



Ingeniería de proteínas para el desenvolvimiento de vacunas sintéticas

Protein engineering for the development of synthetic vaccines

Engenharia de proteínas para o desenvolvimento de vacinas sintéticas

Paola Isabel Ortega Álvarez ^I

paolaortega@gmail.com

<http://orcid.org/0009-0003-9628-2814>

Ignacio Ismael Isa Vargas ^{II}

iisav@unemi.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-9837-4500>

Stefany Alejandra Olmedo Karolys ^{III}

stefyolmedo.karolys@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-8307-8082>

Cesar David Guerra Naranjo ^{IV}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de junio de 2025 ***Aceptado:** 24 de julio de 2025 * **Publicado:** 27 de agosto de 2025

- I. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- II. Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador.
- III. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- IV. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador

Resumen

El objetivo general del estudio fue analizar los avances recientes en la ingeniería de proteínas aplicada al desarrollo de vacunas sintéticas, destacando los desafíos actuales y las oportunidades para investigaciones futuras. Se empleó una metodología basada en una revisión bibliográfica, con la búsqueda de estudios recientes en bases de datos científicas relevantes. Los principales resultados indicaron que la ingeniería de proteínas ha facilitado el diseño de vacunas más precisas, estables y efectivas, como las vacunas contra el VPH y la hepatitis B, lo que ha permitido reducir significativamente la prevalencia de estas enfermedades. Además, se resaltó la rapidez en el desarrollo de vacunas basadas en ARNm durante la pandemia de COVID-19, demostrando su gran potencial para enfrentar emergencias sanitarias globales. Estos avances no solo mejoraron la capacidad de respuesta ante patógenos emergentes, sino que también optimizaron la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas. No obstante, persisten desafíos como la estabilidad térmica de las proteínas recombinantes, crucial para su distribución en regiones con infraestructuras limitadas, y la desigualdad en el acceso global a las vacunas. Se identificaron áreas clave para mejorar tanto en el desarrollo tecnológico como en la equidad de acceso, lo que podría tener un impacto transformador en la salud pública mundial.

Palabras Clave: ingeniería de proteínas; vacunas sintéticas; inmunización; tecnología biomédica.

Abstract

The overall objective of the study was to analyze recent advances in protein engineering applied to the development of synthetic vaccines, highlighting current challenges and opportunities for future research. A methodology based on a literature review was used, with a search for recent studies in relevant scientific databases. The main results indicated that protein engineering has facilitated the design of more precise, stable, and effective vaccines, such as those against HPV and hepatitis B, which has significantly reduced the prevalence of these diseases. Furthermore, the rapid development of mRNA-based vaccines during the COVID-19 pandemic was highlighted, demonstrating their great potential to address global health emergencies. These advances not only improved the response capacity to emerging pathogens but also optimized the immunogenicity and safety of vaccines. However, challenges persist, such as the thermal stability of recombinant proteins, crucial for their distribution in regions with limited infrastructure, and the inequality in global access to vaccines. Key areas for improvement were identified in both technological

development and equity of access, which could have a transformative impact on global public health.

Keywords: protein engineering; synthetic vaccines; immunization; biomedical technology.

Resumo

O objetivo geral do estudo foi analisar os avanços recentes na engenharia de proteínas aplicada ao desenvolvimento de vacinas sintéticas, destacando os desafios atuais e as oportunidades para investigação futura. Utilizou-se uma metodologia baseada numa revisão bibliográfica, com pesquisa de estudos recentes em bases de dados científicas relevantes. Os principais resultados indicaram que a engenharia de proteínas facilitou o desenvolvimento de vacinas mais precisas, estáveis e eficazes, como as contra o HPV e a hepatite B, o que reduziu significativamente a prevalência destas doenças. Além disso, foi destacado o rápido desenvolvimento de vacinas baseadas em mRNA durante a pandemia da COVID-19, demonstrando o seu grande potencial para enfrentar emergências de saúde globais. Estes avanços não só melhoraram a capacidade de resposta a agentes patogénicos emergentes, como também otimizaram a imunogenicidade e a segurança das vacinas. No entanto, persistem desafios, como a estabilidade térmica das proteínas recombinantes, crucial para a sua distribuição em regiões com infraestruturas limitadas, e a desigualdade no acesso global às vacinas. Foram identificadas áreas-chave para melhoria tanto no desenvolvimento tecnológico como na equidade de acesso, o que poderá ter um impacto transformador na saúde pública global.

