

Beneficios de las vacunas con baculovirus para la producción animal^φ

Yatzin Estrada-Tapia^{1*}, Efrén Estrada-Paqui¹,
Rogelio Alejandro Alonso-Morales²

Introducción

El desarrollo de la biotecnología ha impulsado la industria química-farmacéutica donde algunos virus juegan un papel al ser aprovechados como una herramienta en la biología molecular (Campos-Flores *et al.* 2023). Los virus son muy pequeños (0.02 a 1 μm) y necesitan de células para reproducirse, por lo que introducen su material genético y obligan a la célula huésped a expresar las proteínas virales para su replicación (Harrison *et al.* 1999).

Los virus son clasificados con base en su arquitectura morfológica, como (a) envueltos – con una membrana celular proveniente de las células huésped o (b) desnudos – carentes de membrana celular y formados por una cápside icosaédrica (Schieferecke *et al.* 2025). Se clasifican también por el tipo de ácido nucleico, como ADN, ARN, doble cadena o cadena sencilla, considerando sus estrategias de expresión genética (Peña y Faúndes 2019).

En las últimas décadas, se han elaborado vacunas con vectores virales y éstas se han convertido en uno de los sectores emergentes más importantes a nivel mundial y con gran impacto en sanidad pública y veterinaria (Grose *et al.* 2021). Los virus relevantes en biotecnología son los baculovirus implementados como sistemas de expresión génica desde

^φ1Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-Universidad Autónoma de Guerrero, ²Departamento de genética molecular de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autor de correspondencia: estradatapiayatzin@gmail.com

DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.6676>



hace más de treinta años por su capacidad de expresar altos niveles de proteínas recombinantes. Los baculovirus son virus de ADN de doble cadena que infectan insectos y se pueden replicar *in vitro* en líneas de células de insectos y también *in vivo* en larvas de insectos (Blissard y Theilmann 2018). El objetivo de este trabajo es describir los avances del uso de baculovirus en vacunas para animales domésticos.

Características

Los baculovirus son un grupo de virus con forma de bastón y envueltos, con ADN circular de doble cadena como material genético, que varía entre aproximadamente 80 y 180 kilopares de bases (kbp) (Fig. 1) (Mansouri y Berger 2018). Son capaces de infectar a más de 600 especies de insectos, destacando lepidópteros e Hymenoptera (*Lymantria dispar*, *Phthorimaea operculella* y *Cydia pomonella*) (Erlandson 2008). El baculovirus se subdivide en cuatro géneros: *Alfabaculovirus*, *Betabaculovirus*, *Deltabaculovirus* y *Gammabaculovirus*. Dentro de estos se encuentra *Autographa californica* (AcMNPV) que es conocido como el virus de la nucleopoliedrosis (Lu *et al.* 2012). Este baculovirus se ha empleado extensamente como vector de expresión de proteínas recombinantes, como vector vacunal y en terapia genética (Ono *et al.* 2018).

