

# DEL SUELO A LA GRANJA: VACUNAS DE ORIGEN VEGETAL CON FINES TERAPÉUTICOS PARA ANIMALES DE CORRAL

## FROM SOIL TO FARM: PLANT-BASED THERAPEUTIC VACCINES FOR FARMYARD ANIMALS

Aidé Rodríguez-Cortés, Itzel O. Gutiérrez-Santos, Zoe Zenteno-Santacruz

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

itzelo.gutierrezsantos@viep.com.mx, aide.rodriguezcortes@viep.com.mx,  
zoe.zentenosantacruz@viep.com.mx

### Resumen

Desde hace varios años se ha demostrado mediante diversas investigaciones que las plantas son una plataforma robusta para la expresión de péptidos con actividad inmunológica que pueden ser utilizados como vacunas. El uso de organismos vegetales es muy conveniente porque resulta económico, es escalable y permite que la integración del material genético se realice mediante técnicas ya bien caracterizadas. La inmunización veterinaria con vacunas generadas en plantas representa una opción viable para proteger a animales de granja de diversos patógenos, con esto se pueden evitar pérdidas económicas o emergencias de salud. A la fecha sólo la vacuna contra la enfermedad de Newcastle está disponible en el mercado ya que existen muchas restricciones por parte de entidades reguladoras. A pesar de esto, las investigaciones respecto a las vacunas producidas en plantas siguen avanzando a lo largo del mundo, presentándonos una perspectiva favorable para el futuro.

**Palabras clave:** Vacunas veterinarias. Planta. Enfermedad. Salud animal.

### Abstract

For several years it has been demonstrated through various investigations that plants are a robust platform for the expression of peptides with immunological activity that can be used as vaccines. The use of plant organisms is very convenient because it is inexpensive, scalable and allows the integration of genetic material using well characterized techniques. Veterinary immunization with plant-generated vaccines represents a viable option to protect farm animals from various pathogens, thereby avoiding economic losses or health emergencies. To date, only the vaccine against Newcastle disease is commercially available because there are many restrictions by regulatory agencies, in spite of this. research on plant-derived vaccines continues to advance throughout the world, presenting a favorable outlook for the future.

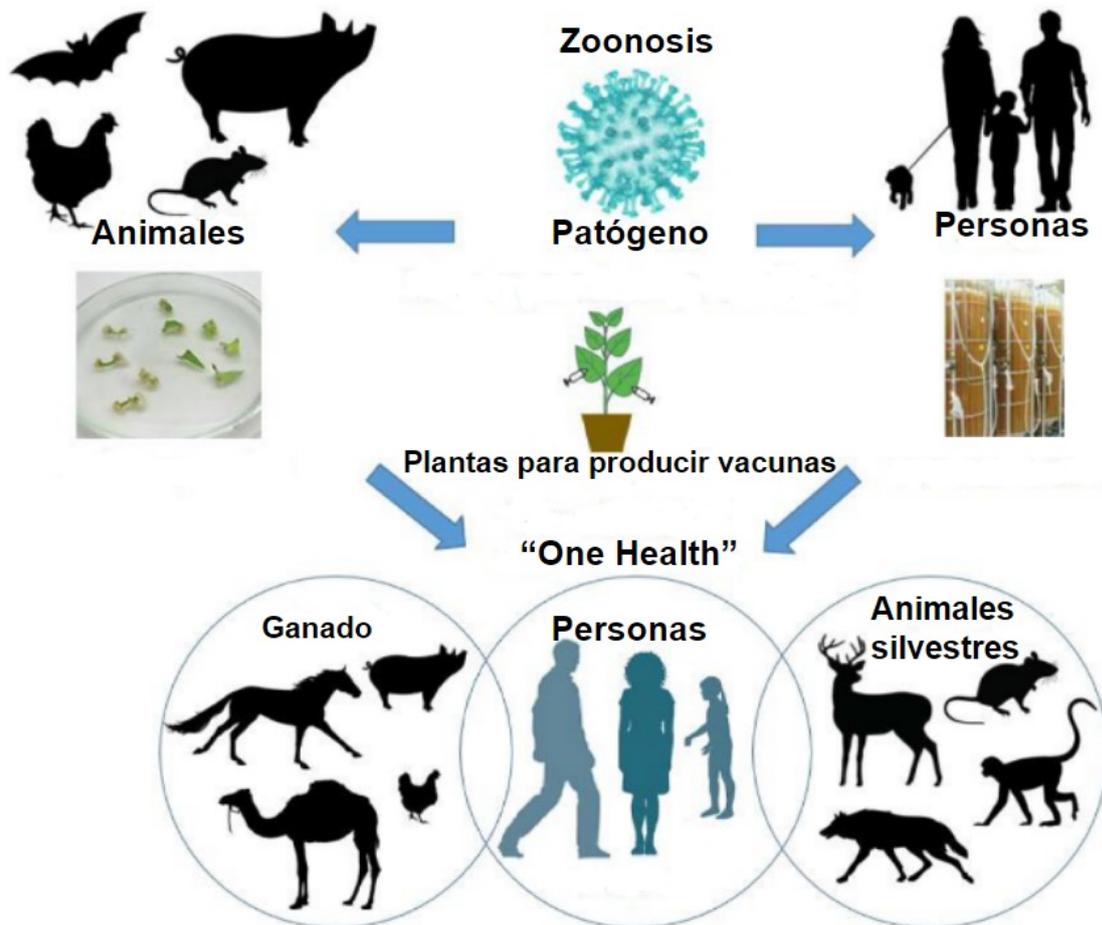
**Keywords:** Veterinary vaccines. Plant. Disease, Animal health

## Introducción

Los animales de granja son propensos a contraer enfermedades causadas por diversos agentes, ejemplo de ello son los parásitos, como los coccidios (Sander, V. et al., 2019); algunas enfermedades virales de importancia en este ámbito son el rotavirus bovino, bronquitis infecciosa en pollos, lengua azul en ovejas, entre otras. En el mercado las vacunas disponibles para conferir protección contra éste tipo de infecciones veterinarias son de tipo atenuadas vivas o muertas, sin embargo, muestran algunas desventajas como la posible reactivación del patógeno o problemas durante la producción (Meyers, A. , 2018).

