

## VACUNAS BASADAS EN PLANTAS. NUEVOS DESARROLLOS Y OPORTUNIDADES EMERGENTES

### PLANTS-BASED VACCINES. NEW DEVELOPMENTS AND EMERGING OPPORTUNITIES

Andrea Aguilar-González, Araxie Bernadette Molina-Monteleón y Ariana Ramírez-Rodríguez

Licenciatura en Biotecnología. Facultad de Ciencias Biológicas  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
CU, Puebla, PUE, C.P. 72570

Correos electrónicos: [andrea.aguilargonzalez@viep.com.mx](mailto:andrea.aguilargonzalez@viep.com.mx), [araxie.molinamonteleon@viep.com.mx](mailto:araxie.molinamonteleon@viep.com.mx), [ariana.ramirezrodriguez@viep.com.mx](mailto:ariana.ramirezrodriguez@viep.com.mx)

#### Resumen

**Palabras claves:** Plantas, biorreactores, vacunas, *Agrobacterium tumefaciens* y plásmido.

Las plantas a lo largo de la historia han sido utilizadas para la obtención de diferentes compuestos, llamados metabolitos secundarios, provenientes del metabolismo secundario y usados en distintas áreas, sin embargo, actualmente las plantas se han utilizado como biorreactores para la producción de vacunas mediante la transformación genética mediada por *Agrobacterium tumefaciens*, ya que a este microorganismo se le pueden insertar genes de interés en el plásmido Ti para que exprese alguna proteína con potencial para vacuna, el microorganismo va a infectar a la planta causando tumores o cayos y además el metabolito de interés médico, algunas vacunas que han sido fabricadas de esta forma son la de Hepatitis B o actualmente contra COVID-19, además, a partir del año de 2018 se han encontrado múltiples investigaciones en relación a este tema y también la producción en el mercado es bastante amplia.

#### Abstract

**Keywords:** Plants, bioreactors, vaccines, *Agrobacterium tumefaciens* and plasmid.

Plants throughout history have been used to obtain different compounds, called secondary metabolites, which are applied in different areas. However, currently plants have been used as bioreactors for the production of vaccines through genetic transformation mediated by *Agrobacterium tumefaciens*, since in this microorganism can be inserted genes of interest in the Ti plasmid to express a protein with vaccine potential. The microorganism will infect the plant causing tumors or cankers and also the metabolite of medical interest, some vaccines that have been manufactured in this way are Hepatitis B or currently against COVID-19. In addition, from the year 2018 multiple researches have been found in relation to this topic and also the production in the market is quite wide.

## 1. Introducción

Las vacunas han sido herramientas creadas por el ser humano para combatir las enfermedades a lo largo de los años. La vacuna es una preparación biológica que proporciona inmunidad activa a humanos y animales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una vacuna es cualquier preparación destinada a producir inmunidad a una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos (G. Kumar et al., 2018). Diferentes tipos de vacunas, que van desde las comestibles hasta las inyectables son las más frecuentes y usadas en la actualidad.

No obstante, si nos enfocamos en otro lado, las plantas entran en acción. Las plantas son excelentes “tanques” de producción para moléculas de interés para la creación de fármacos, moléculas que van desde anticuerpos, proteínas, antígenos virales y bacterianos y muchas otras más (Leblanc et al., 2021). Esta razón es la que coloca a las plantas en un lugar privilegiado para la producción de compuestos de interés farmacéutico, como lo son las vacunas, hablando entonces de las vacunas a base de plantas.

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), así como otras pandemias y enfermedades que afectan no solo a humanos, sino también a animales, han crecido advirtiendo sobre una necesidad inmediata de vacunas y terapias para mitigar la propagación y la letalidad de las enfermedades. Esta urgente necesidad de la medicina ha impulsado el desarrollo de sistemas de producción de biológicos a gran escala, englobando a las vacunas a base de plantas.

El objetivo de esta revisión es analizar los antecedentes, evolución y conceptos claves de las vacunas a base de plantas, así como sus sistemas de producción y aplicaciones incluyendo el contexto de la respuesta de éstas a una pandemia de emergencia.

Vacunas

A lo largo de la historia las vacunas han sido una de las tecnologías en mejor relación costo-efectiva ya que han ayudado a la producción de anticuerpos en humanos y animales, proporcionándoles una protección inmune adaptativa y segura para resistir y sobrevivir contra diferentes enfermedades. En este sentido, se establece que las vacunas son una de las mejores defensas y avances en la salud pública mundial que tenemos actualmente, ya que su uso rutinario en todo el mundo ha erradicado por ejemplo la viruela, la cual causó la muerte de millones de persona, casi por completo ha erradicado la poliomielitis y también ha reducido en gran medida los brotes de sarampión, tosferina y entre otras más enfermedades que históricamente causaron la muerte de miles de personas (Reda & Cant, 2015) y por consiguiente se consideraban mortales o incurables. Además, esta tecnología de inmunización es efectiva debido a que la administración es fácil (Ramalingaswami V, 1989).

