seco del tallo, la raíz principal y las raíces laterales de *A. carmichaelii* (Zou et al., 2022).

Recientemente se ha demostrado que *Aspergillus nidulans* sufre muerte celular por estrés oxidativo, debido a la presencia del sideróforo enterobactina, secretado por *Escherichia coli*, que presenta actividad antifúngica al aumentar la concentración de hierro en el interior de las células patógenas. Así, tanto la acumulación de ROS como a la peroxidación de lípidos, conducen al daño de la membrana de *A. nidulans* y a la muerte celular (Khan et al., 2021). Concretamente el crecimiento de *A. nidulans* se ve inhibido de forma dependiente a la dosis de enterobactina exógena a la que esté expuesto (disminución del tamaño de la colonia), probablemente gracias al transportador para el sideróforo, presente en *A. nidulans* (Figura 8). También se vio comprometida la actividad de la enzima antioxidante. De esta forma, se revela un prometedor agente antifúngico en forma de sideróforo de tipo catecolato (Khan et al., 2021).

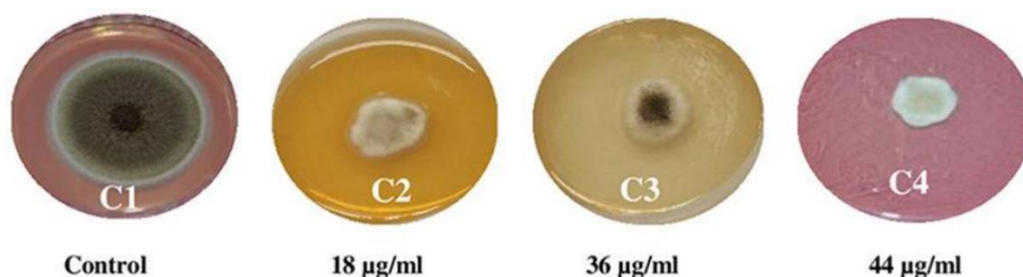


Figura 8. Crecimiento de *A. nidulans* en medios sólidos YEPD (medio rico en extracto de levadura peptona dextrosa) a concentraciones variables del sideróforo: 1- sin sideróforo, 2- 18 µg/ml, 3- 36 µg/ml, 4- 44 µg/ml (Khan et al., 2021).

4.1.2 Aplicaciones como agentes biofertilizantes

Los sideróforos se pueden emplear como promotores del crecimiento vegetal, al aportar a las plantas la cantidad de hierro que necesitan incluso en presencia de otros metales, como el

níquel y el cadmio. Así, los sideróforos secretados por las rizobacterias presentes en la rizosfera de *Paris polyphylla* var. *Yunnanensis* (PPVY) actúan como biofertilizantes mediante su inoculación en otras plantas (Wang et al., 2022).

Esta actividad biofertilizante se puede ver concretamente en la caña de azúcar, donde el crecimiento de la misma y la productividad de los cultivos se pueden mejorar mediante la inoculación de bacterias diazotróficas endófitas, aisladas de los tejidos de la raíz de cinco especies de caña de azúcar, ya que estas producen sideróforos que mejoran la accesibilidad al Fe y estimulan el crecimiento de la planta. Las cepas que mostraron una mayor efectividad fueron *Pantoea cypripedii* AF1 y *Kosakonia arachidis* EF1 (Singh et al., 2021).

También se observó un efecto sinérgico en la co-inoculación *Azotobacter nigricans* y NPK (fertilizante nitrógeno, fósforo y potasio) sobre el maíz (*Zea mays*), sirviendo esto como fertilizante mixto para mejorar el rendimiento del maíz (Sagar et al., 2022).

4.1.3 Aplicaciones como agentes biofertilizantes y de biocontrol

Se ha visto que los sideróforos pueden utilizarse en las plantas para más de una aplicación, así la cepa bacteriana endofítica Lle-9 de *Bacillus velezensis*, aislada de los bulbos de *Lilium leucanthum*, presenta efecto promotor del crecimiento de la planta y actividad antimicrobiana, concretamente presenta efectos antagónicos significativos frente a hongos fitopatógenos como *Botryosphaeria dothidea*, *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea* y *Fusarium fujikuroi*, los cuales pueden provocar enfermedades en las especies de *Lilium* (Khan et al., 2020). Todo esto se debe a la producción de sideróforos, entre otras sustancias, por parte de dicha cepa, los cuales no solo ayudan a la planta a tener acceso a un suministro limitado de hierro en el suelo, sino que además confieren resistencia a la planta frente a las enfermedades. Debido a estas propiedades que presenta la cepa Lle-9 de *B. velezensis*, puede ser una buena opción utilizarla como agente de biocontrol y fuente de biofertilizante en la agricultura sostenible (Khan et al., 2020). De igual modo ocurre en el tomate, sobre el que actúa *Pseudomonas fluorescens* VSMKU3054, disminuyendo significativamente la incidencia de la enfermedad del marchitamiento en las plantas de tomate provocada por *Ralstonia solanacearum* y aumentando la longitud de las raíces y brotes de dichas plantas (Suresh et al., 2022).

Por otro lado, se ha visto que tres cepas endófitas de *Bacillus* (B1923, B2084 y B2088), aisladas de raíces, hojas y savia de maíz, tienen potencial tanto para el biocontrol de patógenos de plantas, como para solubilizar el hierro de los minerales, incrementándose así la disponibilidad del fósforo para las plantas (ya que, inicialmente lo que está presente es fosfato de hierro (Fe-P)). Así, se observó un efecto positivo de la inoculación de estas cepas sobre el crecimiento y la absorción de nutrientes por parte del mijo perla, lo cual indica que estas cepas

presentan potencial para ser empleadas como inoculantes de plantas en suelos tropicales muy meteorizados (Ribeiro et al., 2018).

4.1.4 Aplicaciones en condiciones extremas o desfavorables

La actividad que realizan los sideróforos tanto sobre la planta, fomentando su crecimiento, como sobre distintos fitopatógenos, inhibiendo su crecimiento, puede verse mermada si estos son producidos por cepas mesófilas; ya que perderían su actividad a temperaturas más bajas de las que estos resisten pudiendo, de esta forma, seguir activos muchos fitopatógenos fúngicos. Una solución sería usar sideróforos termoestables producidos por bacterias activas en frío. De esta forma se han obtenido mejores resultados contra varios patógenos fúngicos. Es el caso de *Bacillus* sp. ANT_WA51 (cepa antártica), eficaz frente un amplio espectro de patógenos fúngicos, lo que le confiere un gran potencial para su uso en la agricultura (Styczynski et al., 2022).