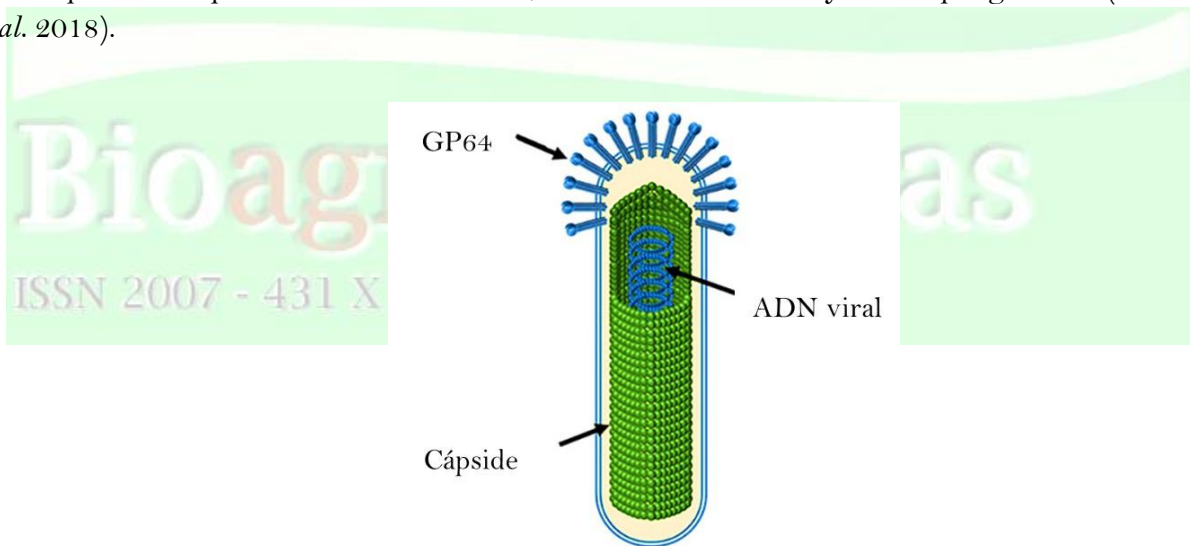


Figura 1. Estructura del baculovirus que muestra una envoltura viral externa donde se anclan la proteína de superficie GP64 y la cápside que encierra el ADN como material genético (Imagen modificada de Tsai *et al.* 2020).

“Los baculovirus son un grupo de virus con forma de bastón y envueltos, con ADN circular de doble cadena como material genético, que varía entre aproximadamente 80 y 180 kilopares de bases.”

Ventajas del sistema de vectores de expresión de baculovirus

Los baculovirus (BEVs) son vectores importantes de expresión de proteínas recombinantes. La producción de estas proteínas es fundamental en la biotecnología moderna, ya que éstas pueden ser enzimas, factores de crecimiento, hormonas, antígenos, etc. (López-Ferber *et al.* 2025). El uso de las proteínas recombinantes ha cambiado la forma como vivimos en la industria, la medicina y la producción de alimentos, por lo tanto, muchas empresas en biotecnología basan su plan de negocios en su producción y comercialización (Campos-Flores *et al.* 2023).

Las proteínas recombinantes se obtienen mediante la clonación del gen que las codifica a partir de cualquier organismo y su inserción en vehículos de expresión genética que pueden ser plásmidos o virus (Schaly *et al.* 2021). Estos vehículos contienen los elementos genéticos que permiten la transcripción de estos genes en sistemas celulares como bacterias o células animales. Los BEVs se han modificado para la expresión efectiva en células de insecto de proteínas recombinantes (Hong *et al.* 2023).

Un factor importante para el uso de BEVs como herramienta en la producción de proteínas recombinantes ha sido el desarrollado de estrategias para la obtención eficiente y rápida de recombinantes, como el sistema Bac-to-Bac (Fig. 2) (Stolt-Bergner *et al.* 2018; Yuan *et al.* 2025).

“Los baculovirus (BEVs) son vectores importantes de expresión de proteínas recombinantes.”