El desarrollo de vacunas es de suma importancia para proporcionar protección contra patógenos a los que se encuentran expuestos los animales, ya que en muchas ocasiones pueden ocurrir pérdidas económicas significativas para los productores de animales para consumo humano (Laughlin, R. et al, 2019); también son una estrategia para elimina las zoonosis (enfermedades que se transmiten de los animales vertebrados a los humanos) que ponen en peligro la salud pública (OMS, 2018).

Los virus zoonóticos causan enfermedades con una alta tasa de mortalidad y numerosos problemas de salud a largo plazo. Además, las enfermedades zoonóticas también afectan al sector ganadero y pueden tener un enorme impacto económico. Más del 60% de las enfermedades infecciosas humanas emergentes son zoonosis y el 99% de los virus desconocidos emergentes son zoonóticos con un riesgo potencialmente alto de propagarse a nivel mundial (Zahmanova et al., 2022). El reciente brote de coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que ha causado millones de muertes en todo el mundo, demuestra la importancia de las



**Figura 1.** Representación esquemática de la transmisión de enfermedades zoonóticas y las tecnologías basadas en plantas utilizadas para la producción de vacunas (Zahmanova et al., 2022).

Desde hace algunas décadas las plantas han representado una opción viable para la producción de proteínas recombinantes que sirven como vacunas, de forma económica y escalable a distintos niveles (Ribicky, E., 2018), fue en los años 90 cuando la popularidad de esta alternativa incrementó (Govea-Alonso, D. et al., 2014). Las plantas se han presentado como una plataforma robusta para la generación de vacunas apropiadas para la inmunización de animales de granja porque las especies vegetales empleadas para la expresión de proteínas anti-génicas pueden ser aquellas que los organismos consumen en su dieta de manera regular e incluso se explora la posibilidad de administrarlas de manera oral (Joensuu, J. et al., 2008). La vacuna veterinaria ideal debe proteger contra múltiples patógenos, ser producida con facilidad, ser segura y libre de efectos secundarios, proporcionar protección a largo plazo contra enfermedades e infecciones y ser lo suficientemente barata como para proporcionar una ventaja de costo-beneficio. (Huai-Yian et al., 2010).

## ¿Desde cuándo se fabrican vacunas a partir de plantas?

En general, el uso de plantas para producir biomoléculas es un área de investigación innovadora que se inició a principios de la década de 1990 bajo el nombre de biopharming o agricultura molecular de plantas, entendida como el uso de plantas modificadas genéticamente para producir una amplia gama de productos farmacéuticos e industriales (Frisio & Ventura, 2021).

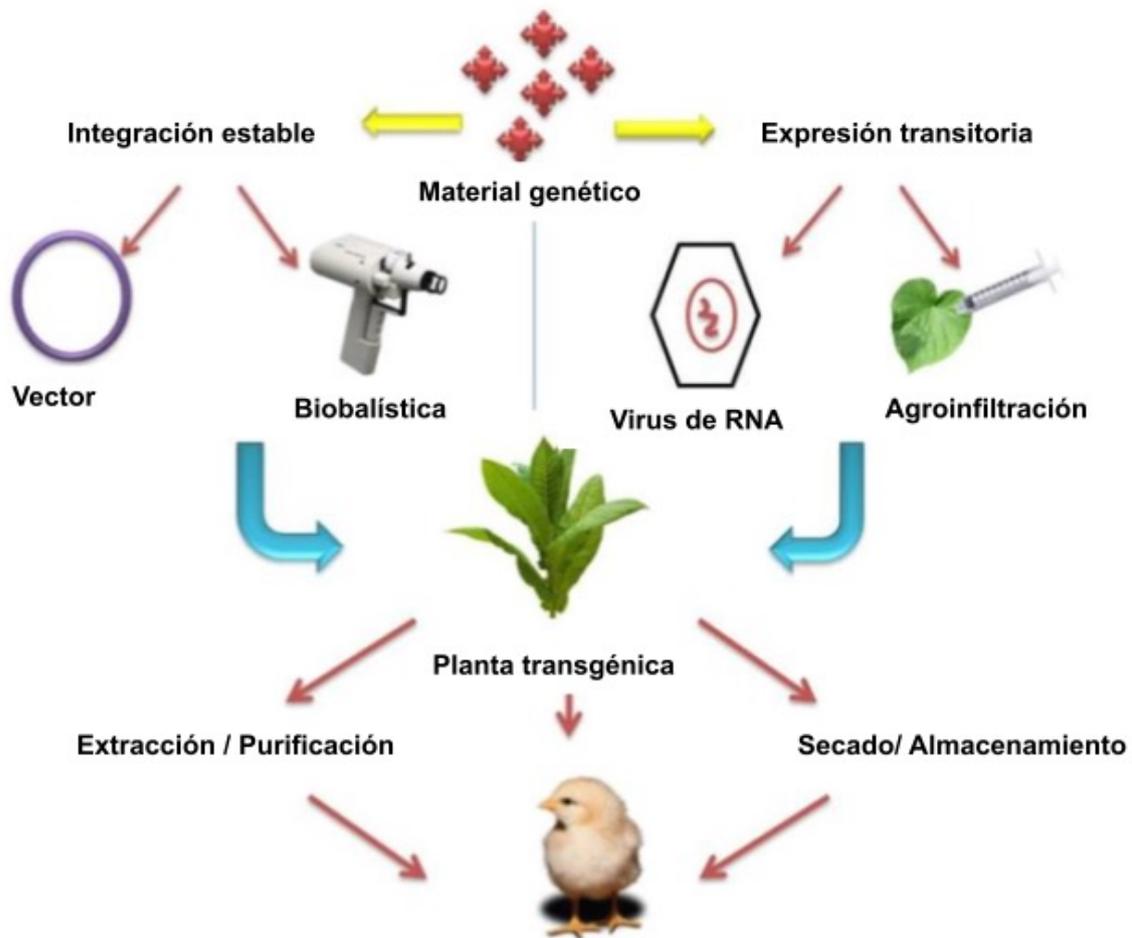
Aunque desde hace varios años se ha trabajado de manera extensiva respecto a la investigación y desarrollo de vacunas en plantas y se han obtenido algunos resultados muy favorables para la protección contra distintas enfermedades, hoy en día las vacunas vegetales tanto para uso veterinario como humano siguen sin encontrarse disponibles en el mercado debido a las estrictas regulaciones impuestas por entidades como la Food and Drug Administration (FDA).

