

Sección: Hot Science

De orugas a vacunas: cómo se producen vacunas con células de insecto y baculovirus

From caterpillars to vaccines: how vaccines are produced using insect cells and baculoviruses

Francisca Villanueva-Flores^{1*}

Igor Garcia-Atutxa²

¹Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional, Boulevard de la Tecnología, 1036 Z-1, P 2/2, 62790 Atlacholoaya, Morelos, México.

²Universidad Católica de Murcia (UCAM), Av. de los Jerónimos, 135, 30107, Murcia, España.

*Autor para la correspondencia: fvillanuevaf@ipn.mx

RESUMEN

¿Te imaginas que un pequeño gusano pueda ayudarnos a fabricar vacunas? Esto ya es una realidad gracias al sistema células de insecto-baculovirus, que permite producir proteínas recombinantes empleadas en vacunas actuales. En productos como la vacuna antigripal recombinante Flublok®, este sistema evita el uso de huevos embrionados y permite obtener antígenos mediante biotecnología. Además, tecnologías basadas en células de insecto ya se han utilizado en vacunas aprobadas contra la influenza, el VPH y la COVID-19, y se exploran para producir otras proteínas de interés biomédico.

Palabras clave: Células de insecto, baculovirus, vacunas, proteína recombinante.

SUMMARY

Can you imagine a small caterpillar helping us produce vaccines? This is now a reality thanks to the insect cell-baculovirus system, which can produce proteins used in current vaccines. In products such as the recombinant influenza vaccine Flublok®, this system avoids the use of embryonated eggs and enables antigen production through recombinant biotechnology. Insect cell-based technologies have also been used in approved vaccines against influenza, HPV, and COVID-19, and they are being explored to produce other proteins of biomedical interest.

Keywords: Insect cells, baculovirus, vaccines, recombinant protein.

Introducción

Imagina un mundo en el que una pequeña oruga pudiera producir nuestras vacunas y medicamentos. ¿Te parece ciencia ficción? Aunque suene así, hoy es una realidad gracias a un aliado microscópico llamado baculovirus, un virus que infecta de manera natural a ciertos insectos y que puede usarse como herramienta biotecnológica (Figura 1). Este sistema ha permitido convertir las células de insecto en una plataforma útil para la producción de proteínas recombinantes con aplicaciones biomédicas [1, 2]. Para entender cómo esta idea pasó de parecer ciencia ficción a convertirse en una herramienta real de la biotecnología, vale la pena regresar al momento en que comenzó a estudiarse este sistema. Esto se logró con el uso de herramientas de biología molecular, como la clonación de restos de ADN conservado en colmillos y cráneo del lobo terrible, la edición del genoma del lobo gris y su inclusión en óvulos para generar una especie sustituta (en inglés, proxy species) de mayor tamaño, una fuerte mandíbula y pelaje blanco espeso. Políticos y hasta académicos han expresado la gran utilidad que esto representaría

para la conservación y des-extinción de especies. Pero ¿se trata realmente de una des-extinción?

De accidentes científicos a diminutas fábricas de proteínas

La historia comienza en la década de 1980, cuando dos científicos de la Universidad de Texas, Max D. Summers y Gale Smith, investigaban cómo los baculovirus infectaban a los insectos. Al trabajar con células de insecto, descubrieron de manera inesperada que, al modificar estos virus, era posible introducir nuevos genes en las células y lograr que produjeran grandes cantidades de proteínas recombinantes. Estas son proteínas obtenidas al introducir en la célula un gen diseñado o seleccionado en el laboratorio [1].

El proceso puede resumirse así: primero, el baculovirus modificado se introduce en un cultivo de células de insecto y entra en la célula hasta llegar al núcleo. Después, aprovecha la maquinaria celular para copiar su material genético y, más adelante, producir nuevas partículas virales.