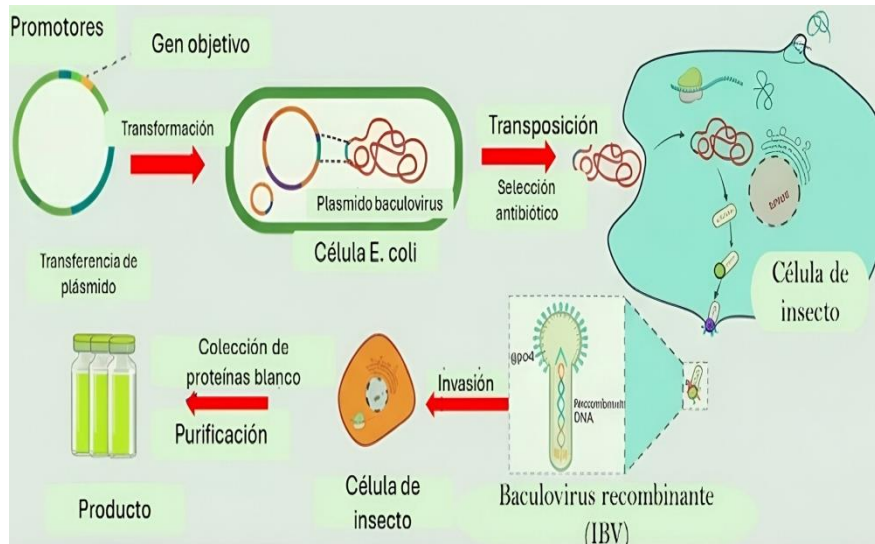


Figura 2. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de producción de sistemas de vectores de expresión de baculovirus (BEVs) utilizando la tecnología avanzada Bac-to-Bac (Imagen modificada de Yuan *et al.* 2025).

Los BEVs tienen propiedades intrínsecas que los posicionan como vectores de expresión genética importantes, como su alta capacidad de acomodar diversos segmentos genéticos con la posibilidad de la expresión simultánea de múltiples genes complejos (Tsai *et al.* 2020). Una propiedad notable es su capacidad de transducción de diferentes células de mamíferos, es decir infectar estas células, pero sin poder replicarse o expresarse genéticamente. Sin embargo, la incorporación de promotores adecuados permite expresar eficientemente proteínas recombinantes tanto en células de insecto como células de mamíferos, llevando a ser empleados en terapia genética y en plataformas vacunales (Fig. 3) (Kost *et al.* 2005; Mansouri y Berger 2018).

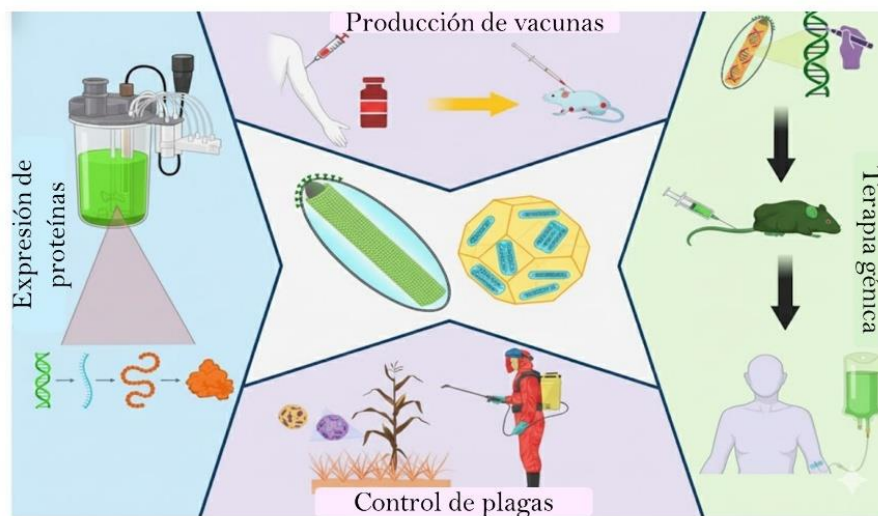


Figura 3. Representación esquemática de las principales aplicaciones de las tecnologías basadas en BEVs (Imagen modificada de Pidre *et al.* 2022).

El uso de este vector tiene la ventaja de expresar las proteínas recombinantes y conservar en gran medida sus propiedades nativas. La preparación de los baculovirus recombinantes puede ser obtenida de forma muy rápida en unas pocas semanas y cultivados a bajo costo debido a que los medios de cultivo utilizados en las células de insectos no requieren suero fetal de bovino, comúnmente usado en células de mamífero. En este sentido, pueden crecer a altas densidades en suspensión en biorreactores, obteniéndose altos niveles de producción. Otra de las ventajas de los BEVs es su alta bioseguridad al solo infectar células de insectos (Pidre *et al.* 2022; Hong *et al.* 2023).