A nivel global, los datos muestran que el número de solicitudes de patentes respecto a estas tecnologías se mantuvo bastante constante hasta el año 2015. Desde entonces, las solicitudes de patentes han crecido constantemente y casi se duplicaron desde el periodo 2011–2015 (33 familias de patentes) al periodo 2016–2020 (60 familias), sin embargo, los datos del 2020 se consideran como incompletos debido al tiempo transcurrido entre la solicitud de patente y la publicación (Frisio & Ventura, 2021). Hasta el momento la única vacuna generada en plantas que ha sido aprobada es contra la enfermedad de Newcastle en aves de corral, se expresa en células de tabaco en suspensión y se aprobó en 2004 (Takeyama, N. et al., 2015).

## ¿Cómo se ocupan las plantas para hacer vacunas?

Las estrategias para producir proteínas recombinantes en plantas con actividad inmunológica son: 1) la integración del ADN de interés en el genoma nuclear de la planta hospedera, lo cual puede lograrse utilizando el sistema de *Agrobacterium*; 2) integración del material genético de interés en un genoma de un virus vegetal; y finalmente 3) por agroinfiltración (figura 3) con *Agrobacterium* (Joensuu, J. et al., 2008).

Como se observa en la figura 2, la integración del material genético puede ser estable o transitoria dependiendo de la técnica que se utilice para introducir el material genético en la planta.



**Figura 2.** Estrategias de ingeniería genética para producir plantas transgénicas con la información genética para los péptidos de interés (Aswathi et al., 2014).

## Plantas hospederas empleadas

Desde el descubrimiento del potencial que tienen las plantas como un vehículo de expresión de antígenos se han explorado el manejo y uso de distintas plantas.

Las especies más utilizadas hasta ahora son el tabaco, papa, lechuga, tomate, alfalfa, soja, de igual manera se usan semillas como el maíz y el arroz. La papa se encuentra entre las más importantes debido a que las líneas transgénicas se pueden producir de manera eficiente utilizando la entrega de ADN mediada por *Agrobacterium*. (Mason et al., 2002), no obstante la utilización de este no es tan común, debido a que la vacuna debe de ser consumida cruda, con el fin de evitar que los antígenos se desnaturalizan en la cocción. Desde el punto de vista económico, los sistemas más rentables son la alfalfa, la soja y el maíz. En la tabla 1 se muestran los hospederos más utilizados para la expresión de proteínas, las ventajas y desventajas que representan cada uno.

Gran parte de los estudios que se tienen hasta el momento han utilizado como plantas modelo a *Arabidopsis thaliana* y el tabaco, sin embargo *Arabidopsis thaliana* no es rentable debido a la baja cantidad de biomasa que genera (Liew & Hair-Bejo, 2015). Por otro lado el tabaco además de presentar elementos reguladores establecidos para el control de la expresión transgénica, su rendimiento de biomasa y rápida escalabilidad lo hacen atractivo para su implementación en la agricultura molecular comercial. (Fischer et al., 2004)



**Figura 3.** Plantas (*Nicotiana tabacum*) que se mantienen boca abajo para introducir agrobacterias (portadoras de la proteína de interés) mediante el proceso de infiltración al vacío (Wirz et al., 2012).