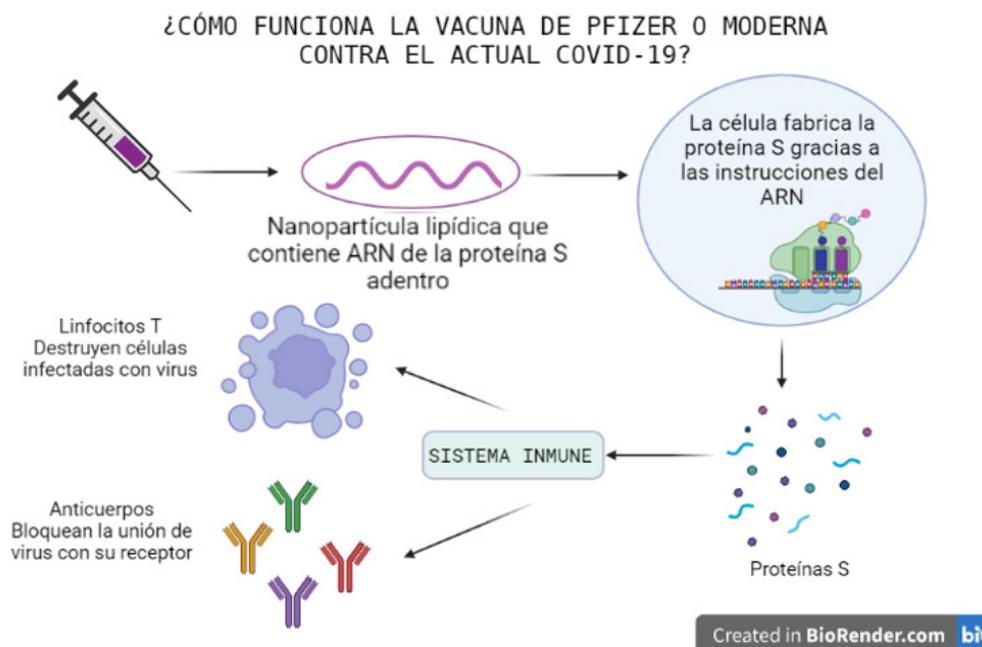


Figura 1. Mecanismo de formación de anticuerpos de vacunas Pfizer y Moderna contra el actual COVID-19. Elaboración propia mediante BioRender.com

En este sentido el desarrollo de vacunas y también la implementación de programas de vacunación ha permitido revolucionar la salud de nuestra sociedad moderna. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que gracias a la vacunación de la población se previenen 3.2 millones de muertes al año (“La Producción de Vacunas y Otros Compuestos Farmacéuticos En Plantas Transgénicas,” 2002).

**Antecedentes**

Debido a las diferentes desventajas que tienen los tres tipos de métodos para la producción de vacunas (Laere et al., 2016):

1. Vacunas basadas en huevo
2. Vacunas basadas en células
3. Vacunas producidas usadas en sistemas manufactura-investigacional

Se recibió un particular interés en las vacunas producidas en plantas, dentro de los primeros intentos en la producción se encuentran Hiatt and coworkers en 1989. Posteriormente, el concepto de utilizar plantas transgénicas para producir vacunas de subunidad fue introducido por Dr. Arntzen y sus colaboradores, además también probaron que este concepto puede superar las limitaciones que la producción tradicional de vacunas (Laere et al., 2016).

La primera vacuna fue realizada por Ma, et al. en el año de 1994 (Ma et al., 1994) en Reino Unido, mediante el uso *Agrobacterium* transformaron la planta *Nicotiana tabacum* para que expresara la proteína SA I/II de la superficie de *Streptococcus mutans*.

Posterior a ello, en 1992 se comienza con el desarrollo de la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB) y la subunidad de la toxina B lábil al calor en tubérculos de papa y también en plantas de papa. En 1998 fue probado por primera vez en el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés National Institute of Allergy and Infectious Diseases), que las vacunas comestibles pueden inducir inmunogenicidad de forma segura y estable, además utilizaron el concepto de plantas como biorreactores (Laere et al., 2016).

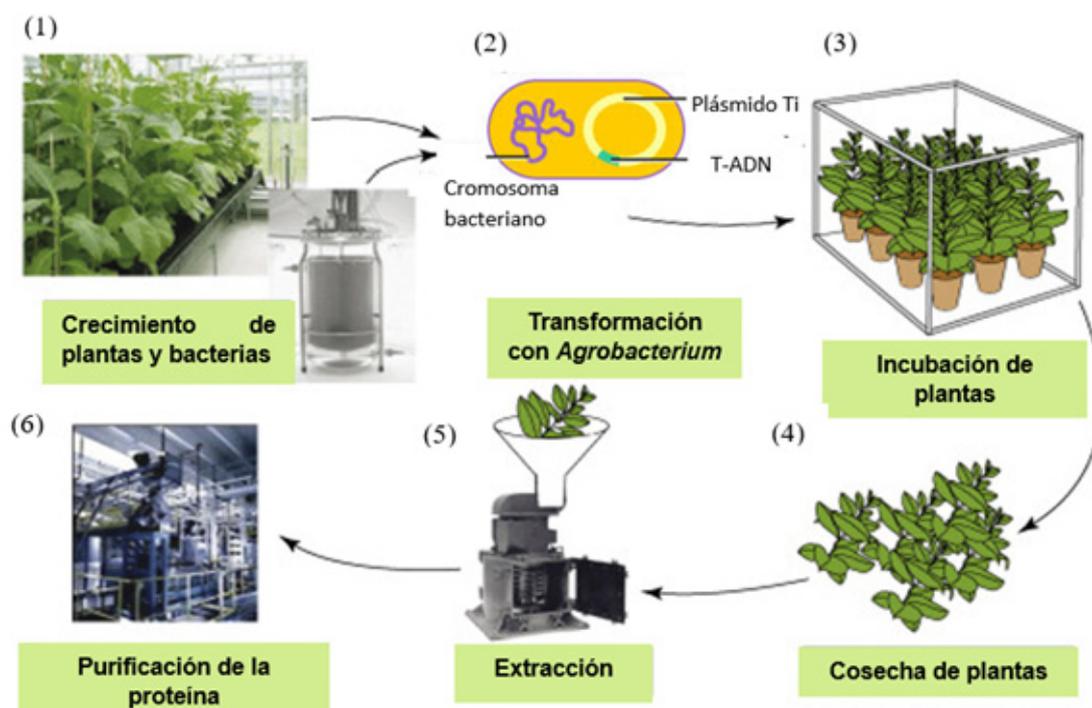


Figura 2. Esquema general de la producción de proteínas recombinantes usando el sistema *agrobacterium*. Fotografía tomada de Alliance for Science, por Daniel Norero.