De igual forma existen cepas bacterianas termotolerantes, cuya inoculación promueve el crecimiento vegetal en ecosistemas agrícolas con altas temperaturas. Dichos cultivos necesitan inóculos microbianos específicos que toleren extremos térmicos y conserven sus características funcionales para promover el crecimiento vegetal, el cual se sabe que está mediado por una variedad de mecanismos que incluyen la producción de sideróforos por parte de las cepas bacterianas. Algunas bacterias incluso son alcalinotolerantes, pudiendo tolerar medios alcalinos con un 7-10% de NaCl, como *Achromobacter spanius* y *Pseudomonas poae*, bacterias asociadas al trigo. Además, estas cepas podrían servir como agentes de biocontrol para cultivos que crecen en condiciones de elevada temperatura ya que algunas, como *Alcaligenes faecalis*, termo y alcalinotolerante, mostraron antagonismo contra diversos patógenos del trigo, (Verma et al., 2019).

Otras bacterias presentan tolerancia al estrés por salinidad y desecación, como es el caso de *Bacillus halotolerans* LBG-1-13, aislada de las raíces del lirio (*Lilium davidii* var. unicolor). Esta bacteria no solo tiene actividad antagónica contra tres tipos de patógenos fúngicos causantes de enfermedades en el lirio, sino que también presenta simultáneamente múltiples propiedades promotoras del crecimiento vegetal (PGP), incluida la producción de sideróforos. Así, las plantas de lirio que fueron inoculadas con la cepa bacteriana aislada, mostraron un crecimiento mejorado en condiciones de campo y de invernadero (Gao et al., 2022). De igual modo, la cepa *Bacillus xiamenensis* ASN-1, es un caso especial de cepa tolerante a la salinidad. Ésta forma parte de la rizosfera de la planta de la caña de azúcar. Se ha visto que la inoculación de esta cepa y la aplicación exógena de nitroprusiato de sodio (SNP) como donante de NO, permiten mitigar el estrés por salinidad, manteniendo un suministro adecuado de nutrientes,

mejorando el crecimiento de la misma y consiguiendo así una productividad sostenible de la caña de azúcar en condiciones de estrés salino. De esta manera, la aplicación combinada de dicha cepa y SNP tuvo más éxito que el uso de ambos de forma individual (Sharma et al., 2021).

En el caso de la planta del algodón sucede algo parecido. En experimentos de invernadero se llevó a cabo la inoculación de las actinobacterias endofíticas *Nocardiopsis dassonvillei* (XIEG12) y *Streptomyces luteus* (XIEG05), que producen sideróforos entre otras sustancias, como respuesta al estrés por elevada salinidad. Esto mejoró el crecimiento de dicha planta en diferentes concentraciones de salinidad en comparación con las no inoculadas. Además, se observó que la inoculación de la cepa *Nocardiopsis alba* (XIEG57) fue capaz de disminuir, en todas las concentraciones de NaCl probadas, los síntomas de la enfermedad del algodón (DI) causados por *Verticillium dahliae*, la cual causa marchitamiento y pérdidas de cultivos. De esta forma, dichas cepas pueden utilizarse como fertilizantes bioinoculantes y agentes de control biológico del algodón en suelos salinos (Mohamad et al., 2022).

Por último, se han logrado aislar bacterias promotoras del crecimiento vegetal de las raíces de plantas naturales que crecen en la isla de Sal (Cabo Verde). Dichas cepas eran todas halotolerantes, siendo algunas incluso extremadamente halotolerantes, como *Acinetobacter* sp, *Enterobacter* sp, *Pantoea* sp, *Rhizobium* sp. Se observó que estas cepas pueden emplearse para incrementar la tolerancia del maíz (*Zea mays*) a la salinidad. Éstas también pueden promover el crecimiento de las plantas, agotar los metales de la rizosfera inhibiendo el crecimiento de patógenos y mejorar así la salud de las plantas. Incluso se observó un aumento en la producción de sideróforos en la mayoría de las bacterias bajo estrés salino. De esta forma, se concluyó que la inoculación de plantas con estas bacterias halotolerantes productoras de sideróforos minimiza el efecto negativo de la salinidad en los cultivos (Cruz et al., 2023).

4.1.5 Aplicaciones de sideróforos quelados con hierro

Se ha visto que, en un experimento preliminar, la aplicación foliar de sideróforos bacterianos quelados con Fe (en combinación con Fe) mejora el crecimiento y la concentración de Fe en granos de soja y trigo, ya que el sideróforo sirve como transportador del Fe a las células vegetales. En este experimento se seleccionaron las cepas bacterianas *Lysinibacillus fusiformis* (alta producción de sideróforos) y *Arthrobacter* sp. (baja producción de sideróforos) en base a la cantidad de sideróforos producidos y la respuesta de las plantas. En el cultivo de trigo, el incremento de la concentración foliar de Fe fue más del doble al llevar a cabo la aplicación foliar de *L. fusiformis* +Fe y *Arthrobacter* sp.+Fe en comparación con el control (agua). Dicha aplicación no solo mejoró la absorción de Fe por el follaje, sino que también mejoró la movilización del mismo hacia los granos/semillas, movilizándose mejor estos quelatos de Fe que los compuestos

inorgánicos que contienen Fe. Así, se ha observado que, en comparación con algunos quelatos sintéticos de uso común, los sideróforos no son peligrosos para el medio ambiente y pueden servir como una alternativa para suministrar Fe a las plantas, pudiendo mejorar de este modo la concentración de Fe en leguminosas y granos de cereales, para así aliviar la deficiencia de Fe. La validación de la aplicación del sideróforo producido por *L. fusiformis* unido a Fe, en otros cultivos en condiciones de campo, podría suponer una estrategia económica, fácil y específica para la biofortificación (Sharma et al., 2019).

Por todo esto, se ha visto que la aplicación foliar de bacteriosideróforos quelados con Fe es muy adecuada debido a que el sideróforo bacteriano es soluble en agua y también porque ésta sirve para superar las limitaciones de la aplicación del sideróforo en el suelo (Sharma et al., 2019).