Antecedentes del uso de BEVs como vector de expresión en vacunas

Los BEVs pueden usarse como plataformas vacunales en varios sentidos. Pueden emplearse en la producción en células de insecto antígenos recombinantes (AgRs) que tengan propiedades immuno-protectoras, los cuales pueden purificarse y emplearse para inmunizar individuos – estos AgRs se conocen como vacunas subunitarias, debido a que no todas las proteínas que constituyen un patógeno son antígenos (inducen una respuesta inmune) y no todos estos llevan a una respuesta de protección ante una infección (Abe y Matsuura 2010; Hong *et al.* 2023).

Actualmente, se conoce que una sola o unas pocas proteínas antigénicas, en diversos patógenos, son suficientes para inducir una respuesta de protección (Fragoso-Saavedra *et al.* 2022). Por ejemplo, la hemaglutinina de los virus de influenza, o del distemper canino, la glicoproteína de superficie del virus de la rabia o la proteína S de los coronavirus como el SARS-COV2 o el de la diarrea epidémica porcina (Fujita *et al.* 2020; Cho *et al.* 2021; Fragoso-Saavedra *et al.* 2022).

La producción de los AgRs immuno-protectores en células de insecto, mediada por BEVs, puede dirigirse a expresarse dentro de las células o exportarse al exterior (López-Ferber *et al.* 2025). Es posible diseñar la expresión de los AgRs para que se coloquen en la superficie de BEVs (Baculovirus display). Esto puede lograrse fusionando el gen del antígeno a una proteína de superficie de BEVs, como la GP64 (Mansouri y Berger 2018). Otra estrategia consiste en expresar como AgRs las mismas proteínas de superficie del patógeno (comúnmente virus) que se van a ubicar en la membrana del baculovirus. De esta forma se puede emplear al baculovirus, que despliega en su superficie AgRs immuno-protectores, como un vector de inmunización oral o intranasal, simulando las vías naturales de infección (Stolt-Bergner *et al.* 2018). Aún más, los BEVs estimulan respuestas inmunes innatas, actuando como un adyuvante de la respuesta inmune.

La expresión de antígenos en la superficie de BEVs es una estrategia que evita las dificultades de la purificación de los AgRs para su administración como vacunas subunitarias (Kost *et al.* 2005). Un factor importante es que los BEVs pueden penetrar a una amplia diversidad de células (transducción) de mamíferos, aves y peces, pero son incapaces de replicarse y expresarse (Abe y Matsuura 2010). Sin embargo, la incorporación de promotores para células de mamíferos, como el del citomegalovirus (CMV), permite la expresión en las células de mamífero de genes presentes en BEVs. Estos son conocidos como vectores BacMam

(Possee *et al.* 2020). La expresión de AgRs transducidos por BEVs en las células del individuo incorpora los antígenos o sus epítopos al complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y tipo II, los cuales son presentados a las células inmunes induciendo respuestas tanto celulares como humorales (Blissard y Theilmann 2018; Ono *et al.* 2018).

El sistema de vectores de expresión de BEVs se ha convertido en una plataforma consolidada de fabricación para la producción de vacunas virales en medicina humana y veterinaria (Schaly *et al.* 2021; Campos-Flores *et al.* 2023). Se han reportado BEVs recombinantes, como vacunas comerciales para COVID19-S, que han proporcionado resistencia contra la infección viral (Fujita *et al.* 2020; Cho *et al.* 2021). También, hay vacunas que se encuentran en el mercado para su uso humano para la influenza estacional y papilomavirus (Cervarix®, Provence® Glybera® y Flublok®) (Aida *et al.* 2021) y vacunas para uso veterinario para el circovirus porcino tipo 2 y la fiebre porcina clásica (Porcilis® Pesti, BAYOVAC CSF E2®, Circumvent® PCV, Ingelvac CircoFLEX® y Porcilis® PCV) (Sułek y Szuster-Ciesielska 2025).