En la etapa denominada “muy tardía”, las células infectadas comienzan a producir

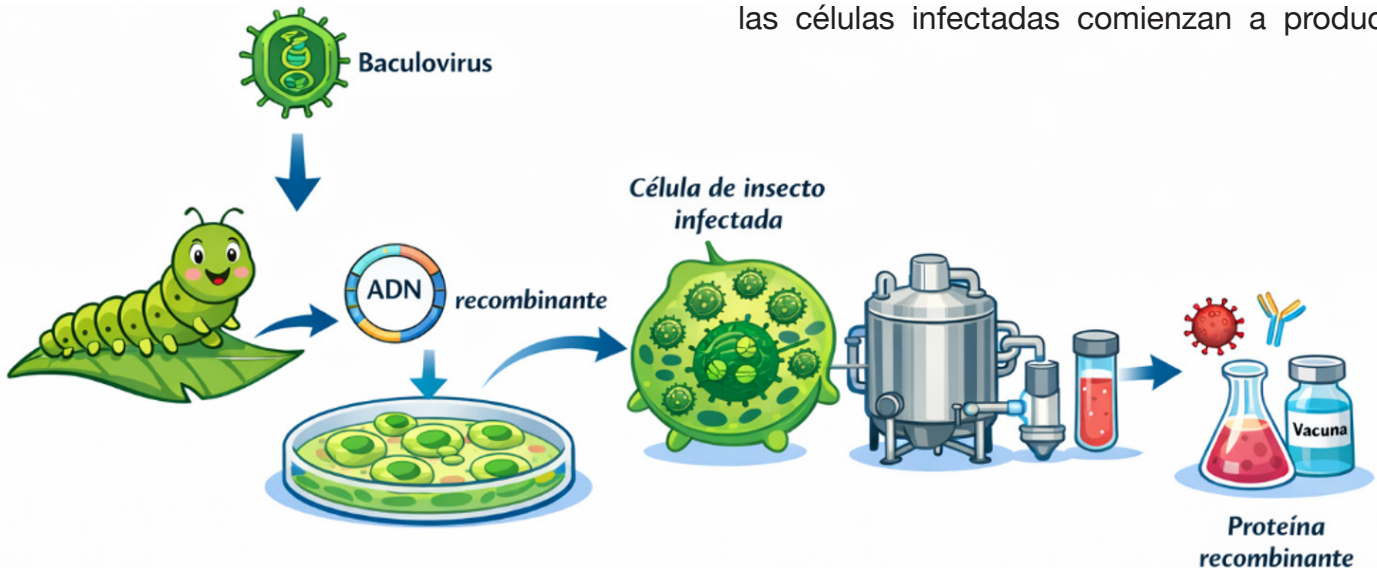


Figura 1. Caricatura del proceso de producción de vacunas mediante el sistema baculovirus-insecto. Figura elaborada con Chat GTP 5.4.

grandes cantidades de la proteína recombinante deseada. Esa proteína puede utilizarse, por ejemplo, como antígeno vacunal, es decir, como componente de una vacuna que desencadena una respuesta inmunitaria frente a un patógeno, o como otra molécula de interés médico. Después, se recolecta y se purifica para su uso en medicina. Así, lo que comenzó como un hallazgo inesperado terminó por transformar la manera en que producimos medicamentos y vacunas [1, 2]. La Figura 2 resume este proceso.

Entre las especies de insectos estudiadas,

el gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*, Sf), una plaga agrícola conocida por alimentarse del maíz y otros cultivos ocupó un lugar destacado, ya que de él se aislaron las líneas celulares Sf9 y Sf21. Estas células se reproducen con facilidad en el laboratorio y toleran bien las condiciones de cultivo y la infección por baculovirus, lo que las hace especialmente útiles para la producción de proteínas recombinantes. En cierto sentido, funcionan como pequeñas biofábricas vivas: reciben instrucciones genéticas precisas y producen proteínas de manera eficiente [2].