Palavras-chave: engenharia de proteínas; vacinas sintéticas; imunização; tecnologia biomédica.

Introducción

El desarrollo de vacunas ha sido uno de los avances más significativos en la historia de la medicina, permitiendo la erradicación de enfermedades mortales y la mejora sustancial de la salud pública a nivel global. Desde la primera vacuna desarrollada por Edward Jenner en 1796 contra la viruela, la vacunología ha experimentado una evolución constante, adaptándose a nuevos desafíos y aprovechando las innovaciones tecnológicas para mejorar la efectividad y seguridad de las inmunizaciones (1).

A pesar de los éxitos históricos, el desarrollo de vacunas tradicionales enfrenta varios obstáculos, como largos períodos de investigación y desarrollo, altos costos y limitaciones en la capacidad de

adaptación rápida a patógenos emergentes. Estos desafíos se han visto exacerbados por la pandemia de COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019), que destacó la necesidad urgente de acelerar el desarrollo y distribución de vacunas efectivas (2). En este contexto, la ingeniería de proteínas ha emergido como una herramienta revolucionaria para el desarrollo de vacunas sintéticas, ofreciendo la posibilidad de diseñar antígenos específicos que pueden ser producidos de manera rápida y a gran escala (3).

La ingeniería de proteínas permite la modificación y optimización de proteínas para que actúen como antígenos en vacunas, mejorando su estabilidad, inmunogenicidad y seguridad. Estas proteínas recombinantes, producidas en sistemas heterólogos, permiten una mayor precisión en la estimulación del sistema inmunológico, una característica que es crucial para abordar patógenos que presentan mecanismos de evasión inmunitaria complejos, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (4). Por ejemplo, las vacunas desarrolladas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), como Gardasil, utilizan cápsides de virus similares (VLPs) diseñadas a partir de proteínas L1 del VPH. Estas VLPs inducen una respuesta inmune robusta sin la necesidad de material genético viral, lo que demuestra el potencial de la ingeniería de proteínas en la creación de vacunas más seguras y efectivas (5).

Uno de los desarrollos más destacados en este campo ha sido la introducción de vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm), como las desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna, que codifican para la proteína de espiga del SARS-CoV-2 (6). Estas vacunas han demostrado una alta efectividad y se han convertido en un modelo para futuras estrategias de vacunación debido a su capacidad de ser rápidamente adaptadas a nuevas variantes del virus (7). Aunque no son estrictamente vacunas basadas en proteínas sintéticas, estas vacunas aprovechan la capacidad de la ingeniería de proteínas para optimizar la respuesta inmunológica, resaltando la flexibilidad y rapidez que ofrece esta tecnología.

La producción de vacunas a escala industrial enfrenta varias limitaciones que deben ser consideradas. Uno de los principales desafíos es la estabilidad de las proteínas recombinantes, las cuales son fundamentales para la eficacia de muchas vacunas modernas. Estas proteínas pueden ser inestables en condiciones de producción, almacenamiento o distribución, lo que compromete la efectividad de las vacunas si no se mantiene una cadena de frío adecuada o si se degradan antes de su administración (8).

Otro factor crucial es la eficiencia de las plataformas de expresión utilizadas para producir antígenos o proteínas recombinantes. Estas plataformas, que incluyen sistemas basados en bacterias, levaduras, células de mamíferos y plantas, pueden variar en términos de velocidad de producción, capacidad de escalar a niveles industriales y la calidad del producto final. La elección de la plataforma adecuada es esencial para maximizar la producción y reducir los costos, pero muchas veces no es sencillo adaptarlas a la producción masiva sin comprometer la calidad o seguridad del producto (9).