Conclusiones

El empleo de BEVs, como vectores de expresión de proteínas recombinantes y vehículos de inmunización, es un recurso relevante que puede permitir la producción rápida de vacunas no solo para enfermedades endémicas sino de virus emergentes, como el virus de influenza, o coronavirus (como el SARS o el PED). Esto requiere una infraestructura mínima sin necesidad del manejo y producción de virus peligrosos y de procesos complicados para la purificación de proteínas. Este proceso puede redundar en inmunógenos actualizados de patógenos circulares localmente y mejorar los niveles de bioseguridad en salud pública y producción animal.

Referencias

- Abe T y Matsuura Y. 2010. Host Innate Immune Responses Induced by Baculovirus in Mammals. *Current Gene Therapy* 10(3):226–231. <https://doi.org/10.2174/156652310791321279>.
- Aida V, Pliasis VC, Neasham PJ, North JF, McWhorter KL, Glover SR y Kyriakis CS. 2021. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. *Frontiers in Veterinary Science* 8:1–20. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.654289>.
- Blissard GW y Theilmann DA. 2018. Baculovirus Entry and Egress from Insect Cells. *Annual Reviews of Virology* 5:113–139. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043356>.
- Campos-Flores JR, Hernández-Trejo A y Orbe Y C. 2023. La importancia de labiotecnología en las ciencias de la salud: una revisión. *XIKUA Boletín Científico de La Escuela Superior de Tlahuelilpan* 11(21): 4–8. <https://doi.org/10.29057/xikua.v11i21.9923>.

- Cho H, Jang Y, Ki-Hoon P, Choi H, Nowakowska A, Lee H, Kim M, Kang M, Kim JH, Shin HY, Oh YK y Kim JB. 2021. Human endogenous retrovirus-enveloped baculoviral DNA vaccines against MERS-CoV and SARS-CoV2. *Npj Vaccines* 6(36).
<https://doi.org/10.1038/s41541-021-00303-w>.
- Erlandson M. 2008. Insect Pest Control by Viruses. *Academic Press*, 3:125–133.
<https://doi.org/10.1016/B978-012374410-4.00432-5>.
- Fragoso-Saavedra M, Ramírez-Estudillo C, Peláez-González DL, Ramos-Flores JO, Torres-Franco G, Núñez-Muñoz L, Marcelino-Pérez G, Segura-Covarrubias MG, Gonzáles-Gonzáles R, Ruiz-Medrano R, Xoonostle-Cázares B, Gayosso-Vázquez A, Reyes-Maya S, Ramírez-Adoney V, Alonso-Morales RA y Vega-López MA. 2022. Combined subcutaneous-intranasal immunization with epitope-based antigens elicits binding and neutralizing antibody responses in serum and mucosae against PRRSV-2 and SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology* 13:848054.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848054>.
- Fujita R, Hino M, Ebihara T, Nagasato T, Masuda A, Lee JM, Frujii T, Mon H, Kakino K, Nagai R, Tanaka M, Tonooka Y, Moriyama T y Kusakabe T. 2020. Efficient production of recombinant SARS-CoV-2 spike protein using the baculovirus-silkworm system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 529(2):257–262.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.020>.
- Grose C, Putman Z y Esposito D. 2021. A review of alternative promoters for optimal recombinant protein expression in baculovirus-infected insect cells. *Protein Expression and Purification* 186:105924
<https://doi.org/10.1016/j.pep.2021.105924>.
- Harrison BD, Wilson TMA y Bos L. 1999. Trabajo de Beijerinck sobre el virus del mosaico del tabaco: contexto histórico y legado. *Philosophical Transactions of the Royal Society-London B Biological Sciences* 354(1383): 675–685.
<https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0420>.
- Hong Q, Liu J, Wei Y y Wei X. 2023. Application of Baculovirus Expression Vector System (BEVS) in Vaccine Development. *Vaccines* 11(7):
<https://doi.org/10.3390/vaccines11071218>.
- Kost TA, Condreay JP y Jarvis DL. 2005. Baculovirus as versatile vectors for protein expression in insect and mammalian cells. *Nature Biotechnology* 23(5):567–575.
<https://doi.org/10.1038/nbt1095>.
- López-Ferber M, Caballero P y Williams T. 2025. Baculovirus Genetic Diversity and Population Structure. *Viruses* 17(2).
<https://doi.org/10.3390/v17020142>.
- Lu HY, Chen YH, y Liu HJ. 2012. Baculovirus as a vaccine vector. *Bioengineered* 3(5):271–274.
<https://doi.org/10.4161/bioe.20679>.
- Mansouri M y Berger P. 2018. Baculovirus for gene delivery to mammalian cells: Past, present and future. *Plasmid* 98: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.05.002>.
- Ono C, Okamoto T, Abe T y Matsuura Y. 2018. Baculovirus as a tool for gene delivery and gene therapy. *Viruses* 10(9):1–12.
<https://doi.org/10.3390/v10090510>.
- Peña C, y Faúndes GN. 2019. Introducción a la Virología I. *Boletín Micológico* 33(2):10.
<https://doi.org/10.22370/bolmicol.2018.33.2.1387>.