4.2 Aplicaciones en la biorremediación de ambientes contaminados por metales pesados.

Los sideróforos pueden ser empleados en la biorremediación de suelos con el fin de volver inaccesibles los metales pesados para las plantas, promoviendo así el crecimiento de las mismas. Esto es debido a que los sideróforos bacterianos pueden modificar la biodisponibilidad de los metales en el suelo mediante procesos de acidificación, precipitación, reducción y a la formación de complejos. Esta capacidad puede verse aumentada o disminuida en función tanto de la concentración y composición de los sideróforos secretados, como de la forma y propiedades del metal (Mathivanan et al., 2021).

De este modo, se observó que el ácido tiocarboxílico, un sideróforo secretado por algunas especies de *Pseudomonas*, forma complejos solubles con muchos metales (Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Nd, Ni, Pd y Zn) pero precipita con metaloides y metales tóxicos (As, Cd, Hg, Pb, Se, Sn, Te y Tl). Esta precipitación selectiva de los metales, bajo el efecto de los sideróforos, puede ser útil para la inmovilización de dichos metales y la desintoxicación del suelo. Se ha observado que, si se trata un suelo con *Pseudomonas fluorescens* 21, se produce un incremento del contenido de Cd orgánico en el mismo que podría ser debido a la formación de complejos de Cd insolubles con dichos sideróforos bacterianos. También las células bacterianas o la materia polimérica intercelular producida por ellas podrían llevar a cabo la biosorción directa de Cd. Así, la presencia de la bacteria en la asociación microbiano-vegetativa acentúa el proceso de fitoestabilización (Shabayev et al., 2020).

Por otro lado, en los suelos contaminados por Cd, la aplicación conjunta de *P. fluorescens* 21 y zeolita produjo un aumento adicional de la masa de la planta en comparación

con la aplicación por separado de ambos. Por lo tanto, la aplicación de bacterias y zeolita natural se puede recomendar para desarrollar estrategias para la remediación de suelos contaminados con Cd, basadas en tecnologías amigables con el medio ambiente (Shabayev et al., 2020).

También, los sideróforos producidos por otras especies de *Pseudomonas* sp. (Q6B, Q14B, Q7B, Q1B y Q13B), aisladas de la rizosfera de la planta del tomate (*Solanum lycopersicum*), en condiciones de invernadero son útiles para la fitoestabilización de las plantas (Qessaoui et al., 2019). Por esto, la inoculación de estas cepas facilita el crecimiento de las plantas y la coalescencia de los metales, y disminuye la biodisponibilidad de los metales en el suelo (Guerrieri et al., 2020). El uso de estas cepas igualmente puede llevar a la reducción del uso de los fertilizantes químicos o incluso a su eliminación (Qessaoui et al., 2019).

Por otro lado, se aisló a la especie *Bacillus cereus* de la rizosfera de *Chenopodium album*. Ésta crece en suelo contaminado con metales pesados y es la cepa identificada más eficiente para mejorar las capacidades de crecimiento y fitoextracción de *Brassica nigra* en suelos contaminados con cromo (Cr^{3+}). Se observó que la inoculación de esta rizobacteria produjo una mejora significativa de la germinación y crecimiento de *B. nigra* y redujo los efectos tóxicos del estrés por Cr^{3+} en la misma. Dicha inoculación también mejora la disponibilidad de nutrientes para las plantas, especialmente del hierro (Akhtar et al., 2021).

Por último, existen varios estudios sobre los beneficios de las bacterias endófitas en plantas medicinales y herbarias, como el caso de las actinobacterias, proteobacterias y Bacteroidetes, aislados del sauce de cabra (*Salix caprea*), que fueron resistentes a Zinc (Zn)/Cadmio (Cd) debido a los sideróforos secretados (Tshikhudo et al., 2023).

4.3 Aplicaciones en el desarrollo de biosensores.

Un biosensor es un dispositivo simple e integrado que es capaz de generar información cuantitativa o semicuantitativa específica utilizando un elemento identificador biológico conectado a un transductor (Khasheii et al., 2021). En los últimos años, se han utilizado biosensores y nanosensores basados en sideróforos para detectar iones metálicos, antibióticos y pesticidas así como para detectar microorganismos (Khasheii et al., 2021).

Existen diversos métodos para detectar iones metálicos (en especial el hierro) como las sondas fluorescentes unidas a sideróforos (o análogos) o sideróforos fluorescentes que, dada su rápida tasa de respuesta y alta sensibilidad, permiten la detección de metales a bajas concentraciones (Khasheii et al., 2021). Para detectar y cuantificar los iones metálicos presentes en la muestra a analizar, el sideróforo inmovilizado a una superficie se acopla a un biotransductor que transforma la señal de la interacción sideróforo-ion metálico en otra señal que, posteriormente, se amplifica, y que puede ser medida por un detector (Figura 9). Los

biosensores basados en sideróforos son económicos y dependen solamente del uso de espectrofotómetros (Khasheii et al., 2021).

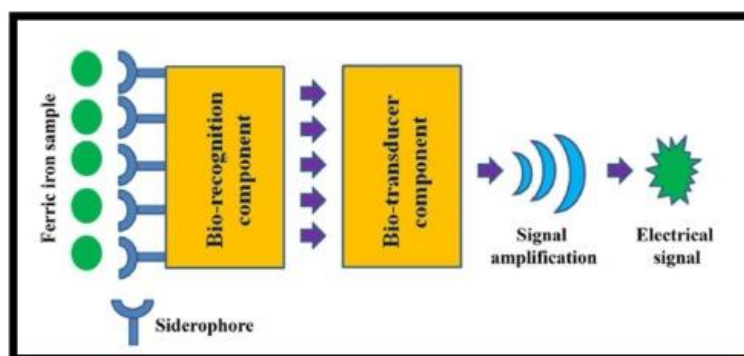


Figura 9. Esquema del biosensor basado en sideróforos: interacción del ion con el sideróforo, biotransformación de la señal de interacción, amplificación de la señal y detección de la concentración de iones metálicos (Khasheii et al., 2021)

Por otro lado, los sideróforos pueden ser utilizados para la detección de bacterias en muestras del medio ambiente (agua, aire) o muestras clínicas, mediante la inmovilización de estos en superficies sólidas. Una vez las superficies quedan recubiertas con los sideróforos, el acoplamiento bacteria-sideróforo se puede observar mediante espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y microscopía de fluorescencia. Esta superficie recubierta con los sideróforos solo permite que se unan las células bacterianas vivas. Esto es visible mediante la formación de bandas FTIR o la aparición de células de coloración verde, que pueden ser identificadas mediante microscopía de fluorescencia (Figura 10). Por lo tanto, se podría construir una plataforma de biodetección miniaturizada (biosensor) para distinguir entre infecciones virales o bacterianas en tiempo real, convirtiéndose así en una herramienta de diagnóstico. Un ejemplo, es la utilización de la desferrioxamina B (DesfB) como sideróforo para capturar a *Escherichia coli* en una superficie de “sensores de microcantilever” (sensores para análisis de volúmenes pequeños) recubiertos de oro, lo que ayuda a unir covalentemente a DesfB sobre la superficie recubierta (Bhadra et al., 2018).