### Plantas como biorreactores

Las plantas son organismos autótrofos que transforman la energía lumínica en energía bioquímica como por ejemplo la glucosa, gracias al proceso llamado fotosíntesis. Generalmente, estos organismos se encuentran en constante cambio y diferentes adaptaciones al ambiente en el que se encuentran y una de las principales adaptaciones está en la formación de moléculas mediante moléculas orgánicas que no están relacionadas con la función directa del metabolismo primario (Camacho-Escobar et al., 2020), sino con el metabolismo secundario, de esta manera las moléculas formadas son conocidas como “metabolitos secundarios”, los cuales tienen funciones como defensa contra herbívoros, virus, hongos, bacterias, ya que liberan diferentes sustancias como alelopáticas, fitoalexinas o disuasorios nutritivos (Pérez-Alonso & Jiménez, 2011). Otras funciones son fisiológicas, por ejemplo, los alcaloides y las pectinas pueden servir para el transporte de nitrógeno tóxico y compuestos de almacenamiento, por otro lado los compuestos fenólicos como los flavonoides realizan una función como protectores de rayos ultravioletas. Además, son una fuente importante de principios activos de medicamentos (Camacho-Escobar et al., 2020).

Por lo tanto, podemos decir que las plantas son fuentes importantes de productos metabólicos que pueden ser utilizados en diferentes industrias comerciales, como farmacéutica, alimentaria, de cosméticos y como sustancias de interés agronómico. Se estima que hay más de 100,000 metabolitos secundarios producidos por diferentes plantas, por lo tanto (Pérez-Alonso & Jiménez, 2011), hay un gran interés por la demanda de productos naturales farmacéuticos provenientes de plantas.

En este sentido, el uso de plantas para la producción de diferentes metabolitos secundarios en las diferentes áreas se hace alusión a biorreactores, ya que estos son usados para la producción en grandes cantidades de diferentes compuestos

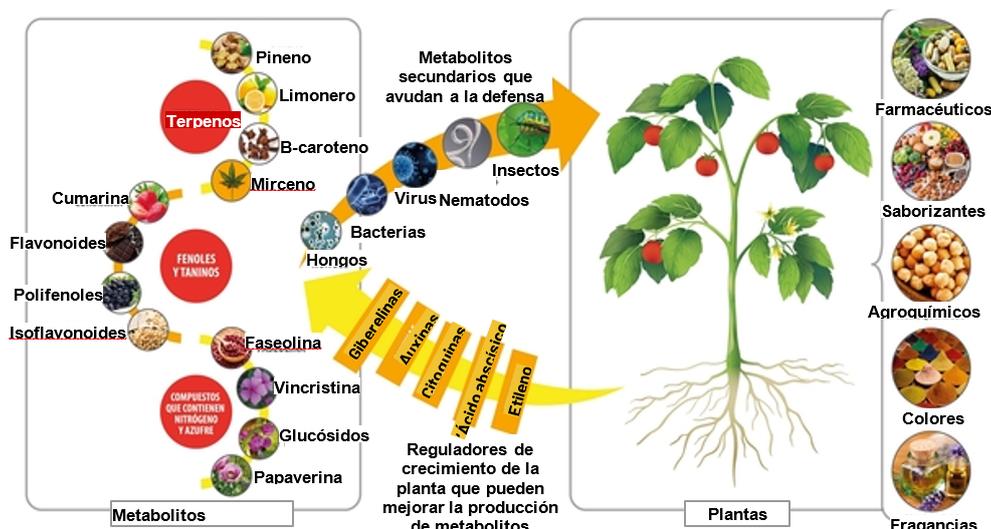


Figura 3. Metabolitos secundarios producidos por las plantas y sus diferentes áreas de aplicación. Fotografía tomada de Rico. et al. (2019). ¿Cómo asegurar la efectividad de los fitobióticos en las aves? Grupo NUTEC. <https://www.engormix.com/avicultura/articulos/como-asegurar-efectividad-fitobioticos-t43810.htm>

## Plantas como biorreactores para la producción de vacunas

A lo largo del uso de biorreactores para la producción de diferentes sustancias, tales como fármacos y vacunas, se han utilizado diferentes sistemas diversos, ya que los genes de cualquier origen se pueden expresar en diferentes sistemas heterólogos. El biorreactor ideal sería aquel que produce en mayores cantidades los productos, el más seguro o el más económico, pero hay diferentes desventajas en diferentes sistemas, el uso de células de mamíferos modificadas con DNA recombinante permite producir compuestos idénticos a los naturales, sin embargo, el cultivo es muy costoso y la escala es limitada. Por su parte el uso de bacterias permite la producción a una escala mucho más grande, pero tiene la desventaja de originar productos los cuales no son exactamente iguales a los de origen natural. Es por ello que la producción de antígenos recombinantes en plantas para la producción de vacunas tiene muchas ventajas (Gómez M. 2002):

1. Los sistemas vegetales son más económicos.
2. Se encuentra disponible la tecnología para cosechar y procesar plantas y sus productos a escala industrial.
3. Es más fácil la purificación del compuesto.
4. Se puede dirigir a las proteínas recombinantes a determinados compartimientos intracelulares, o expresarlos directamente en esos compartimientos.
5. Son reducidos los riesgos que se presentan a la salud por posible contaminación del producto recombinante con patógenos humanos.