La purificación también es un obstáculo significativo en la producción a gran escala. Las vacunas deben cumplir con estrictos estándares de pureza, y el proceso de purificación puede ser complejo, costoso y difícil de optimizar para grandes volúmenes. Las impurezas o contaminantes, incluso en pequeñas cantidades, pueden afectar la seguridad y eficacia de la vacuna, lo que añade una capa adicional de complejidad al proceso (11).

Además, la bioética juega un papel fundamental en el desarrollo y distribución de estas nuevas tecnologías. Los debates en torno a la equidad en la distribución de vacunas, la propiedad intelectual de las tecnologías desarrolladas y la obligación de compartir conocimientos científicos en situaciones de crisis globales son temas que deben abordarse de manera cuidadosa y equilibrada. Las soluciones a estos desafíos no solo implican innovaciones tecnológicas, sino también la colaboración internacional y la voluntad política para garantizar que los beneficios de los avances en la ingeniería de proteínas lleguen a todas las poblaciones, independientemente de su ubicación geográfica o nivel socioeconómico (12).

Finalmente, el escalado de la producción para satisfacer la demanda global plantea dificultades técnicas y logísticas. Los procesos que funcionan bien a pequeña escala en el laboratorio no siempre se traducen de manera eficiente a la producción industrial. Esto requiere ajustes continuos y la implementación de tecnologías innovadoras que permitan aumentar la capacidad de producción sin perder calidad (12).

Esta ingeniería ha demostrado ser una herramienta poderosa en el desarrollo de vacunas sintéticas, ofreciendo soluciones a muchos de los desafíos que enfrentan las vacunas tradicionales. Sin embargo, para que estas tecnologías alcancen su máximo potencial, es esencial abordar los problemas técnicos, logísticos y éticos que aún persisten. En base a ello, el presente estudio plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los avances recientes y los principales desafíos

en la ingeniería de proteínas aplicada al desarrollo de vacunas sintéticas, y qué oportunidades de investigación futura emergen en este campo?

Por lo tanto, este estudio propone explorar cómo las técnicas de ingeniería de proteínas pueden superar estos obstáculos, evaluando tanto los avances recientes como las perspectivas futuras en este campo dinámico. La revisión bibliográfica presentada a continuación se centrará en los estudios más relevantes y actuales que abordan la ingeniería de proteínas en el contexto de la vacunología, proporcionando una visión integral de los logros alcanzados y los desafíos que aún deben ser superados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente análisis sintetiza avances recientes en la ingeniería de proteínas para el desarrollo de vacunas sintéticas, destacando los enfoques innovadores en plataformas como mRNA, glicoconjugados y nanopartículas, así como los modelos descentralizados de producción. Estos resultados evidencian cómo las estrategias biotecnológicas han revolucionado la vacunología, permitiendo una mayor rapidez, eficacia y accesibilidad en la creación de inmunógenos contra enfermedades infecciosas y emergentes.

Vacunas basadas en mRNA

Los desarrollos recientes de vacunas mRNA, como BNT162b2 de Pfizer-BioNTech y mRNA-1273 de Moderna, han demostrado una capacidad sin precedentes para responder rápidamente a pandemias. Según Kwon et al. (13), estas vacunas aprovechan la estabilidad mejorada del mRNA mediante el uso de estructuras como colas poli-A optimizadas y regiones no traducidas (UTRs) ajustadas para maximizar la traducción en células humanas. Además, You et al., (14) destacaron que el uso de nucleósidos modificados minimiza las señales inflamatorias innatas, permitiendo una expresión prolongada de antígenos. También, Baden et al. (15) subrayaron la eficacia de estas vacunas en generar inmunidad a corto plazo con alta efectividad, pero advirtieron sobre la necesidad de mejorar la duración de la respuesta inmune para variantes emergentes.