**Tabla 1.** Características de los sistemas hospederos (Liew & Hair-Bejo, 2015).

Hospedero	Ventaja	Desventaja
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Se encuentra disponible una variedad de líneas y mutantes de <i>Arabidopsis</i> con información genética accesible. Tamaño de genoma pequeño y ciclo de vida corto. Facilidad excepcional para la transformación mediante el enfoque mediado por <i>Agrobacterium</i> .	Baja biomasa
Tabaco	Protocolos de transformación y expresión establecidos. Alto rendimiento de biomasa. Cultivos no alimentarios y no forrajeros. Menos riesgo de contaminación de los piensos y las cadenas alimentarias humanas.	Contiene alto contenido de nicotina y otros alcaloides tóxicos. No es posible el consumo directo.
Lechuga	Crudo comestible y útil para vacunas humanas. Crecimiento rápido.	
Papa	Protocolos de transformación establecidos. Propagación clonal, bajo riesgo de cruzamiento en la producción a campo abierto. El procesamiento industrial de los tubérculos está bien establecido.	El tubérculo crudo no es aceptable y la cocción puede causar la desnaturalización de la proteína extraña.
Tomate	Aceptable en forma cruda. Alto rendimiento de biomasa. El cultivo y procesamiento industriales están bien establecidos.	Es de naturaleza ácida y puede ser incompatible con algunos antígenos o su uso en lactantes. Estropear fácilmente.
Maíz	Cultivo de cereales más utilizado para la agricultura molecular. Gran tamaño de grano y alto rendimiento de biomasa por hectárea. La manipulación y transformación in vitro del maíz están bien estudiadas.	Planta de polinización cruzada. Preocupaciones por la contaminación de los cultivos de maíz alimentario.
Arroz	Alto rendimiento de biomasa.	Mayor tiempo de producción.

## Implementación de las vacunas a base de plantas en animales de granja

La implementación de vacunas comestibles son candidatas para abarcar enfermedades virales, parasitarias y bacterianas. Sin embargo el auge de las vacunas comenzó con las enfermedades virales, debido a que existen pocos tratamientos rentables en animales, no obstante, con el incremento de la resistencia bacteriana por el uso excesivo de antibióticos se ha aumentado la necesidad de encontrar nuevas alternativas.

A pesar de las ventajas que conlleva su implementación, todavía no existen ejemplos en el mercado. En el 2004 Dow AgroSciences desarrolló una vacuna para la enfermedad de Newcastle a partir de células de plantas de tabaco, esta vacuna obtuvo la aprobación regulatoria del Centro de Biológicos Veterinarios del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (Santi, 2009).

Existen diversas vacunas vegetales que se han posicionado como candidatas en el tratamiento de enfermedades veterinarias, un ejemplo es la bronquitis infecciosa aviar que es una enfermedad respiratoria aguda y altamente contagiosa que puede afectar al riñón y al tracto reproductivo (Majó et al., 2021); en un estudio Zhou et al. (2004) examinó el potencial de expresar la proteína S1 proveniente del virus de la bronquitis infecciosa en papa. El estudio demostró que la papa tiene la capacidad de expresar la proteína S1 e inducir la generación de anticuerpos neutralizantes del virus, generando un 85% de protección a los pollos expuestos al virus.

Se han hecho diversos estudios para el desarrollo de una vacuna producida por plantas contra el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV). Ha sido posible expresar antígenos neutralizantes de la proteína en plantas como el tabaco transgénico, plantas de Arabidopsis, tubérculos de papa, y en semillas de maíz (Joensuu et al., 2008).

Se considera que los cultivos alimentarios utilizados habitualmente en la alimentación animal, como la alfalfa, el trébol blanco o los cereales, pueden ser buenos candidatos para la producción de vacunas, ya que deberían requerir un procesamiento limitado para mantener la integridad funcional del antígeno (Ling et al., 2010). En la tabla 2 se muestran ejemplos de ensayos inmunogénicos de administración oral en animales de granja de mayor tamaño, como el ganado vacuno o el porcino.

**Tabla 2. Eficacia de las vacunas veterinarias candidatas administradas por vía oral en bovinos y cerdos (Ling et al., 2010).**

Estudio (año)	Patógeno	Antígeno	Sistema de producción	Eficacia
Khandelwal et al. (2003)	Virus de la peste bovina	Hemaglutinina	Hojas de cacahuete	Virus inmunogénico y neutralizado en el ganado
Lamphear et al. (2002)	TGEV	TGEV-S	Semillas de maíz	Inmunogénico y protector en lechones
Joensuu et al. (2006)	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Adhesina fimbrial F4 FaeG.	Hojas de alfalfa	Inmunogénico y protector en cerdos
Shewen et al. (2009)	Neumonía ( <i>Mannheimia hemolítica</i> )	Leucotoxina	Alfalfa	Respuesta inmunitaria mejorada tras la exposición sólo en terneros

También se han realizado varios intentos de vacunas contra enfermedades virales en bovinos, entre ellas la del Virus de la fiebre aftosa desarrollada en quinoa (*Chenopodium quinoa*), *Nicotiana benthamiana*, *Stylosanthes guianensis*, *Nipponbare* (arroz Japónica), *Crotalaria juncea*, tomate y *Nicotiana tabacum*; contra el Rotavirus en *N. benthamiana*, tomate, *Chenopodium amaranticolor* y *Medicago sativa*; para el Virus del papiloma bovino y el Virus de la lengua azul en *N. benthamiana*; y contra el Virus de la diarrea viral bovina en *N. tabacum* y *M. sativa* (Ruiz et al., 2015).

## ¿Por qué son una opción viable para proteger a los animales de granja?

Las vacunas fabricadas en plantas presentan una diversidad de ventajas en comparación con las vacunas elaboradas en sistemas de producción convencionales como las células bacterianas y levaduras. Entre las ventajas, se pueden resaltar las siguientes:

Medicago Inc. informó que una vacuna se puede producir en plantas dentro de los 21 días posteriores a la identificación de la secuencia genética del virus en cuestión causante de una enfermedad, lo cual significa una ventaja frente a la producción de vacunas convencionales con virus atenuados que requiere al menos 6 meses (Shim et al., 2019). Otra ventaja es un menor costo de producción y procedimientos más sencillos para obtener proteínas en stock a granel: de 10 a 50 veces menor que los productos derivados de *Escherichia coli* y 140 veces menor en comparación con la producción de células de insecto basadas en baculovirus. Además, las plantas son más seguras que los sistemas convencionales porque las plantas no contienen patógenos animales ni humanos, en contraste con los sistemas de producción basados en células de mamíferos donde existe el riesgo de contaminación con virus y priones (Rosales-Mendoza et al., 2017).