Las vacunas a base de plantas pueden ser producidas utilizando sistemas de plantas in vitro e in vivo. Las plataformas de expresión de plantas enteras incluyendo sistemas transgénicos estables y transitorias estables, son sistemas in vivo. En este tipo de sistemas, se pueden controlar y medir diferentes condiciones, tales como, temperatura, luz, nutrientes y agua ya sea en el aire y en el suelo, ya que estas condiciones afectan directamente la producción del metabolito producido por la planta y por consiguiente con su funcionalidad.

Es por ello que las plantas transgénicas o de expresión transitoria son generalmente cultivadas en invernaderos o salas de cámara, así las plantas pueden crecer en condiciones de microambientes determinada (Lee & Ko, 2017).



Figura 4. Plantas cultivadas en laboratorios para la producción de vacunas contra el SARS-CoV-2 en Medicago. Fotografía tomada de McGill Reporter, por Medicago Inc.

Hay diferentes institutos encargados en el uso de producción de plantas con condiciones internas controladas y la exclusión de contaminantes o insectos externos, además de contar con altos estándares actuales de buenas prácticas de manufacturación, así también cuentan con la purificación de las proteínas recombinantes producidas por dichas plantas.

Algunos centros encargados son:

Center for Molecular Biotechnology (Fraunhofer USA, Newark, DE, USA)

The Biodesign Institute at Arizona State University (Tempe, AZ, USA),

Algunas compañías son:

Kentucky BioProcessing (Owensboro, KY, USA)

Medicago (Quebec, Canada)

En relación a los sistemas in vitro, las condiciones de microambiente también se pueden controlar y esta técnica está caracterizada por tener buena asepsia y control de factores del crecimiento de la planta. En los sistemas de cultivo celular de plantas las células diferenciadas pueden ser cultivadas en forma de callos, haciendo uso de cultivo de callos o iniciando las células individuales obtenidas de la fragmentación de un solo callo en cultivos de suspensión celular (Lee & Ko, 2017).

Algunos ejemplos de producción de vacunas en sistemas in vitro son la producción de proteínas recombinantes que son candidatas a vacuna, como el antígeno de superficie de la Hepatitis B en plantas de *Glycine max* y *Nicotiana tabacum* (Smith et al., 2002) utilizando cultivos de suspensión celular.

### Plantas utilizadas

Aunque existe mucha investigación sobre el anfitrión para producir los biológicos farmacéuticos, en este caso para la producción de vacunas; según Leblanc, Waterhouse, y Bally en 2021 (Leblanc et al., 2021), la elección principal del anfitrión de producción es la muy conocida *Nicotiana benthamiana*, y ésta ha sido elegida por su susceptibilidad a los patógenos ya que se cree que esta planta ha adoptado un sistema de defensa que acelera su ciclo de reproducción a presencia de estos.

Sin embargo, aunque la planta antes mencionada ha sido la más utilizada, no es la única ya que existen otros anfitriones de producción como lo son *Chenopodium quinoa* (quinoa), *Nicotiana tabacum* (tabaco), *Pisum sativum* (chícharo), *Brassica rapa* (nabo), *Arabidopsis thaliana*, entre otras (Leblanc et al., 2021)(Rybicki, 2010).



Figura 5. *Nicotiana benthamiana*. Fotografía tomada de Science, por Sean Gallup.

### ¿Qué producen estas plantas?

En los últimos años, estas plantas se han utilizado como biofábricas recombinantes, las cuales expresan un número de proteínas entre las cuales, producción para farmacéuticos y potenciales vacunas (Streatfield & Howard, 2003). Específicamente, para la producción de vacunas se utilizan virus recombinantes específicos, péptidos o partículas similares a virus (VLP), compuestas por proteínas estructurales virales y/o elementos de membrana expresados y ensamblados en el anfitrión de producción (Leblanc et al., 2021).

¿Cómo funcionan?

En el sistema adoptado para *Nicotiana benthamiana*, consiste de un protocolo que comienza por dejar crecer a la planta anfitrión hasta las 4 a 6 semanas de edad para luego ser infectada con una cepa de un fitopatógeno muy conocido también, el llamado *Agrobacterium tumefaciens*, microorganismo que va a contener genes de interés para inducir la expresión de los antígenos, proteínas virales, etc. Los cuáles serán copiados repetidas veces del casete de expresión a la planta anfitrión y esta va a expresarlos en células infectadas con un periodo máximo de producción de 5 a 7 días. Esta infección se hace por la técnica de agroinfiltración, el cual es un proceso en el cual se rellena el espacio intercelular de la hoja con una suspensión de la bacteria que contiene el plásmido de interés (Peyret & Lomonossoff, 2013).

Pero ¿qué tiene que ver *Agrobacterium tumefaciens*? Esta bacteria fitopatógena conocida por ocasionar cayos, agallas y/o tumores en las plantas los cuales, son capaces de alterar el metabolismo de la planta a tal grado de sintetizar sustancias llamadas opinas. Además, Humberto et al. en 2004 (Rodri-

guez-Zapata et al., 2004), menciona que junto con la presencia de un cromosoma circular, existe material genético extracromosomal responsable de los efectos oncogénicos, conocido como el plásmido Ti (inductor de Tumores), donde al mismo tiempo tiene un sitio de restricción conocido como T-DNA y este es el determinante proceso de transferencia hacia las células vegetales que serviría para la producción de metabolitos de interés médico. Básicamente, el plásmido Ti es removido de la bacteria, y este T-DNA es cortado del plásmido mediante el uso de enzimas de restricción, donde al mismo tiempo, el DNA que se quiere insertar al plásmido, es cortado mediante las mismas enzimas de restricción para insertarlo al plásmido Ti sin ningún problema. Posteriormente, el DNA foráneo es insertado al plásmido obteniendo un plásmido recombinante para luego volverlo a insertarlo a *Agrobacterium tumefaciens* y así esta pueda infectar a la planta, insertando el gen de interés en la planta (Figura 6). La recuperación del producto se puede lograr homogeneizando el material vegetal y purificando mediante una combinación de métodos de filtración y cromatografía (Leblanc et al., 2021).