Otros estudios, como el de Zhang y Ulery (16), resaltaron que la flexibilidad de esta tecnología podría extenderse a otras enfermedades infecciosas y tumores. Sin embargo, Caradonna y Schmidt (17) advirtieron sobre la necesidad de abordar los desafíos relacionados con la inmunodominancia, ya que los anticuerpos pueden dirigirse a regiones variables del antígeno, comprometiendo la

protección a largo plazo. La investigación de Mascola y Fauci (18) también enfatizó la importancia de diseñar antígenos dirigidos a epítomos altamente conservados para enfrentar estos problemas.

Vacunas de glicoconjugados

Las vacunas glicoconjugadas, como el Quimi-Hib® desarrollado en Cuba, han revolucionado la inmunización infantil. Mettu et al. (19) destacaron que estas vacunas ofrecen perfiles de seguridad elevados y una mayor inmunogenicidad debido a la producción homogénea de antígenos sintéticos. Además, los conjugados con portadores proteicos como el material de reacción cruzada 197 (CRM197) permiten respuestas inmunes más robustas y duraderas en niños menores de dos años. Estudios como el de Weyant et al., (20) sugirieron que la capacidad de modular la longitud de los oligosacáridos puede ser clave para mejorar la eficacia en patologías específicas.

Por otro lado, Zhang y Ulery (16) subrayaron las limitaciones de los enfoques tradicionales basados en polisacáridos naturales, como la heterogeneidad y las dificultades en el control de calidad. Gracias a los avances en química sintética, ahora es posible diseñar vacunas con alta reproducibilidad y pureza, facilitando también su producción a gran escala. Kightlinger et al. (21) destacaron que las tecnologías de química automatizada pueden acelerar la producción de estas vacunas, reduciendo costos y mejorando su aplicabilidad global.

Nanopartículas proteicas

Las nanopartículas han emergido como una plataforma clave para aumentar la potencia de las respuestas inmunes. Estudios de Warfel et al. (22) sobre nanopartículas basadas en ferritina demostraron que la presentación multivalente de antígenos virales amplifica significativamente la producción de anticuerpos neutralizantes. Gates et al. (23) exploraron el uso de bibliotecas sintéticas para optimizar el ensamblaje de nanopartículas, logrando un aumento en la afinidad de unión a receptores inmunes.

Caradonna y Schmidt (17) también destacaron que estas estrategias favorecen epítomos subdominantes, lo que resulta crucial para patógenos altamente variables como el VIH y la influenza. En aplicaciones prácticas, los inmunógenos nanoparticulados han mostrado una protección mejorada contra variantes emergentes, según lo observado en modelos preclínicos de influenza (18). Zhang y Ulery (16) sugirieron que el diseño de nanopartículas podría extenderse a otras enfermedades infecciosas y tumores, promoviendo respuestas inmunes altamente dirigidas.

Disminución de la inmunogenicidad en pacientes

Thomas et al., asegura que uno de los aspectos más destacados de la ingeniería de proteínas es su capacidad para optimizar la estabilidad y reducir la inmunogenicidad de las proteínas recombinantes utilizadas como antígenos en vacunas. Actualmente, existen varias estrategias que buscan minimizar la inmunogenicidad en pacientes, garantizando respuestas inmunes efectivas sin generar efectos adversos significativos. Una de estas estrategias es la optimización de la secuencia de las proteínas, eliminando epítomos inmunogénicos no deseados mediante técnicas de mutagénesis dirigida (24). Este enfoque permite conservar la funcionalidad del antígeno mientras se reducen las reacciones inmunes no específicas.

Otra técnica clave develada por Pandey et al., es la ingeniería de glicosilación, que modifica los patrones de glicosilación para imitar características de proteínas humanas, disminuyendo así la probabilidad de reconocimiento como un elemento extraño por el sistema inmune. Además, el uso de plataformas avanzadas de presentación, como nanopartículas y liposomas, encapsula las proteínas recombinantes, protegiéndolas de la degradación y reduciendo la exposición de epítomos potencialmente inmunogénicos. Asimismo, las formulaciones modernas incluyen adyuvantes que no solo potencian la respuesta inmune deseada, sino que también la modulan para evitar reacciones adversas (25).