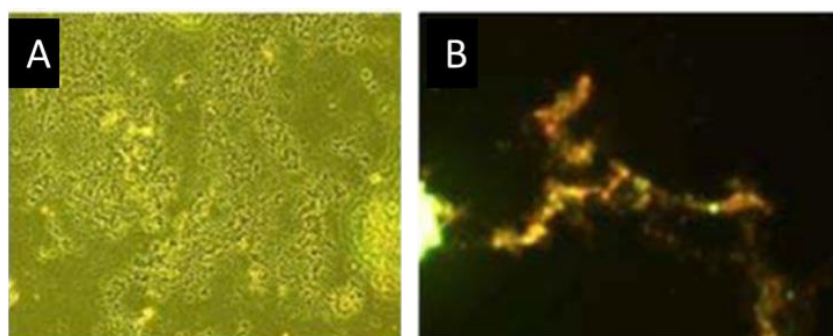


Figura 10. Imágenes de microscopía de fluorescencia: A) Desf B + *E. coli* viva y B) Mezcla de *E. coli* viva y muerta (Bhadra et al., 2018)

4.4 Aplicaciones en medicina.

Debido a la gran versatilidad de los sideróforos, estos pueden ser empleados para una variedad de propósitos en medicina. La aplicación de quelantes de hierro y los mecanismos de adquisición de hierro de las bacterias pueden ser una opción muy prometedora para la producción de nuevas vacunas o administración de antibióticos en forma de conjugados con sideróforos para inhibir o eliminar a las bacterias resistentes a los antibióticos. Además, pueden abrir nuevas vías en el tratamiento de varios tipos de cáncer sin los problemas asociados al empleo de productos químicos que habitualmente se utilizan para la terapia del cáncer.

4.4.1 Diagnóstico de enfermedades

El papel que desempeñan los sideróforos como quelantes permitiendo la unión de los metales a ellos y facilitando su transporte al interior de las bacterias, hace que puedan aprovecharse para desarrollar agentes de contraste altamente versátiles y específicos. Así los sideróforos facilitan el diagnóstico de enfermedades, especialmente las causadas por bacterias multirresistentes (Siddiqui et al., 2021).

En un estudio realizado sobre la homeostasis del cobre de *E. coli* UTI89 se demostró que el sideróforo yersiniabactina (YbT) secuestra y transporta Cu(II) desde el medio extracelular al interior de la bacteria. De esta forma, YbT unido al metal es reconocido selectivamente por un receptor localizado en la membrana externa (FyuA), lo que le permite la entrada citoplasmática del mismo (Figura 11). Por lo tanto, las bacterias que expresan FyuA se pueden unir a YbT marcado con cobre-64 (^{64}Cu), obteniéndose imágenes de bacterias de alta especificidad y sensibilidad (Siddiqui et al., 2021).

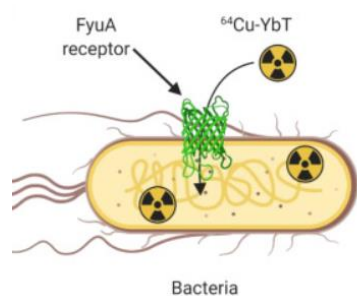


Figura 11. Reconocimiento selectivo mediado por FyuA de ^{64}Cu -YbT y entrada al citoplasma de las bacterias (Siddiqui et al., 2021)

4.4.2 Utilización como biomarcadores

Estudios *in vitro* han demostrado que la detección no invasiva de sideróforos, pioverdinas (Pvds) y pioquelina (Pch), sirve como marcador temprano de infecciones invasivas por *Pseudomonas aeruginosa* en muestras de orina y de condensación de aliento (Dobiáš et al.,

2021). Mientras que, en los experimentos realizados en modelos animales, de monoinfección por *P. aeruginosa*, se ha visto que la detección de sideróforos como biomarcadores de la infección es más práctica y sensible en orina que en suero. Para dicha detección no invasiva de sideróforos se utilizó de forma combinada la cromatografía líquida (LC)-electrospray (ESI) y la espectrometría de masas (MS) de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI) con filtrado de datos isotópicos (Dobiáš et al., 2021). De igual modo, para detectar y caracterizar de manera inequívoca compuestos que contienen metales relacionados con patógenos en los fluidos corporales del huésped, se utilizó la resonancia de ciclotrón de iones por transformada de Fourier (FTICR). En este mismo experimento se consiguió cuantificar los sideróforos microbianos Pvds, Pch y triacetilfusarinina C (TafC, sideróforo de *Aspergillus fumigatus*) en dichas muestras (Dobiáš et al., 2021).

4.4.3 Producción de nuevas vacunas

Durante un proceso inflamatorio o infeccioso, las células del huésped activan sus mecanismos de defensa contra los posibles patógenos, como secretar proteínas para capturar los sideróforos de un patógeno o limitar la disponibilidad de hierro. Sin embargo, los patógenos, con el fin de obtener hierro, son capaces de esquivar estos mecanismos mediante el uso de sideróforos que no son reconocidos por el huésped (sideróforos sigilosos). Cuando los sideróforos se incorporan en la formulación de una vacuna se conjugan con proteínas inmunogénicas y dan lugar a una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos dirigida a estos sideróforos sigilosos, protegiendo de los patógenos asociados y mejorando la inmuno protección del huésped. (Swayambhu et al., 2021).

4.4.4 Mejora en la efectividad de los antimicrobianos

El desarrollo de resistencia a los antibióticos es un problema sanitario mundial. Entre las diferentes opciones que se barajan para nuevas estrategias de diseño de antibióticos se encuentra el aprovechamiento de los sideróforos bacterianos, que permitiría recuperar la aplicación de muchos antibióticos cuyo uso se ha visto limitado. Aprovechándose de los mecanismos de transporte de los sideróforos, los fármacos van a alcanzar mejor su diana evitando así resistencias.