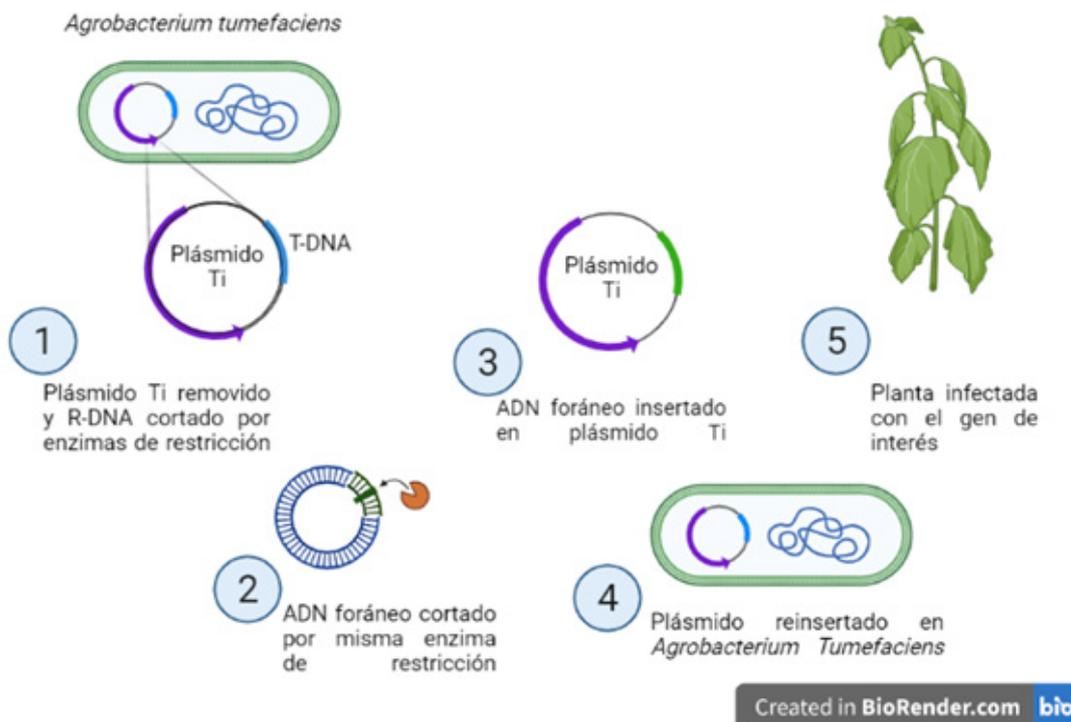


Figura 6. Diagrama de sistema *Agrobacterium tumefaciens*. Elaboración propia mediante BioRender.com

## Enfermedades para las que se utilizan

Actualmente existe diversidad de biológicos para la producción de vacunas en plantas. Rybicki en 2010 (Rybicki, 2010) menciona algunos ejemplos de productos exitosos los cuales van desde antígenos de la gastroenteritis transmisible del cerdo, el antígeno ESTAT-6 de *Mycobacterium tuberculosis*, hepatitis B recombinante, hasta la proteína L del virus del papiloma humano.

Actualmente, Maharjan y Choe en 2021 (Maharjan & Choe, 2021) menciona que se están desarrollando varias vacunas COVID-19 utilizando diferentes sistemas de producción, incluidas las plantas, que promete la producción barata de vacunas seguras, estables y eficaces, como es el caso de la vacuna CoVLP la cual sigue en ensayos clínicos sin embargo, se cree que podría concluirse a finales de 2021 y la vacuna podría estar disponible para la inmunización pública a partir de entonces.

Además, actualmente se han encontrado diversos diseños para otras enfermedades ya que aún no han sido probados para saber si existe la respuesta inmune, sin embargo, es bueno saber que existen perspectivas para esta producción de proteínas, antígenos o virus recombinantes para esta tecnología. Entre los cuales Tiwari et al. en 2009 (Tiwari et al., 2009) menciona:

Epítomos de exotoxina de difteria, tosferina y tétanos (DPT) unidos por enlaces peptídicos contra estas enfermedades.

Glicoproteína y nucleoproteína de la rabia contra el virus de la rabia.

Glicoproteína de hemaglutinina (H) del sarampión contra el virus del sarampión.

Proteína de fusión del virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) F contra Newcastle virus.

## Producción en el mercado

La compañía biotecnológica Caliber Biotherapeutics, ubicada en Bryan, Texas, es una empresa la cual, en el marco de un proyecto denominado Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa (DARPA), se encarga de producir vacunas a base de plantas contra el virus de la influenza H1N1. Esta producción genera 100 millones de dosis a partir de plantas transgénicas, donde el sistema principal de investigación, desarrollo y fabricación emplea plantas de *Nicotiana benthamiana* infiltradas al vacío cultivadas en un sistema hidropónico para la expresión de proteínas recombinantes (Holtz et al., 2015). Gracias a este sistema ha sido posible la producción de anticuerpos monoclonales de rituximab y anticuerpos antivirales contra el dengue y la influenza.

La compañía Kentucky BioProcessing Inc. (KBP), es principalmente conocida por utilizar plantas de tabaco para la producción de vacunas junto con otros productos biofarmacéuticos. KBP ha desarrollado con éxito ZMapp para el tratamiento del ébola, el cual es un suero inmunológico compuesto de tres anticuerpos monoclonales, gracias a la especie de tabaco *Nicotiana benthamiana* y a la transformación por *Agrobacterium* (Maharjan & Choe, 2021).