Los sistemas vegetales son una plataforma de producción de vacunas respetuosa con el medio ambiente con bajos requerimientos energéticos y sin emisiones de gases de efecto invernadero, lo que reduce el costo de las vacunas (Su et al., 2021).

Con respecto a la generación de plantas como vacunas comestibles, este sistema permite disminuir la necesidad de costosas fermentaciones, purificaciones, almacenamiento en frío (son estables a temperatura ambiente), transporte y entrega estéril. Además, es un medio deseable de vacunación debido a la simplicidad y seguridad de la administración (Clarke et al., 2017).

Países y centros de investigación líderes en el desarrollando vacunas veterinarias a partir de plantas El análisis realizado por Frisio y Ventura (2021) revela que la actividad de innovación en este campo de investigación no se distribuye por igual en todo el mundo. Estados Unidos es el país líder (la Universidad del Estado de Ohio en Estados Unidos es la institución pública más fuertemente enfocada en vacunas veterinarias, y en el sector privado se destaca Advanced BioNutrition Corp.) seguido muy por debajo por la República de Corea y el área EPO (Estados miembros de la Organización Europea de Patentes), Gran Bretaña y Suiza son los países que más contribuyen a la actividad del área europea, posteriormente se ubican Japón y China.

## ¿Qué se ha hecho en México?

Las zoonosis parasitarias como la cisticercosis afectan gravemente la salud humana y son responsables de pérdidas económicas considerables en la cría de animales en los países en desarrollo y desarrollados (Fragoso et al., 2017).

La cisticercosis humana, se caracteriza por la presencia de larvas de *Taenia solium* en los tejidos humanos, ocurre cuando las personas ingieren los huevos del parásito de alimentos, bebidas o suelo contaminado por las heces de otra persona portadora de la tenia adulta. Por lo tanto, los humanos se convierten en huéspedes finales de la etapa larval del parásito y desarrollan cisticercosis de manera similar a los cerdos, los huéspedes intermedios naturales. En lugares donde tanto la disposición inadecuada de las heces humanas como la crianza deficiente son comunes, los cerdos tienen acceso a las heces humanas e ingieren huevos de *T. solium*. Los huevos maduran en oncosferas y metacestodos y se alojan en los músculos estriados y otros tejidos de los cerdos, el hués

ped intermediario natural; allí, los metacestodos evolucionan a larvas (cisticercos). Cuando los seres humanos ingieren carne de cerdo mal cocida infectada con cisticercos, las larvas se adhieren a la mucosa intestinal. Luego, el gusano adulto comienza a crecer, y el ciclo de vida se completa cuando la tenia adulta se elimina con las heces humanas (Torres, 2015).