En el caso de las bacterias Gram-negativas debido a que presentan una membrana externa adicional, con respecto a las Gram-positivas, que impide de forma significativa la permeabilidad y la eficacia de muchos antibióticos. Una alternativa para contrarrestar dicha resistencia es la utilización de los sideróforos, ya que éstos pueden eludir la resistencia a los antibióticos, debida a una difusión deficiente de los mismos a través de la membrana externa de las bacterias, utilizando la capacidad de transporte de hierro de los sideróforos. De esta

forma, el antibiótico se une mediante un conector al sideróforo, el cual actúa como un transportador de tipo "caballo de Troya", entrando el conjugado sideróforo-antibiótico en la célula microbiana a través del sistema de transporte de sideróforos. Una vez dentro de la célula, el conector que une el antibiótico al sideróforo se hidroliza, permitiendo la liberación química o enzimática controlada del antibiótico en el citoplasma de la célula bacteriana objetivo, de forma que puede ejercer su acción provocando su muerte (Figura 12) (Khasheii et al., 2021).

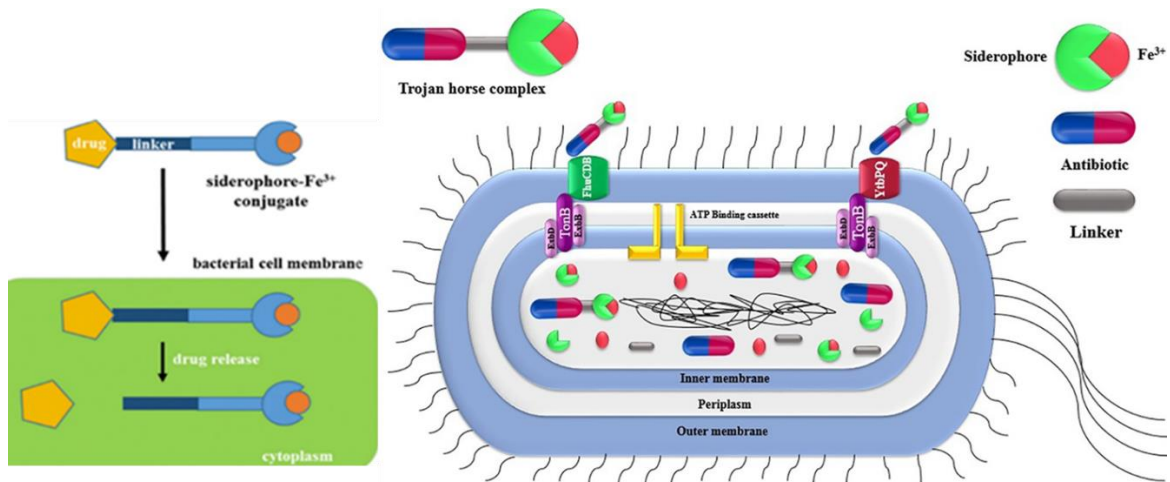


Figura 12. Estrategia del Caballo de Troya basada en sideróforos para la administración efectiva de antibióticos: el fármaco se une mediante un conector a un sideróforo y dicho conjugado es capaz de entrar en la célula bacteriana a través del sistema de transporte de Fe³⁺ de los sideróforos (Khasheii et al., 2021)

En un estudio realizado por Ribeiro et al. (2022) se observó cómo una nueva cefalosporina, el cefiderocol, mostraba un gran efecto antibiótico *in vivo* en todas las cepas de *P. aeruginosa* probadas, incluidas las resistentes, utilizando el mecanismo de transporte de "caballo de Troya". El cefiderocol tiene un grupo catecol en la posición 3 de la cadena lateral R2 unida a la molécula de cefalosporina, que quelata el hierro libre, actuando también como un sideróforo. Este complejo se transporta a través de la membrana externa de los patógenos bacterianos Gram-negativos hacia el espacio periplásmico, se une a las proteínas de unión a la penicilina e inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, lo que provoca la muerte celular (Figura 13) (Ribeiro et al., 2022).

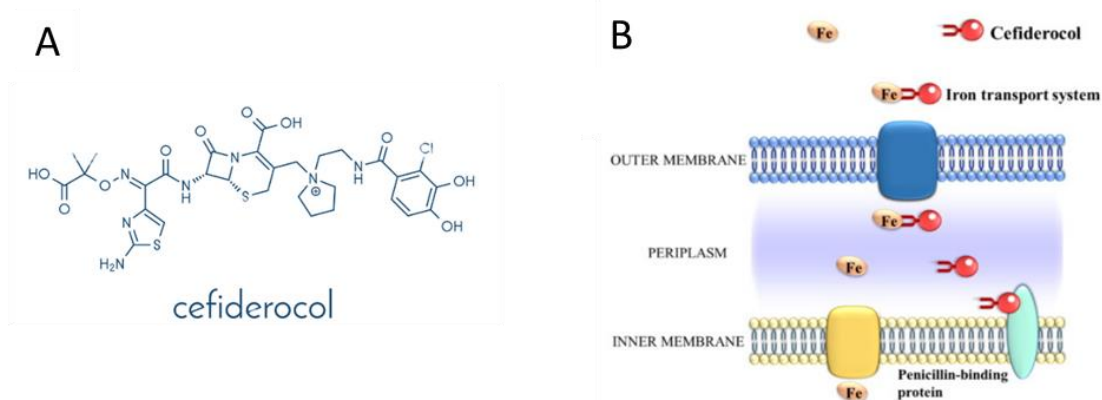


Figura 13. A) Estructura química del cefiderocol y B) mecanismo de transporte activo de "caballo de Troya" del cefiderocol (Ribeiro et al., 2022).

Mediante la realización de un ensayo clínico, el cefiderocol mostró una mejor penetración en las biopelículas, factor clave asociado con las ITU (infecciones del tracto urinario) recurrentes, junto con su característico modo de acción bactericida. Además, se demostró su perfil de seguridad. En base a este ensayo clínico, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el cefiderocol para el tratamiento de pacientes con 18 años o más, con ITUc (infecciones complicadas del tracto urinario) y con neumonía contraída en el hospital (NAH) y neumonía asociada a ventilador (VAP) ocasionada por bacterias Gram-negativas resistentes a otros antibióticos (Ribeiro et al., 2022).