Figura 7. Plantación de tabaco (*Nicotiana benthamiana*) de la empresa Kentucky BioProcessing Inc. para la producción de ZMapp para el tratamiento del ébola. Fotografía tomada de Outsourcing-pharma, por Kevin Bercarw.

iBio, la compañía bioterapéutica texana, es ampliamente conocida por producir VPLs por el mecanismo de agroinfiltración por *Agrobacterium* modificado genéticamente en *Nicotiana benthamiana*. Una de sus principales vacunas es aquella creada para la peste porcina clásica, la cual es capaz de diferenciar a los animales infectados de los vacunados, donde una dosis única de la vacuna con adyuvante brinda protección en cerdos y se acompaña por una fuerte respuesta de anticuerpos de neutralización del virus (A. U. Kumar et al., 2021).

Por otro lado, la vacuna MucoRice-CTB, producida por el grupo Kiyonos, es una vacuna la subunidad B de la toxina del cólera a base de arroz (CTB) oral que no requiere una cadena de frío (Laere et al., 2016), ha demostrado eficacia en modelos animales y podría ser beneficiosa en lugares donde hay escasez de infraestructura médica. Esta ha seguido protocolos específicos de biomanufactura para el correcto funcionamiento de las técnicas necesarias para su producción.

Por último, el Centro Fraunhofer de Biotecnología Molecular es un instituto de investigación, el cual, en el año 2010, abrió una nueva instalación de vacunas a base de plantas cGMP en Newark, Delaware. Logró esta instalación para la producción masiva de vacunas gracias a una asociación entre Fraunhofer e iBio (Leblanc et al., 2021).



Figura 8. MucoRice creciendo en invernadero farmacéutico, para la producción de la vacuna por el grupo Kiyonos. Fotografía tomada de Nature Portfolio, por el grupo Kiyonos.

### Últimas investigaciones

En el año 2018, un grupo de investigadores de la Universidad de McGill en Montreal, Canadá, desarrollaron una vacuna contra la influenza derivada de plantas de *Nicotiana benthamiana*, la cual provoca una respuesta inmune equilibrada en ratones muy viejos con comorbilidades (Hodgins et al., 2019).

Con relación al Alzheimer, diferentes vacunas a partir de cultivos de papa, arroz, tomate, pimiento verde y *Nicotiana benthamiana* han sido utilizados para expresar el AB, el cual es el mayor componente de las placas seniles en pacientes con esta enfermedad. Esto ha provocado la creación en el año de 2019 de diversas vacunas contra esta enfermedad (Ishiura & Yoshida, 2019).

Por el otro lado, derivado de la pandemia actual comenzada en el 2020 de COVID-19, diferentes institutos y empresas farmacéuticas han tenido

que trabajar en el desarrollo de vacunas que logren atenuar los síntomas de la enfermedad, así como proteger a la población, trabajo que ha incluido a las vacunas a base de plantas.

Por nombrar un ejemplo, la empresa biofarmacéutica Medicago, con sede en Canadá, ha empleado VPLs que crecen en plantas de *Nicotiana benthamiana*, donde se ha informado que se obtuvieron resultados prometedores de los ensayos clínicos de fase 1 en los que su candidata a vacuna contra SARS-Cov-2 desarrolló respuestas de anticuerpos en los voluntarios del ensayo clínico después de dos dosis de la vacuna candidata con adyuvante en un período corto de tiempo con efectos secundarios relativamente leves (Medicago, 2021) (Craven, 2021).

Es importante mencionar que, la empresa previamente mencionada KBP, inició en los primeros meses del año 2020 trabajos clínicos para una vacuna contra el SARS-CoV-2, la cual ha mostrado



Figura 9. Vistazo de los laboratorios de Medicago durante la producción de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Fotografía tomada de McGill Reporter, por Medicago Inc.

un resultado positivo con la estimulación de la respuesta inmune en los ensayos preclínicos, donde el artículo escrito relacionado con la producción se encuentra a la espera de la aprobación de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) (“British American Tobacco,” 2014).

A su vez, iBio (igualmente ya mencionada en la sección anterior) desarrolla dos vacunas potenciales contra el COVID-19: IBIO-200 y IBIO-201. En sus resultados preclínicos, se informó que la vacuna candidata IBIO-201 posee la capacidad de estimular una respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2, neutralizándolo (Hodgins et al., 2019). Ambas candidatas se encuentran actualmente en la fase preclínica de desarrollo, donde la empresa ha considerado seleccionar IBIO-201 como su vacuna candidata líder.

Zyus, otra empresa biotecnológica canadiense, desarrolla su vacuna contra el SARS-CoV-2. Esta empresa utiliza plantas de la especie *Nicotiana benthamiana*, de la cual se estimulan los anticuerpos anti-COVID-19, con el propósito de brindar protección a las personas vacunadas. En 2020, se informó que su antígeno vegetal del SARS-CoV-2 fue reconocido por los anticuerpos encontrados en suero de pacientes infectados, lo que indica que la vacuna podría proporcionar protección contra el virus (Shanmugaraj et al., 2021)

Por último, el doctor Daniel Garza, biotecnólogo del Instituto de Biotecnología de la Universidad Autónoma de Nuevo León en México, ha trabajado en el desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 de tipo comestible, a partir de tomates genéticamente modificados. Para esta investigación ha trabajado con herramientas bioinformáticas que le permitan determinar los posibles antígenos que pueden expresarse en la especie modificada genéticamente (Martínez-Villalobos et al., 2020).