- Pidre ML, Arrías PN, Amorós LC y Romanowski V. 2022. The Magic Staff: A Comprehensive Overview of Baculovirus-Based Technologies Applied to Human and Animal Health. *Viruses* 15(1): 1–23.
<https://doi.org/10.3390/v15010080>.
- Possee RD, Chambers AC, Graves LP, Aksular M y King LA. 2020. Recent developments in the use of baculovirus expression vectors. *Current Issues in Molecular Biology* 34:215–230. <https://doi.org/10.21775/CIMB.034.215>.
- Schaly S, Ghebretatios M y Prakash S. 2021. Baculoviruses in gene therapy and personalized medicine. *Biologics: Targets and Therapy* 15:115–132.
<https://doi.org/10.2147/BTT.S292692>.
- Schieferecke AJ, Kuxhausen N y Schaffer DV. 2025. The Application of DNA Viruses to Biotechnology. *Viruses* 17(3).
<https://doi.org/10.3390/v17030414>.
- Stolt-Bergner P, Benda C, Bergbrede T, Besir H, Celie PHN, Chang C, Drechsel D, Fischer A, Geerlof A, Giabbai B, Van den Heuvel J, Huber G, Knecht W, Lehner A, Lemaitre R, Nordén K, Pardee G, Racke I, Remans K, Sander A, Scholz J, Stadnik M, Storici P, Weinbruch D, Zaror I, Lua LHL y Suppmann S. 2018. Baculovirus-driven protein expression in insect cells: A benchmarking study. *Journal of Structural Biology* 203(2):71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.03.004>.
- Sulek M y Szuster-Ciesielska A. 2025. The Bioengineering of Insect Cell Lines for Biotherapeutics and Vaccine Production: An Updated Review. *Vaccines* 13(6).
<https://doi.org/10.3390/vaccines13060556>.
- Tsai CH, Wei SC, Lo HR y Chao YC. 2020. Baculovirus as versatile vectors for protein display and biotechnological applications. *Current Issues in Molecular Biology* 34: 231–255.
<https://doi.org/10.21775/CIMB.034.231>
- Yuan J, Chen J, Zhao Q, Xu J, Li X, Zhang Y, Li H, Chen X, Zhao L, Zhang X, Li H y Chen K. 2025. Advancements in the application and research of baculovirus vector vaccines for respiratory diseases in human. *Frontiers in Microbiology* 16:1558482.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1558482>.

Estrada-Tapia Y, Estrada-Paqui E, Alonso-Morales RA. 2026. Beneficios de las vacunas con baculovirus para la producción animal. *Bioagrociencias* 19 (1): 33-40.
DOI: <http://doi.org/10.56369/BAC.6676>