4.4.5 Tratamiento de la colitis inflamatoria

En el intestino existe un equilibrio entre las comunidades microbianas (microbiota intestinal), de forma que la alteración de este equilibrio produce un cambio en su composición y, por tanto, en su función. Son varios los factores, extrínsecos e intrínsecos, que afectan a la microbiota intestinal de los mamíferos, tales como la toma de medicamentos, sobre todo de antimicrobianos, tipo de dieta y ciertas enfermedades, tales como la diabetes, el cáncer colorrectal y la colitis inflamatoria. Estas enfermedades producen una disminución de la diversidad de especies de la microbiota, provocando una disbiosis. En el caso de la colitis inflamatoria, enfermedad que causa inflamación y úlceras en la membrana que recubre el recto y el colon, además de la disbiosis se produce una disminución de la resistencia de la microbiota frente a los patógenos (Zhu et al., 2020).

Durante la inflamación intestinal, los microorganismos de la microbiota ven restringido su acceso al hierro del ambiente, sin embargo, los microorganismos patógenos son capaces de captarlo del medio debido a la producción de sideróforos, impidiendo la adquisición de hierro por parte de algunas bacterias comensales que no producen sideróforos. Aun así, algunas sí que lo pueden adquirir durante dicha inflamación intestinal. Este es el caso de *Bacteroides*

thetaitaomicron, comensal que no produce sideróforos, pero que es capaz de sobrevivir a la restricción de hierro que se produce en la colitis mediante la utilización de los sideróforos secretados por los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (comensales y patógenos). A esto se le denomina “piratería de sideróforos” o utilización de xenosideróforos (Zhu et al., 2020). Un ejemplo de aplicación para la mejora de la colitis inflamatoria es el caso de Nissle 1917, una cepa de *E. coli* aislada de un soldado resistente a la infección por *Shigella*, la cual es capaz de producir varios sideróforos distintos. Al producir estos sideróforos, Nissle 1917 ayuda a mejorar la colonización por *Bacteroides* comensales durante los brotes inflamatorios, contribuyendo al aumento de la resistencia de la microbiota y a la eliminación de patógenos. Hoy en día, es una cepa con utilidad probiótica aprobada en algunos países europeos, por su eficacia para mantener la remisión en un subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa (Zhu et al., 2020).

4.4.6 Tratamiento frente al cáncer

El hierro es esencial para diversas rutas metabólicas celulares, transporte de oxígeno, producción de ATP y síntesis de ADN. En el caso de las células neoplásicas su utilización favorece la proliferación tumoral. Esto hace que los sideróforos sean útiles como agentes anticancerosos, ya que alteran las rutas relacionadas con la asimilación del hierro en dichas células, evitando el desarrollo tumoral (Fan y Fang, 2021).

Una aplicación de los sideróforos como agente anticancerígeno es la utilización de éstos para sintetizar nanopartículas plasmónicas (PNP). En un estudio sobre la elaboración de PNP de forma biológica se aislaron, a partir de una cepa marina de *Pseudomonas aeruginosa*, piocianina (pigmento) y pioverdina (sideróforo fluorescente), que al reaccionar con sales de oro y plata reducen dichos iones y dan lugar a nanopartículas plasmónicas (PNP) (Figura 14). Las nanopartículas (NP) de oro y plata que se obtuvieron biológicamente retuvieron a la piocianina y la pioverdina en su superficie y se mantuvieron estables durante un período prolongado de tiempo. Estas partículas mostraron una potente actividad anticancerígena contra las células de cáncer de pulmón, inhibiendo su supervivencia a concentraciones muy bajas, mediante la interrupción de la homeostasis redox de las células cancerosas provocando su apoptosis. (Patil et al., 2022).

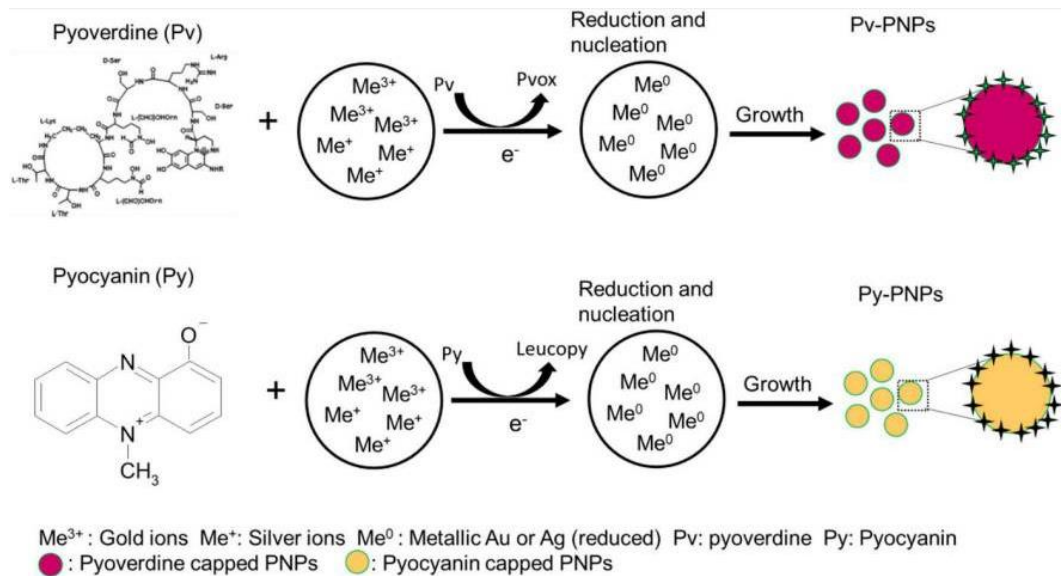


Figura 14: Esquema de la reducción de iones de oro y plata mediada por pioverdina y piocianina y posterior formación de PNP (Pv-PNP y Py-PNP) con Pv y Py retenidas en su superficie, cuya función es inhibir el crecimiento de las células cancerosas (Patil et al., 2022)

5. CONCLUSIONES

La capacidad de los sideróforos bacterianos para quelar varios metales, además del hierro, permite que éstos puedan ser empleados en una gran variedad de ámbitos, como agricultura, medicina, en la biorremediación de ambientes contaminados con metales pesados o en el desarrollo de biosensores.