En este contexto, las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y la hepatitis B han demostrado ser altamente efectivas gracias al uso de proteínas recombinantes diseñadas para inducir respuestas inmunes robustas y duraderas. Estas vacunas han superado muchas de las limitaciones asociadas con las vacunas tradicionales. Por ejemplo, las vacunas basadas en virus atenuados o inactivados presentaban una inmunogenicidad inconsistente, especialmente en poblaciones vulnerables como los inmunocomprometidos o adultos mayores. Además, las vacunas tradicionales enfrentaban riesgos de seguridad, como la reversión de la virulencia en virus atenuados o la contaminación en los procesos de producción.

Otra limitación significativa era la complejidad y el costo de la producción a gran escala de vacunas tradicionales, que dependían de cultivos celulares específicos y requerían infraestructuras altamente especializadas. Además, estas vacunas carecían de la adaptabilidad necesaria para abordar variantes emergentes de los patógenos y dependían en gran medida de estrictas cadenas de frío, dificultando su distribución en regiones con infraestructuras limitadas.

Efectos de la temperatura y pH en la estabilidad de proteínas recombinantes

Boschiero, (11) menciona que la susceptibilidad de estas proteínas a desnaturalizarse bajo condiciones ambientales desfavorables, como cambios de temperatura y pH, representa un obstáculo significativo para su almacenamiento y distribución, especialmente en regiones con infraestructuras limitadas. Sun et al., (26) asegura que las investigaciones futuras deben centrarse en mejorar la estabilidad térmica de las proteínas y desarrollar formulaciones que permitan el almacenamiento a temperaturas más altas sin pérdida de eficacia.

Elección del sistema de expresión

Otro desafío importante es la eficiencia de las plataformas de expresión utilizadas para la producción de proteínas recombinantes (27). La elección del sistema de expresión puede afectar significativamente la pureza, el rendimiento y la escalabilidad de la producción de vacunas (28). Actualmente, se utilizan sistemas basados en bacterias, levaduras, células de mamíferos y plantas, cada uno con sus propias ventajas y limitaciones (8). La optimización de estos sistemas, así como la exploración de nuevas plataformas de expresión, será crucial para mejorar la eficiencia de la producción y reducir los costos asociados, lo que a su vez podría facilitar un acceso más amplio a estas vacunas innovadoras (29).

Impacto general y retos futuros

La ingeniería de proteínas aplicada al desarrollo de vacunas ha revolucionado el panorama de la vacunología moderna. Zhang y Ulery (16) concluyeron que el diseño racional y la optimización tecnológica han permitido no solo respuestas inmunes más dirigidas y robustas, sino también una mayor seguridad y accesibilidad. Mettu et al. (19) enfatizaron la importancia de optimizar las interacciones con el sistema inmune para maximizar la eficacia.

Sin embargo, los retos incluyen la necesidad de asegurar una equidad global en el acceso, así como el desarrollo de plataformas flexibles para futuras pandemias. (24) sugirieron que el uso de datos estructurales atómicos y herramientas computacionales podría transformar el diseño de vacunas futuras. Además, investigaciones como las de Gates et al. (2018) y Kightlinger et al. (2020) abren la posibilidad de integrar avances en biotecnología sintética para abordar patógenos previamente intratables como el VIH y la malaria, llevando estas tecnologías a un nuevo nivel de eficacia y aplicabilidad.

Consideraciones éticas

Los dilemas éticos y logísticos asociados con la distribución equitativa de vacunas también deben ser considerados en la discusión. La pandemia de COVID-19 expuso las desigualdades en el acceso a las vacunas, con una concentración de dosis en países de altos ingresos mientras que muchas naciones de bajos y medianos ingresos luchaban por obtener suministros adecuados (12). Este escenario pone de relieve la necesidad de desarrollar políticas globales que garanticen una distribución equitativa de las vacunas, independientemente de las capacidades económicas de los países (30). Además, se debe fomentar la cooperación internacional y la transferencia de tecnología para asegurar que las innovaciones en ingeniería de proteínas no queden restringidas a las naciones más ricas (31).