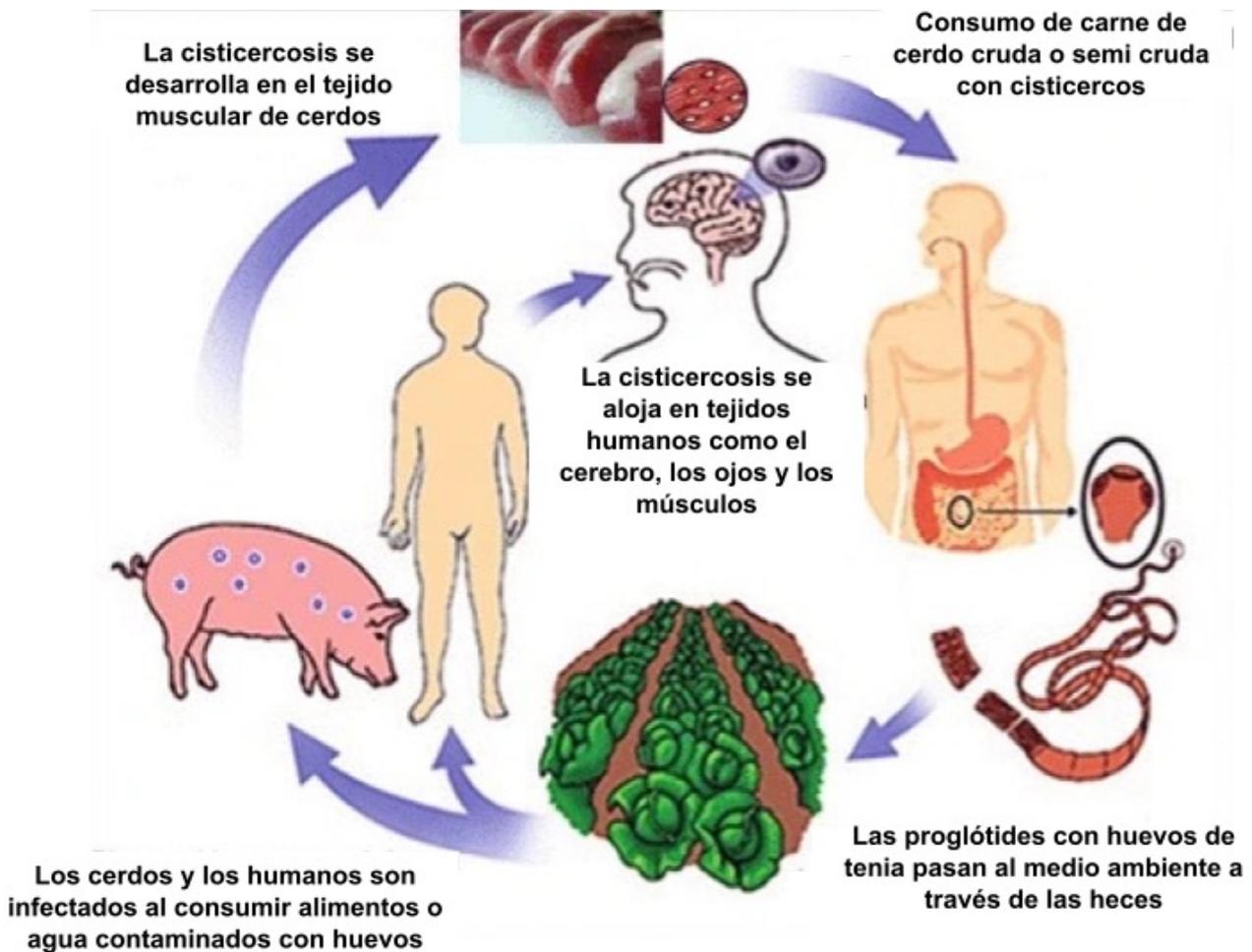
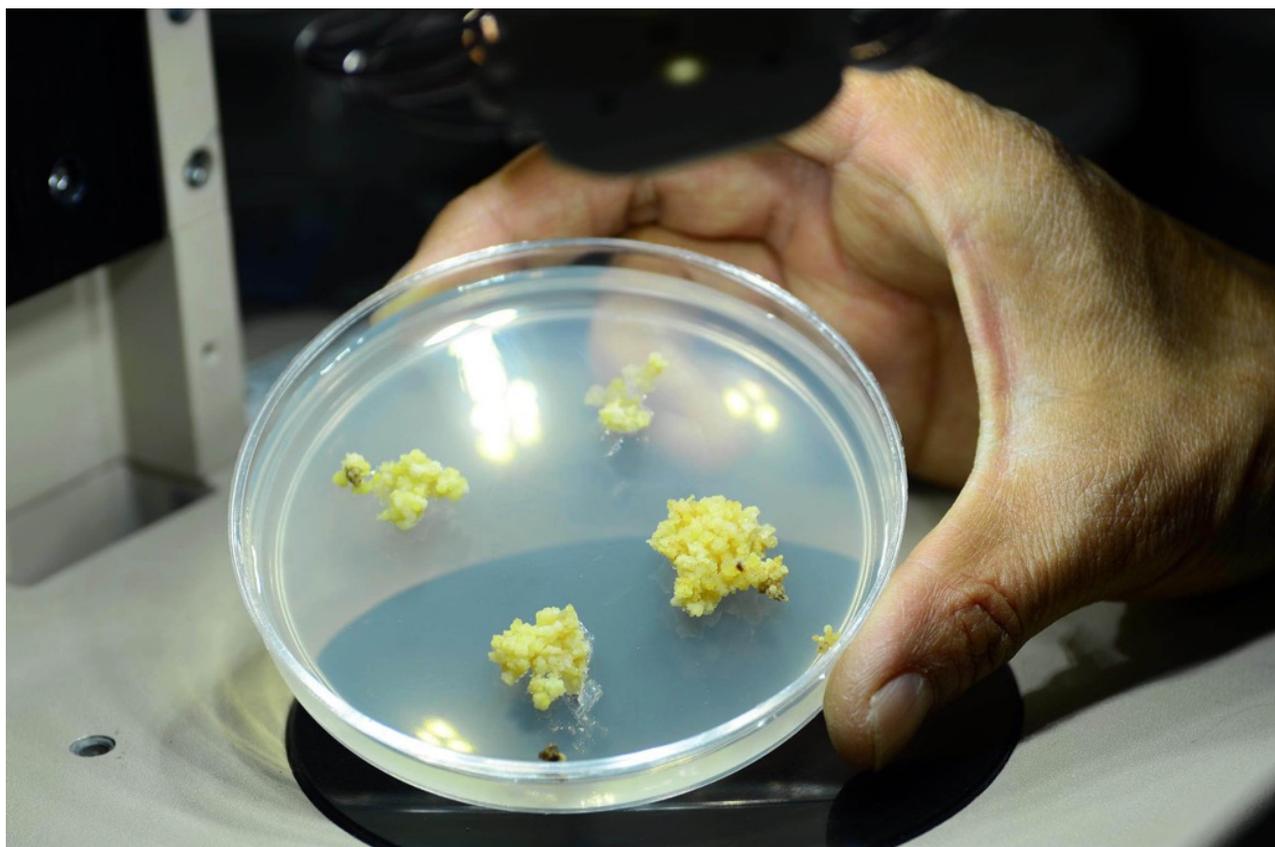


Figura 4. Ciclo de vida de *Taenia solium* (Torres, 2015).

Debido a que los cerdos son los huéspedes intermedios obligados para completar el ciclo de vida del parásito, es necesario desarrollar vacunas contra la cisticercosis porcina para frenar la transmisión humana. Una alternativa para prevenir la cisticercosis es la vacuna S3Pvac-papaya desarrollada a partir de la papaya (*Carica papaya* L. “Maradol Tabasco”) por Edda Sciutto, Gladis Fragoso, Marisela Hernández y su equipo de trabajo en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBm) de la UNAM, esta vacuna en vez de ser inyectada, es administrada vía oral.