- Las aplicaciones más extendidas de los sideróforos se encuentran en el ámbito de la agricultura, pudiendo utilizarse para promover el crecimiento de las plantas, incluso en condiciones extremas y/o desfavorables, y protegerlas de los fitopatógenos, evitando el empleo de fungicidas y fertilizantes químicos. De este modo, al ser los sideróforos productos secretados por microorganismos y no presentar toxicidad, permiten la protección del medio ambiente cuando se utilizan en la práctica agrícola. También pueden ser utilizados en la biorremediación de suelos contaminados con metales pesados, ya que los sideróforos modifican la biodisponibilidad de los mismos, volviéndolos inaccesibles para las plantas y promoviendo así el crecimiento de las mismas.

- En el ámbito de la medicina, los sideróforos pueden ser empleados con distintas finalidades: como marcadores tempranos de infecciones invasivas, mediante el uso combinado de ESI/MS-MALDI; para la producción de vacunas, ya que los sideróforos se pueden conjugar con proteínas transportadoras inmunogénicas y originar así una respuesta contra los patógenos mejorada, mediada por anticuerpos. También son útiles frente al creciente incremento de la

resistencia a los antibióticos, siendo los sideróforos una alternativa para mejorar la administración y efectividad de su acción, al conjugarlos con ellos (caballo de Troya), e incluso en el diagnóstico de enfermedades, localizando el lugar de infección o la ubicación de un tumor mediante el marcado de los sideróforos y la utilización del PET (tomografía de emisión de positrones).

- Por último, estos sideróforos pueden ser empleados en el desarrollo de biosensores tanto para detectar la presencia de iones en muestras ambientales y biológicas, como para detectar microorganismos, en concreto bacterias, en muestras ambientales tanto de ámbito alimenticio como clínico.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aloo BN, Makumba BA, Mbega ER. The potential of *Bacilli rhizobacteria* for sustainable crop production and environmental sustainability. *Microbiol Res* 2019;219:26–39.
- Bhadra P, Shajahan MS, Patel PN, Bhattacharya E, Chadha A, Sekhar PK. Immobilizing siderophores on solid surfaces for bacterial detection. *J Electrochem Soc* 2018;165:B3017–22.
- Crowley DE. Microbial siderophores in the plant rhizosphere. *Iron Nutr. Plants Rhizospheric Microorg.* 1st ed. Springer Dordrecht;2006. p.109-198.
- Cruz C, Cardoso P, Santos J, Matos D, Sá C, Figueira E. Application of plant growth-promoting bacteria from Cape Verde to increase maize tolerance to salinity. *Antioxidants* (Basel, Switzerland) 2023;12.(2):488.
- Dobiáš R, Škríba A, Pluháček T, Petřík M, Palyzová A, Káňová M, et al. Noninvasive combined diagnosis and monitoring of *Aspergillus* and *Pseudomonas* infections: Proof of concept. *J Fungi* (Basel, Switzerland) 2021;7(9):730.
- Fan D, Fang Q. Siderophores for medical applications: Imaging, sensors, and therapeutics. *Int J Pharm* 2021;597:120306.
- Ferreira CMH, Soares HMVM, Soares E V. Promising bacterial genera for agricultural practices: an insight on plant growth-promoting properties and microbial safety aspects. *Sci Total Environ* 2019;682:779–99.
- Gama S, Hermenau R, Frontauria M, Milea D, Sammartano S, Hertweck C, et al. Iron coordination properties of gramibactin as model for the new class of diazeniumdiolate based siderophores. *Chemistry* 2021;27(8).2724-33.
- Gao J-L, Khan MS, Sun Y-C, Xue J, Du Y, Yang C, et al. Characterization of an endophytic antagonistic bacterial strain *Bacillus halotolerans* LBG-1-13 with multiple plant growth-promoting traits, stress tolerance, and its effects on lily growth. *Biomed Res Int* 2022;2022:5960004.
- Ghosh SK, Bera T, Chakrabarty AM. Microbial siderophore – A boon to agricultural sciences. *Biol Control* 2020;144:104214
- Guerrieri MC, Fanfoni E, Fiorini A, Trevisan M, Puglisi E. Isolation and screening of extracellular PGPR from the rhizosphere of tomato plants after long-term reduced tillage and cover crops. *Plants* (Basel, Switzerland) 2020;9(5):668.

- Hider RC, Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat Prod Rep* 2010;27(5):637-57.
- Khan A, Singh P, Kumar R, Das S, Singh RK, Mina U, et al. Antifungal activity of siderophore isolated from *Escherichia coli* against *Aspergillus nidulans* via iron-mediated oxidative stress. *Front Microbiol* 2021;12:729032.
- Khan MS, Gao J, Chen X, Zhang M, Yang F, Du Y, et al. The endophytic *Bacteria Bacillus velezensis* Lle-9, isolated from *Lilium leucanthum*, harbors antifungal activity and plant growth-promoting effects. *J Microbiol Biotechnol* 2020;30(5):668–80.
- Khasheii B, Mahmoodi P, Mohammadzadeh A. Siderophores: importance in bacterial pathogenesis and applications in medicine and industry. *Microbiol Res* 2021;250:126790.
- Luo X, Guo R, Xu X, Li X, Yao L, Wang X, et al. Mass spectrometry and associated technologies delineate the advantageously biomedical capacity of siderophores in different pathogenic contexts. *Mass Spectrom Rev* 2019;38(3):239–52.
- Mathivanan K, Chandirika JU, Vinothkanna A, Yin H, Liu X, Meng D. Bacterial adaptive strategies to cope with metal toxicity in the contaminated environment – A review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021;226:112863.
 - Saha M, Sarkar S, Sarkar B, Sharma BK, Bhattacharjee S, Tribedi P. Microbial siderophores and their potential applications: a review. *Environ Sci Pollut Res* 2015;23(5):3984–99.
- Negash KH, Norris JKS, Hodgkinson JT. Siderophore-antibiotic conjugate design: new drugs for bad bugs? *Molecules* 2019;24(18):3314.
- Olanrewaju OS, Ayilara MS, Ayangbenro AS, Babalola OO. Genome mining of three plant growth-promoting bacillus species from maize rhizosphere. *Appl Biochem Biotechnol* 2021;193(12):3949–69.
- Pan SJ, Tapley A, Adamson J, Little T, Urbanowski M, Cohen K, et al. Biomarkers for tuberculosis based on secreted, species-specific, bacterial small molecules. *J Infect Dis* 2015;212(11):1827-34.
- Patil S, Sastry M, Bharde A. Size and shape directed novel green synthesis of plasmonic nanoparticles using bacterial metabolites and their anticancer effects. *Microbiol Frontal* 2022;13:866849.