Figura 10. Biotecnólogo Daniel Garza, creador y desarrollador de la vacuna comestible contra el SARS-CoV-2. Fotografía tomada de PuntoU, por Daniel Zamora.

### Ventajas y desventajas

Las vacunas basadas en plantas presentan múltiples ventajas sobre aquellas consideradas “tradicionales”, dentro de las cuales se pueden enunciar las siguientes. En primer lugar, las primeras son menos costosas, esto debido a su bajo costo de producción y purificación, además, en cuestión de almacenamiento, no necesitan mantenerse a bajas temperaturas, donde a su vez, el material vegetal liofilizado que expresa el antígeno de la vacuna se puede almacenar a temperatura ambiente durante más de un año (Shahid et al., 2017). Cuando se habla de su forma de entrega (la cual es por vía oral), se le reconoce por ser más cómoda para los animales, además de que, reduce esta forma el costo del equipamiento médico así como reduce la contaminación derivada del material médico (G. Kumar et al., 2018). En relación con la bioseguridad, se encuentran libres de patógenos y toxinas. No obstante, actualmente reconocida, la principal ventaja radica en que son capaces de inducir la respuesta inmune mucosa.

Sin embargo, así como existen ventajas también hay desventajas. Cuando hablamos de su suministro, en el caso infantil, no son convenientes. Esto es debido a que, por ejemplo, las dosis pueden variar según factores como la edad y el tamaño del producto vegetal, factores que pueden expresar diversos niveles de proteínas de interés. A su vez, existen riesgos de contaminación ya sea con micotoxinas, plagas, insecticidas, pesticidas, fitoquímicos tóxicos (G. Kumar et al., 2018) en la planta, por nombrar algunos, que pueden afectar tanto el cultivo en masa de los productos vegetales de interés así como ocasionar alguna reacción adversa en el huésped.

## Otras aplicaciones de las plantas como biorreactores

Las plantas tienen amplias aplicaciones como resultado de su uso como biorreactores, dejando de lado las vacunas. Principalmente, para la producción de fármacos, donde destaca el área de la fitomedicina, con los fitofármacos.

Las plantas, no solamente utilizadas como base para la producción de vacunas, pueden utilizarse para un sinnúmero de aplicaciones farmacéuticas. Las plantas son uno de varios huéspedes nuevos que pueden usarse para la producción de biofarmacéuticos recombinantes como citocinas, hormonas, anticuerpos monoclonales y enzimas. Por ejemplo, en los últimos años diversas proteínas se han producido en plantas, como lo son la albúmina de suero humano, hemoglobina, anticuerpos monoclonales, antígenos virales y bacterianos, encefalinas y tricosantina (Sharma et al., 2004).

No obstante, todas estas aplicaciones se ven limitadas por los costos, la seguridad y la escalabilidad de los procesos.

## Conclusiones y Perspectivas

Aunque el desarrollo de las ya bastante mencionadas vacunas a base de plantas es ampliamente novedoso, y (muchas de ellas) se encuentran en ensayos clínicos en animales; sólo algunas de estas se encuentran en ensayos clínicos en humanos. También existen las cuestiones bioéticas y las de mejorar la eficacia de producción en relación a su uso como biorreactores; ya que existen preocupaciones de la transferencia de alérgenos de plantas transgénicas para humanos o animales (Laere et al., 2016) y las de garantizar un alto rendimiento de producción, estabilidad y propiedades inmunogénicas de la proteína y/o vacuna producida por estas plantas (Rybicki, 2010); respectivamente.

Además, la actual emergencia sanitaria del COVID-19 situada globalmente, demanda el desarrollo y producción de nuevos biológicos que ayuden contra este virus, hablando especialmente de vacunas. Es por esto, y como fue mencionado a lo largo de este artículo de revisión, las vacunas hechas a base de plantas, así como su uso como biorreactores hace que estas sean una tecnología viable para responder a esta necesidad.

Finalmente, la tecnología a base de plantas si bien sabemos, no es novedosa, sin embargo, sus aplicaciones actuales y las futuras deberán superar los retos de bioseguridad, escalabilidad, legislación, eficacia, entre otros factores importantes a considerar. Por otro lado, estas vacunas presentan diversas ventajas, son menos costosas, requieren almacenamiento a bajas temperaturas, entre otras; que en un futuro muy próximo serán aprovechadas.

### **Agradecimientos**

Las autoras agradecen al Dr. Enrique González Vergara por su guía, compromiso y apoyo durante la redacción del artículo, así como a la Dirección General de Bibliotecas por el acceso a la información brindada. Por último y menos importante, a nuestra amistad, que nos permitió desarrollar este escrito. Por muchos años más.

### **Conflicto de Interés**

Las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## Referencias.

British American Tobacco. (2014). Chemical & Engineering News Archive, 92(43). <https://doi.org/10.1021/cen-09243-ad02>

Camacho-Escobar, M. A., Ramos-Ramos, D. A., Ávila-Serrano, N. Y., Sánchez-Bernal, E. I., & López-Garrido, S. J. (2020). Las defensas físico-químicas de las plantas y su efecto en la alimentación de los rumiantes. *Revista Terra Latinoamericana*, 38(2). <https://doi.org/10.28940/terra.v38i2.629>

Craven, J. (2021). COVID-19 Vaccine Tracker. COVID-19 Vaccine Tracker.

Gómez M. (2002). "La Producción de Vacunas y Otros Compuestos Farmacéuticos En Plantas Transgénicas." *Revista de La Sociedad Química de México* 46(3):264–70.