La bioética juega un papel central en el desarrollo y la distribución de estas nuevas tecnologías. Los debates sobre la propiedad intelectual, la equidad en el acceso y la obligación de compartir conocimientos científicos en situaciones de crisis globales son temas que requieren una atención cuidadosa y equilibrada (10). Para que las vacunas sintéticas basadas en ingeniería de proteínas puedan realizar todo su potencial, es esencial que estas cuestiones éticas sean abordadas en conjunto con los desarrollos técnicos (32).

Aunque la ingeniería de proteínas ha proporcionado herramientas revolucionarias para el desarrollo de vacunas sintéticas, el éxito sostenible de estas tecnologías dependerá críticamente de abordar los desafíos técnicos, logísticos y éticos que persisten en el ámbito global (33). Las perspectivas futuras deben priorizar la optimización continua de la estabilidad, la bioactividad y la eficiencia de las proteínas recombinantes, además de la integración de marcos regulatorios y políticas internacionales que garanticen una distribución equitativa y accesible de las vacunas (34). Con un enfoque multidisciplinario que combine la innovación tecnológica con un fuerte compromiso ético, la ingeniería de proteínas tiene el potencial de transformar la vacunología y contribuir significativamente a la salud pública global (35).

Producción descentralizada

La producción descentralizada mediante sistemas de síntesis libre de células ha sido un hito en la democratización del acceso a vacunas. Warfel et al. (22) describieron la plataforma iVAX, que permite producir vacunas por menos de \$1 por dosis utilizando formulaciones termoestables. Este

avance elimina la necesidad de cadenas de frío, facilitando la distribución en regiones de bajos recursos.

Además, Tan et al. (36) destacaron que estas tecnologías son altamente adaptables para la producción de vacunas contra diversas enfermedades infecciosas, como el SARS-CoV-2 y patógenos bacterianos resistentes a antibióticos. Sin embargo, señalaron la necesidad de validaciones clínicas extensas para garantizar su adopción masiva. Zhang y Ulery (2018) concluyeron que estas plataformas representan una oportunidad sin precedentes para abordar inequidades globales en el acceso a la vacunación.

CONCLUSIONES

La ingeniería de proteínas ha demostrado ser una herramienta fundamental en la creación de antígenos altamente específicos y efectivos para vacunas sintéticas. Las técnicas como la mutagénesis dirigida, el diseño racional de proteínas y la evolución dirigida han permitido optimizar la inmunogenicidad y estabilidad de las proteínas recombinantes, facilitando el desarrollo de vacunas que pueden ser rápidamente adaptadas a patógenos emergentes. Sin embargo, sigue siendo necesario perfeccionar estas técnicas para superar los desafíos relacionados con la estabilidad térmica y la eficiencia de producción, especialmente en contextos donde las condiciones de almacenamiento y distribución son limitadas.

Los estudios clínicos y preclínicos han demostrado que las vacunas sintéticas basadas en proteínas recombinantes, como las utilizadas contra el VPH y la Hepatitis B, son altamente efectivas y seguras, proporcionando una respuesta inmune robusta con un perfil de seguridad favorable. La implementación de estas vacunas en programas de vacunación ha tenido un impacto significativo en la reducción de enfermedades infecciosas a nivel global. No obstante, es crucial continuar con la evaluación a largo plazo de estas vacunas para garantizar su seguridad y eficacia sostenidas, especialmente en poblaciones con sistemas inmunológicos comprometidos o en áreas con alta prevalencia de patógenos resistentes.