- Petrik M, Franssen GM, Haas H, Laverman P, Hörtnagl C, Schrettl M, et al. Preclinical evaluation of two ⁶⁸Ga-siderophores as potential radiopharmaceuticals for *Aspergillus fumigatus* infection imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(7):1175-83.
- Qessaoui R, Bouharroud R, Furze JN, El Aalaoui M, Akroud H, Amarraque A, et al. Applications of new rhizobacteria pseudomonas isolates in agroecology via fundamental processes complementing plant growth. *Sci Rep* 2019;9(1)::12832.
- Rajkumar M, Ae N, Prasad MNV, Freitas H. Potential of siderophore-producing bacteria for improving heavy metal phytoextraction. *Trends Biotechnol* 2010;28(3):142-49.
- Ribeiro M, Sousa CA, Simões M. Harnessing microbial iron chelators to develop innovative therapeutic agents. *J Adv Res* 2022;39:89-101.
- Ribeiro VP, Marriel IE, Sousa SM de, Lana UG de P, Mattos BB, Oliveira CA de, et al. Endophytic bacillus strains enhance pearl millet growth and nutrient uptake under low-P. *Braz J Microbiol* 2018;49 (Suppl 1):40–46.
- Rios-Galicia B, Villagómez-Garfias C, De la Vega-Camarillo E, Guerra-Camacho JE, Medina-Jaritz N, Arteaga-Garibay RI, et al. The mexican giant maize of Jala landrace harbour plant-growth-promoting rhizospheric and endophytic bacteria. *3 Biotech* 2021;11(10):447.
- Rout ME, Chrzanowski TH, Westlie TK, DeLuca TH, Callaway RM, Holben WE. Bacterial endophytes enhance competition by invasive plants. *Am J Bot* 2013;100(9):1726-37.
- Sagar A, Sayyed RZ, Ramteke PW, Ramakrishna W, Poczai P, Al Obaid S, et al. Synergistic effect of *Azotobacter nigricans* and nitrogen phosphorus potassium fertilizer on agronomic and yieldtraits of maize (*Zea mays* L.). *Front Plant Sci* 2022;13:952212.
- Sandilya SP, Jeevan B, Subrahmanyam G, Dutta K, Vijay N, Bhattacharyya N, et al. Co-inoculation of native multi-trait plant growth promoting rhizobacteria promotes plant growth and suppresses *Alternaria* blight disease in castor (*Ricinus communis* L.). *Heliyon* 2022;8(12):e11886.
- De Serrano LO. Biotechnology of siderophores in high-impact scientific fields. *Biomol Concepts* 2017;8(3-4):169-78.
- Shabayev VP, Bocharnikova EA, Ostroumov VE. Remediation of cadmium-polluted soil using plant growth-promoting rhizobacteria and natural zeolite. *Eurasian Soil Sci* 2020;53:809–19.

- Sharma A, Singh RK, Singh P, Vaishnav A, Guo D-J, Verma KK, et al. Insights into the bacterial and nitric oxide-induced salt tolerance in sugarcane and their growth-promoting abilities. *Microorganisms* 2021;9(11):2203.
- Sharma S, Chandra S, Kumar A, Bindraban P, Saxena AK, Pande V, et al. Foliar application of iron fortified bacteriosiderophore improves growth and grain Fe concentration in wheat and soybean. *Indian J Microbiol* 2019;59(3):344–50.
- Siddiqui NA, Houson HA, Kamble NS, Blanco JR, O'Donnell RE, Hassett DJ, et al. Leveraging copper import by yersiniabactin siderophore system for targeted PET imaging of bacteria. *JCI Insight* 2021;6(10):e144880.
- Singh RK, Singh P, Guo D-J, Sharma A, Li D-P, Li X, et al. Root-derived endophytic diazotrophic bacteria *Pantoea cyripedii* AF1 and *Kosakonia arachidis* EF1 promote nitrogen assimilation and growth in sugarcane. *Front Microbiol* 2021;12:774707.
- Soares E V. Perspective on the biotechnological production of bacterial siderophores and their use. *Appl Microbiol Biotechnol* 2022;106(11):3985–4004.
- Styczynski M, Biegniowski G, Decewicz P, Rewerski B, Debiec-Andrzejewska K, Dziewit L. Application of psychrotolerant antarctic bacteria and their metabolites as efficient plant growth promoting agents. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:772891.
- Sultana F, Hossain MM. Assessing the potentials of bacterial antagonists for plant growth promotion, nutrient acquisition, and biological control of Southern blight disease in tomato. *PLoS One* 2022;17(6):e0267253.
- Suresh P, Rekha M, Gomathinayagam S, Ramamoorthy V, Sharma MP, Sakthivel P, et al. Characterization and assessment of 2, 4-diacetylphloroglucinol (DAPG)-producing *Pseudomonas fluorescens* VSMKU3054 for the management of tomato bacterial wilt caused by *Ralstonia solanacearum*. *Microorganisms* 2022;10(8):1508.
- Swayambhu G, Bruno M, Gulick AM, Pfeifer BA. Siderophore natural products as pharmaceutical agents. *Curr Opin Biotechnol* 2021;69:242–51.
- Torres MA, Dong S, Nealson KH, West AJ. The kinetics of siderophore-mediated olivine dissolution. *Geobiology* 2019;17(4):401-16.
- Tshikhudo PP, Ntushelo K, Mudau FN. Sustainable applications of endophytic bacteria and their physiological/biochemical roles on medicinal and herbal plants: review. *Microorganisms* 2023;11(2):453.

- Verma P, Yadav AN, Khannam KS, Mishra S, Kumar S, Saxena AK, et al. Appraisal of diversity and functional attributes of thermotolerant wheat associated bacteria from the peninsular zone of India. *Saudi J Biol Sci* 2019;26(7):1882–95.
- Wang Y, Zhang G, Huang Y, Guo M, Song J, Zhang T, et al. A potential biofertilizer—siderophilic bacteria isolated from the rhizosphere of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. *Front Microbiol* 2022;13:870413.
- Zhu W, Winter MG, Spiga L, Hughes ER, Chanin R, Mulgaonkar A, et al. Xenosiderophore utilization promotes bacteroides thetaiotaomicron resilience during Colitis. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):376-88.
- Zou L, Wang Q, Wu R, Zhang Y, Wu Q, Li M, et al. Biocontrol and plant growth promotion potential of endophytic *Bacillus subtilis* JY-7-2L on *Aconitum carmichaelii* Debx. *Front Microbiol* 2022;13:1059549.