Hodgins, B., Pillet, S., Landry, N., & Ward, B. J. (2019). A plant-derived VLP influenza vaccine elicits a balanced immune response even in very old mice with co-morbidities. *PLoS ONE*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210009>

Holtz, B. R., Berquist, B. R., Bennett, L. D., Kommineni, V. J. M., Muniguntti, R. K., White, E. L., Wilkerson, D. C., Wong, K. Y. I., Ly, L. H., & Marcel, S. (2015). Commercial-scale biotherapeutics manufacturing facility for plant-made pharmaceuticals. *Plant Biotechnology Journal* (Vol. 13, Issue 8). <https://doi.org/10.1111/pbi.12469>

Ishiura, S., & Yoshida, T. (2019). Plant-based vaccines for Alzheimer's disease. In *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences* (Vol. 95, Issue 6). <https://doi.org/10.2183/pjab.95.020>

Kumar, A. U., Kadiresen, K., Gan, W. C., & Ling, A. P. K. (2021). Current updates and research on plant-based vaccines for coronavirus disease 2019. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 10(1). <https://doi.org/10.7774/cevr.2021.10.1.13>

Kumar, G., Karthik, L., & Rao, K. V. B. (2018). Plant vaccines: An overview. In *Microbial Bioprospecting for Sustainable Development*. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0053-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0053-0_13)

La producción de vacunas y otros compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. (2002). *La Producción de Vacunas y Otros Compuestos Farmacéuticos En Plantas Transgénicas*, 46(3).

Laere, E., Ling, A. P. K., Wong, Y. P., Koh, R. Y., Mohd Lila, M. A., & Hussein, S. (2016). Plant-based vaccines: Production and challenges. In *Journal of Botany* (Vol. 2016). <https://doi.org/10.1155/2016/4928637>

Leblanc, Z., Waterhouse, P., & Bally, J. (2021). Plant-based vaccines: The way ahead? In *Viruses* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/v13010005>

Lee, J. H., & Ko, K. (2017). Production of recombinant anti-cancer vaccines in plants. In *Biomolecules and Therapeutics* (Vol. 25, Issue 4). <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.126>

Ma, J. K., Lehner, T., Stabila, P., Fux, C. I., & Hiatt, A. (1994). Assembly of monoclonal antibodies with IgG1 and IgA heavy chain domains in transgenic tobacco plants. *European Journal of Immunology*, 24(1). <https://doi.org/10.1002/eji.1830240120>

Maharjan, P. M., & Choe, S. (2021). Plant-based COVID-19 vaccines: Current status, design, and development strategies of candidate vaccines. In *Vaccines* (Vol. 9, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/vaccines9090992>

Martínez-Villalobos, J. M., Garza-García, D. M., Viader-Salvadó, J. M., Guerrero-Olazarán, M., & Gállego-López, J. A. (2020). Diseño in silico de una vacuna comestible contra el SARS-CoV-2 (Covid-19). *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina* (ISSN:2448-8380), 0(0).

Medicago. (2021). Medicago and GSK start phase 3 trial of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate. March 16, 2021.

Pérez-Alonso, N., & Jiménez, E. (2011). Producción de metabolitos secundarios de plantas mediante el cultivo in vitro. *Biotecnología Vegetal*, 11(4).

Peyret, H., & Lomonosoff, G. P. (2013). The pEAQ vector series: The easy and quick way to produce recombinant proteins in plants. In *Plant Molecular Biology* (Vol. 83, Issues 1–2). <https://doi.org/10.1007/s11103-013-0036-1>

Ramalingaswami V. (1989). "Importance of Vaccines in Child Survival." *Clinical Infectious Diseases* 11(3):489–501. doi: 10.1093/clinids/11.supplement\_3.s498.

Reda, S. M., & Cant, A. J. (2015). La importancia de la vacunación y el tratamiento con inmunoglobulina para pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Acta Pediátrica de México*, 36(2). <https://doi.org/10.18233/apm36no2pp55-57>

Rodriguez-Zapata, L., Chi, B., Acereto-Escoffié, P., Echeverria Suemy, E., & James kay, A. (2004). La bacteria *Agrobacterium tumefaciens* como herramienta biotecnológica. In *Ciencia* 55 (3):61-68. (Vol. 55).

Rybicki, E. P. (2010). Plant-made vaccines for humans and animals. In *Plant Biotechnology Journal* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2010.00507.x>

Shahid, N., Rao, A. Q., Kristen, P. E., Ali, M. A., Tabassum, B., Umar, S., Tahir, S., Latif, A., Ahad, A., Shahid, A. A., & Husnain, T. (2017). A concise review of poultry vaccination and future implementation of plant-based vaccines. In *World's Poultry Science Journal* (Vol. 73, Issue 3). <https://doi.org/10.1017/S0043933917000484>

Shanmugaraj, B., Siriwattananon, K., Malla, A., & Phoolcharoen, W. (2021). Potential for developing plant-derived candidate vaccines and biologics against emerging coronavirus infections. In *Pathogens* (Vol. 10, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/pathogens10081051>

Sharma, A. K., Jani, D., Raghunath, C., & Tyagi, A. K. (2004). Transgenic plants as bioreactors. In *Indian Journal of Biotechnology* (Vol. 3, Issue 2).

Smith, M. L., Mason, H. S., & Shuler, M. L. (2002). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) expression in plant cell culture: Kinetics of antigen accumulation in batch culture and its intracellular form. *Biotechnology and Bioengineering*, 80(7). <https://doi.org/10.1002/bit.10444>

Streatfield, S. J., & Howard, J. A. (2003). Plant-based vaccines. *International Journal for Parasitology*, 33(5-6), 479-493. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(03\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(03)00052-3)

Tiwari, S., Verma, P. C., Singh, P. K., & Tuli, R. (2009). Plants as bioreactors for the production of vaccine antigens. In *Biotechnology Advances* (Vol. 27, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.03.006>