La vacuna está compuesta por tres péptidos (KETc12, KETc1 y GK1 de 8, 12 y 18 aminoácidos, respectivamente) (Rassy et al., 2010), expresados en plantas transgénicas de papaya, los péptidos se introducen en callos embriogénicos de papaya por medio de biobalística (Fragoso et al., 2017). S3Pvac induce una protección significativa contra la cisticercosis en cerdos, tanto experimentalmente como en el campo donde la transmisión es frecuente. También induce altos niveles de protección contra la infección experimental por tenia en hamsters (Rassy et al., 2010).



**Figura 5.** Vacuna S3Pvac-papaya en callos embriogénicos de papaya. Fotografía tomada del Boletín UNAM-DGCS-406.

## Regulaciones gubernamentales

Las regulaciones para las vacunas de origen vegetal pueden ser complicadas debido a la complejidad de la tecnología que se utiliza para desarrollarlas, por lo tanto, los requisitos cambian constantemente para mantenerse al día con los avances tecnológicos.

Las regulaciones sobre plantas transgénicas en la Unión Europea, que son posiblemente las más restrictivas, utilizan un enfoque fuertemente precautorio basado en procesos. Una vez que se aprueba una planta transgénica, los Estados miembros pueden optar por que la planta no se cultive o utilice como alimento basando su decisión en “motivos legítimos” distintos de los riesgos para la salud o el medio ambiente, por ejemplo tradiciones culturales (MacDonald et al., 2015).

Por el contrario, el marco regulatorio para las plantas modificadas genéticamente (GM) en los EE. UU. se basa en el producto (MacDonald et al., 2015). En este país hay dos departamentos encargados de la regulación de plantas GM: el Departamento de Agricultura (USDA) es el responsable de monitorear la producción de plantas hospedantes, con el fin de evitar la contaminación alimentaria y brindar protección contra posibles escapes al medio ambiente; y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) que se encarga de regular el manejo de las plantas que se emplean como vehículos para la obtención de productos farmacéuticos. La FDA ha garantizado la seguridad en el uso de vacunas elaboradas a partir de plantas, siempre y cuando estén libres de impurezas, incluidos otros transgénicos y productos marcadores de resistencia (Takeyama et al., 2015).

Por otro lado, el sistema canadiense regula las plantas transgénicas como “plantas con rasgos nuevos”; una clasificación basada enteramente en la presencia de un rasgo recién expresado, independientemente del método de introducción. La regulación de las vacunas veterinarias producidas en plantas recae principalmente bajo la autoridad de la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos (CFIA). Dentro de la CFIA, las vacunas y sus insta

laciones de fabricación están reguladas por el Centro Canadiense de Productos Biológicos Veterinarios (CCVB), los alimentos por la División de Alimentos para Animales (AFD) y las plantas cultivadas en el campo con características novedosas por la Oficina de Bioseguridad de Plantas (PBO). Para la liberación de un producto, se requiere la aprobación de todas las partes reguladoras que estén involucradas en el uso previsto. Por ejemplo, si una planta produce una vacuna que se va a administrar al ganado por vía oral a través del alimento, y la planta se va a cultivar en el campo, entonces se debe consultar al CCVB, AFD y PBO. Incluso si una planta productora de vacunas no está destinada a ser utilizada como pienso o alimento, si su contraparte no modificada es una fuente de pienso o alimento, la evaluación requeriría consultar con la AFD (MacDonald et al., 2015).

## CONCLUSIÓN

Con el paso de los años ha aumentado el interés en las plantas para la generación de vacunas veterinarias. Los organismos vegetales poseen un gran gran potencial para la expresión de proteínas recombinantes, sin embargo aún son pocas las vacunas en ensayos clínicos. La comercialización de vacunas comestibles pueden servir como una mejor alternativa a las vacunas convencionales en un futuro próximo. Las plantas son una excelente alternativa como plataforma para generar vacunas capaces de proteger a animales de importancia económica de diversas enfermedades, sin embargo, para lograr que su implementación sea una realidad, además de los esfuerzos realizados por los investigadores para desarrollarlas, es necesario que se agilicen los procedimientos necesarios para permitir su aprobación y comercialización.

## AGRADECIMIENTO

Se agradece a la Dirección de Bibliotecas BUAP por haber brindado el acceso a diversas plataformas de divulgación científica con las cuales basamos nuestra información, a aquellos autores que han dedicado tiempo y esfuerzo a la investigación sobre este tema, y un especial agradecimiento al Dr. Enrique González Vergara por compartir con nosotros sus conocimientos sobre las técnicas y estrategias para una correcta investigación y redacción de artículos científicos, su asesoramiento hizo posible este trabajo.