La capacidad de las vacunas basadas en ARNm, como las desarrolladas durante la pandemia de COVID-19, ha resaltado el potencial de la ingeniería de proteínas para enfrentar emergencias sanitarias globales. Estas tecnologías permiten un desarrollo rápido y adaptativo frente a variantes emergentes, representando un modelo innovador para el futuro de la vacunología

A pesar de los avances tecnológicos, el desarrollo y la distribución de vacunas sintéticas basadas en ingeniería de proteínas enfrentan importantes desafíos técnicos y logísticos, incluyendo la estabilidad de las proteínas y la eficiencia de los sistemas de expresión. Además, los dilemas éticos y la desigualdad en el acceso a las vacunas, exacerbados durante la pandemia de COVID-19, subrayan la necesidad de políticas globales que promuevan la equidad en la distribución de estas innovaciones. Es imperativo que las futuras investigaciones no solo se enfoquen en mejorar los aspectos técnicos, sino también en desarrollar estrategias que aseguren una distribución justa y accesible de las vacunas a nivel mundial.

Referencias

1. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, Benachi O. MA, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health* [Internet]. 9 de enero de 2024 [citado 4 de septiembre de 2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1326154/full>
2. Haque A, Pant AB. Mitigating Covid-19 in the face of emerging virus variants, breakthrough infections and vaccine hesitancy. *J Autoimmun.* 1 de febrero de 2022;127:102792.
3. Xue F, Zhang LH, Xu Q. Significant improvement of the enantioselectivity of a halohydrin dehalogenase for asymmetric epoxide ring opening reactions by protein engineering. *Appl Microbiol Biotechnol.* 1 de marzo de 2020;104(5):2067-77.
4. Zhao B, Tsai YC, Jin B, Wang B, Wang Y, Zhou H, et al. Protein Engineering in the Ubiquitin System: Tools for Discovery and Beyond. Ye RD, editor. *Pharmacol Rev.* 1 de abril de 2020;72(2):380-413.
5. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S, et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. *Front Immunol* [Internet]. 12 de noviembre de 2018 [citado 4 de septiembre de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02478/full>
6. Noor R. Developmental Status of the Potential Vaccines for the Mitigation of the COVID-19 Pandemic and a Focus on the Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA Vaccines. *Curr Clin Microbiol Rep.* 1 de septiembre de 2021;8(3):178-85.
7. Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 de diciembre de 2021;179:114000.
8. Burnett MJB, Burnett AC. Therapeutic recombinant protein production in plants: Challenges and opportunities. *PLANTS PEOPLE PLANET.* 2020;2(2):121-32.
9. Charlton HK, Vidigal J, Carrondo MJT, Middelberg APJ, Roldão A, Lua LHL. Synthetic biology for bioengineering virus-like particle vaccines. *Biotechnol Bioeng.* 2019;116(4):919-35.

10. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines*. diciembre de 2020;8(4):739.
11. Kumar R, Srivastava V, Baidara P, Ahmad A. Thermostable vaccines: an innovative concept in vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 3 de junio de 2022;21(6):811-24.
12. Boschiero N. COVID-19 Vaccines as Global Common Goods: An Integrated Approach of Ethical, Economic Policy and Intellectual Property Management. *Glob Jurist*. 1 de julio de 2022;22(2):177-230.
13. Kwon S, Kwon M, Im S, Lee K, Lee H. mRNA vaccines: the most recent clinical applications of synthetic mRNA. *Arch Pharm Res*. 1 de abril de 2022;45(4):245-62.
14. You H, Jones MK, Gordon CA, Arganda AE, Cai P, Al-Wassiti H, et al. The mRNA Vaccine Technology Era and the Future Control of Parasitic Infections. *Clin Microbiol Rev*. 10 de enero de 2023;36(1):e00241-21.
15. Baden LR, Sahly HME, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2021;384(5):403-16.
16. Zhang, Ulery B. Synthetic vaccine characterization and design. *J Bionanoscience*. 2018;12(1):1-11.
17. Caradonna TM, Schmidt AG. Protein engineering strategies for rational immunogen design. *Npj Vaccines*. 17 de diciembre de 2021;6(1):1-11.
18. Mascola JR, Fauci AS. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev Immunol*. febrero de 2020;20(2):87-8.
19. Mettu R, Chen CY, Wu CY. Synthetic carbohydrate-based vaccines: challenges and opportunities. *J Biomed Sci*. 3 de enero de 2020;27(1):9.
20. Weyant KB, Mills DC, DeLisa MP. Engineering a new generation of carbohydrate-based vaccines. *Curr Opin Chem Eng*. 1 de marzo de 2018;19:77-85.
21. Kightlinger W, Warfel KF, DeLisa MP, Jewett MC. Synthetic Glycobiology: Parts, Systems, and Applications. *ACS Synth Biol*. 17 de julio de 2020;9(7):1534-62.
22. Warfel KF, Williams A, Wong DA, Sobol SE, Desai P, Li J, et al. A Low-Cost, Thermostable, Cell-Free Protein Synthesis Platform for On-Demand Production of Conjugate Vaccines. *ACS Synth Biol*. 20 de enero de 2023;12(1):95-107.