### Conflicto de Interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- Aswathi, P.B., Bhanja, S.K., Yadav, A.S., Rekha, V., John, J.K., Gopinath, D., Sadanandan, G.V., Shinde, A., & Jacob A (2014). Plant based edible vaccines against poultry diseases: a review. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2(5), 305–311. <http://dx.doi.org/10.14737/journal.aavs/2014/2.5.305.311>
- Clarke, J. L., Paruch, L., Dobrica, M.-O., Caras, I., Tucureanu, C., Onu, A., Ciulean, S., Stavaru, C., Eerde, A., Wang, Y., Steen, H., Haugslie, S., Petrareanu, C., Lazar, C., Popescu, C.-I., Bock, R., Dubuisson, J., & Branza-Nichita, N. (2017). Lettuce-produced hepatitis C virus E1E2 heterodimer triggers immune responses in mice and antibody production after oral vaccination. *Plant Biotechnology Journal*, 15(12), 1611–1621. <https://doi.org/10.1111/pbi.12743>
- Fischer, R., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., & Twyman, R. M. (2004). Plant-based production of biopharmaceuticals. *Current Opinion in Plant Biology*, 7(2), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2004.01.007>
- Floss, D. M., Falkenburg, D., & Conrad, U. (2007). Production of vaccines and therapeutic antibodies for veterinary applications in transgenic plants: an overview. *Transgenic research*, 16(3), 315–332.
- Fragoso, G., Hernández, M., Cervantes-Torres, J., Ramírez-Aquino, R., Chapula, H., Villalobos, N., Segura-Velázquez, R., Figueroa, A., Flores, I., Jiménez, H., Adalid, L., Rosas, G., Galvez, L., Pezzat, E., Monreal-Escalante, E., Rosales-Mendoza, S., Vazquez, L. G., & Scitutto, E. (2017). Transgenic papaya: a useful platform for oral vaccines. *Planta*, 245(5), 1037–1048. <https://doi.org/10.1007/s00425-017-2658-z>
- Frisio, D. G., & Ventura, V. (2021). Global Innovation Trends for Plant-Based Vaccines Production: A Patent Analysis. *Plants*, 10(12), 2558. <https://doi.org/10.3390/plants10122558>
- Govea-Alonso, D. O., Rybicki, E., & Rosales-Mendoza, S. (2014). Plant-based vaccines as a global vaccination approach: current perspectives. *Genetically Engineered Plants as a Source of Vaccines Against Wide Spread Diseases*, 265–280.
- Joensuu, J. J., Niklander-Teeri, V., & Brandle, J. E. (2008). Transgenic plants for animal health: plant-made vaccine antigens for animal infectious disease control. *Phytochemistry Reviews*, 7(3), 553–577.
- Laughlin, R. C., Madera, R., Peres, Y., Berquist, B. R., Wang, L., Buist, S., Burakova, Y., Palle, S., Chung, C. J., Rasmussen, M. V., Martel, E., Brake, D. A., Neilan, J. G., Lawhon, S. D., Adams, L. G., Shi, J., & Marcel, S. (2018). Plant-made E2 glycoprotein single-dose vaccine protects pigs against classical swine fever. *Plant Biotechnology Journal*, 17(2), 410–420. <https://doi.org/10.1111/pbi.12986>
- Liew, P. S., & Hair-Bejo, M. (2015). Farming of Plant-Based Veterinary Vaccines and Their Applications for Disease Prevention in Animals. *Advances in Virology*, 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/936940>
- Ling, H.-Y., Pelosi, A., & Walmsley, A. M. (2010). Current status of plant-made vaccines for veterinary purposes. *Expert Review of Vaccines*, 9(8), 971–982. doi:10.1586/erv.10.87
- MacDonald, J., Doshi, K., Dussault, M., Hall, J. C., Holbrook, L., Jones, G., Kaldis, A., Klima, C. L., Macdonald,

## REFERENCIAS

- Rosales-Mendoza, S., Nieto-Gómez, R., & Angulo, C. (2017). A Perspective on the Development of Plant-Made Vaccines in the Fight against Ebola Virus. *Frontiers in Immunology*, 8. Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00252>
- Ruiz, V., Mozgovej, M. V., Dus Santos, M. J., & Wigdorovitz, A. (2015). Plant-produced viral bovine vaccines: what happened during the last 10 years? *Plant Biotechnology Journal*, 13(8), 1071–1077. <https://doi.org/10.1111/pbi.12440>
- Rybicki, E. (2018). History and Promise of Plant-Made Vaccines for Animals. *Prospects of Plant-Based Vaccines in Veterinary Medicine*, 1–22. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-90137-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-90137-4_1)
- Santi, L. (2009). Plant derived veterinary vaccines. *Veterinary Research Communications*, 33(S1), 61–66. <https://doi.org/10.1007/s11259-009-9246-z>
- Sander, V. A., Corigliano, M. G., & Clemente, M. (2019). Promising Plant-Derived Adjuvants in the Development of Coccidial Vaccines. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00020>
- Shim, B. S., Hong, K. J., Maharjan, P. M., & Choe, S. (2019). Plant factory: New resource for the productivity and diversity of human and veterinary vaccines. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 8(2), 136–139. <https://doi.org/10.7774/cevr.2019.8.2.136>
- Su, H., Yakovlev, I. A., van Eerde, A., Su, J., & Clarke, J. L. (2021). Plant-Produced Vaccines: Future Applications in Aquaculture. *Frontiers in Plant Science*, 12. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.718775>
- Takeyama, N., Kiyono, H., & Yuki, Y. (2015). Plant-based vaccines for animals and humans: recent advances in technology and clinical trials. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(5-6), 139–154. <https://doi.org/10.1177/2051013615613272>
- Torres, J. R. (2015). Cysticercosis Disease Burden in Latin America. *Neglected Tropical Diseases*, 225–232. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1422-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1422-3_12)
- Wirz, H., Sauer-Budge, A. F., Briggs, J., Sharpe, A., Shu, S., & Sharon, A. (2012). Automated Production of Plant-Based Vaccines and Pharmaceuticals. *Journal of Laboratory Automation*, 17(6), 449–457. <https://doi.org/10.1177/2211068212460037>
- Zahmanova, G., Takova, K., Valkova, R., Toneva, V., Minkov, I., Andonov, A., & Lukov, G. L. (2022). Plant-Derived Recombinant Vaccines against Zoonotic Viruses. *Life*, 12(2), 156. <https://doi.org/10.3390/life12020156>
- Zhou, J.-Y., Cheng, L.-Q., Zheng, X.-J., Wu, J.-X., Shang, S.-B., Wang, J.-Y., & Chen, J.-G. (2004). Generation of the transgenic potato expressing full-length spike protein of infectious bronchitis virus. *Journal of Biotechnology*, 111(2), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.03.012>