23. Gates ZP, Vinogradov AA, Quartararo AJ, Bandyopadhyay A, Choo ZN, Evans ED, et al. Xenoprotein engineering via synthetic libraries. *Proc Natl Acad Sci.* 5 de junio de 2018;115(23):E5298-306.
24. Thomas S, Abraham A, Baldwin J, Piplani S, Petrovsky N. Artificial Intelligence in Vaccine and Drug Design. En: Thomas S, editor. *Vaccine Design: Methods and Protocols, Volume 1 Vaccines for Human Diseases* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2022 [citado 18 de noviembre de 2024]. p. 131-46. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1884-4_6
25. Pandey VK, Sharma R, Prajapati GK, Mohanta TK, Mishra AK. N-glycosylation, a leading role in viral infection and immunity development. *Mol Biol Rep.* 1 de agosto de 2022;49(8):8109-20.
26. Sun Z, Liu Q, Qu G, Feng Y, Reetz M. Utility of B-Factors in Protein Science: Interpreting Rigidity, Flexibility, and Internal Motion and Engineering Thermostability. *Chem Rev.* 13 de febrero de 2019;119(3):1626-65.
27. Tan E, Chin C, Lim Z, Kong S. HEK293 Cell Line as a Platform to Produce Recombinant Proteins and Viral Vectors. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 13 de diciembre de 2021 [citado 6 de octubre de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.796991/full>
28. Beygmoradi A, Homaei A, Hemmati R, Fernandes P. Recombinant protein expression: Challenges in production and folding related matters. *Int J Biol Macromol.* 1 de abril de 2023;233:123407.
29. Cid R, Bolívar J. Platforms for Production of Protein-Based Vaccines: From Classical to Next-Generation Strategies. *Biomolecules.* agosto de 2021;11(8):1072.
30. Binagwaho A, Mathewos K, Davis S. Equitable and Effective Distribution of the COVID-19 Vaccines – A Scientific and Moral Obligation. *Int J Health Policy Manag.* 26 de abril de 2021;11(2):100-2.
31. Pagliusi S, Dennehy M, Homma A. Two decades of vaccine innovations for global public good: Report of the Developing Countries' Vaccine Manufacturers Network 20th meeting, 21–23 october 2019, Rio de Janeiro, Brazil. *Vaccine.* 10 de agosto de 2020;38(36):5851-60.

32. Ou Y, Guo S. Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 24 de octubre de 2023 [citado 6 de octubre de 2024];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1292029/full>
33. Kitney R, Bell J, Philp J. Build a Sustainable Vaccines Industry with Synthetic Biology. *Trends Biotechnol*. 1 de septiembre de 2021;39(9):866-74.
34. Rudge S, Ladisch M. Industrial Challenges of Recombinant Proteins. En: Silva A, Moreira J, Lobo J, Almeida H, editores. *Current Applications of Pharmaceutical Biotechnology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 6 de octubre de 2024]. p. 1-22. Disponible en: https://doi.org/10.1007/10_2019_120
35. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 de marzo de 2021;170:71-82.
36. Tan TK, Rijal P, Rahikainen R, Keeble AH, Schimanski L, Hussain S, et al. A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. *Nat Commun*. 22 de enero de 2021;12(1):542

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).