Vamos a ver por qué estas células resul-

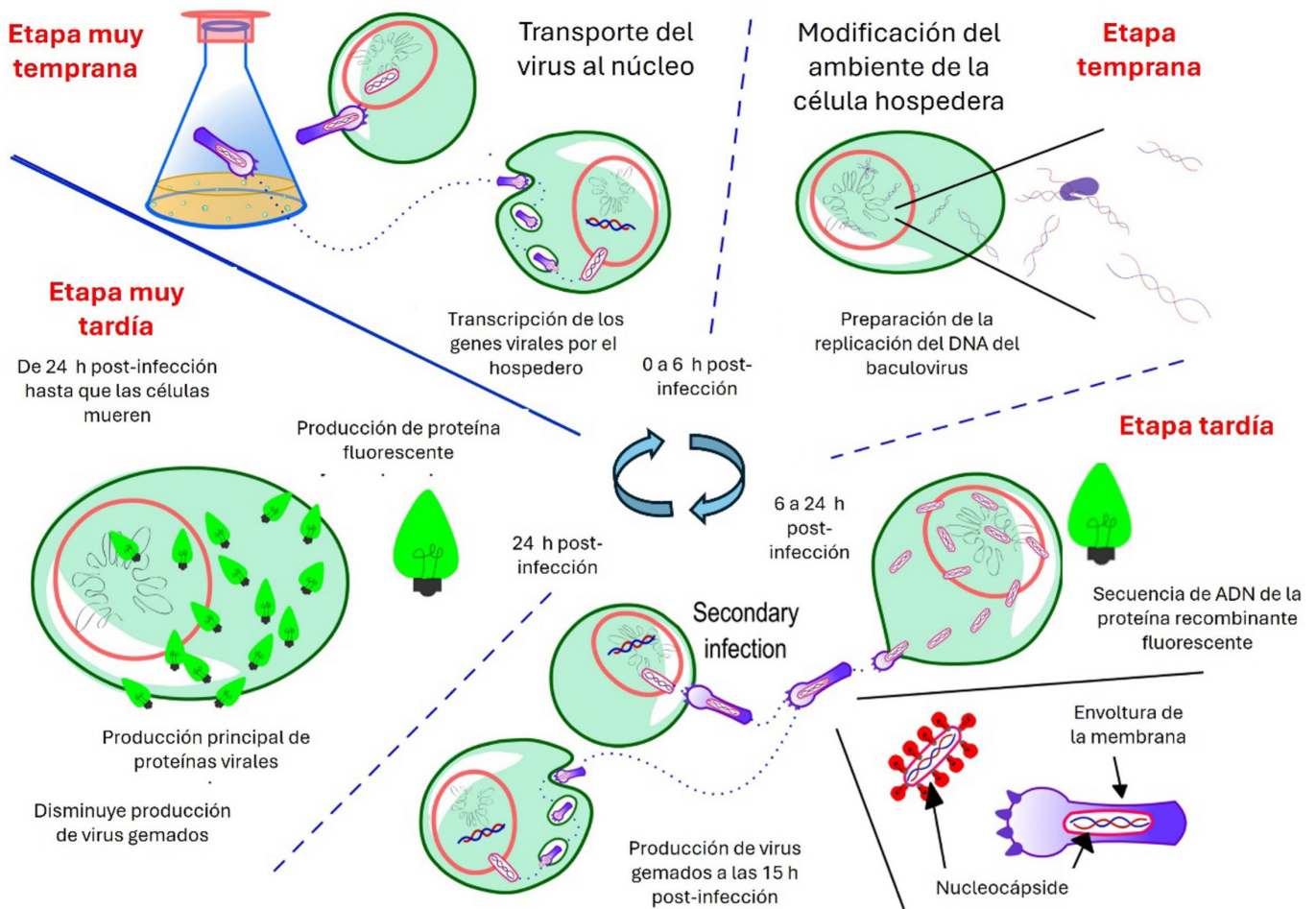


Figura 2. Esquema simplificado del proceso mediante el cual los baculovirus modificados infectan células de insecto para producir proteínas recombinantes. En la etapa muy temprana, el virus entra en las células y se dirige al núcleo. En la etapa temprana (0 a 6 horas post-infección), el virus reorganiza algunas funciones de la célula para favorecer la copia de su material genético. Durante la etapa tardía (6 a 24 horas post-infección), comienza la producción de nuevos virus gemados que infectarán otras células. Finalmente, en la etapa muy tardía (desde las 24 horas post-infección hasta la muerte celular), la célula produce grandes cantidades de la proteína recombinante deseada, que puede emplearse en medicina, por ejemplo, como antígeno vacunal. Adaptado de [1].



Figura 3. Caricatura del proceso de producción de vacunas en huevos embrionados. La imagen muestra las etapas principales: inoculación del virus en huevos fertilizados, incubación para la multiplicación viral y obtención del antígeno final utilizado en la formulación de vacunas. Figura elaborada con Chat GTP 5.4.

taron tan valiosas; conviene compararlas con uno de los métodos tradicionales de fabricación de vacunas: los huevos embrionados. Durante décadas, muchas vacunas se han producido en este sistema, aunque este método no está exento de limitaciones. Además de requerir grandes cantidades de huevos y tiempos de producción prolongados, algunos virus pueden adaptarse a ese entorno, lo que, en ciertos casos, puede afectar la eficacia final de la vacuna [2, 3]. La Figura 3 muestra de forma esquemática este proceso.

De huevos a células de insecto: una evolución en la producción de vacunas

Para visualizar cómo pasamos de los métodos tradicionales a plataformas más modernas, conviene comparar la producción de vacunas en huevos embrionados con la basada en el sistema células de insecto-baculovirus.

Esta comparación es útil porque la producción de huevos ha sido, durante décadas, uno de los métodos más utilizados, pero presenta limitaciones de tiempo, de escalado y de dependencia de ese insumo biológico.

Las proteínas recombinantes producidas en células de insecto pueden utilizarse como antígenos vacunales, es decir, como componentes de una vacuna que desencadenan una respuesta inmunitaria específica frente a un patógeno. Sin embargo, para formar parte de una vacuna, cada formulación debe demostrar su seguridad y eficacia primero en estudios preclínicos, que son pruebas iniciales realizadas en el laboratorio y, en algunos casos, en modelos animales para evaluar si el candidato vacunal es seguro y si puede generar una respuesta inmunitaria, y después en ensayos clínicos, que son estudios realizados en personas para confirmar su seguridad, determinar la dosis adecuada y comprobar si realmente protege frente a la enfermedad.

Entre los ejemplos mejor documentados

de esta plataforma se encuentran vacunas recombinantes contra la influenza, como Flublok®; vacunas frente al VPH, como Cervarix®; y vacunas contra la COVID-19 basadas en proteínas recombinantes, como Nuvaxovid®/Novavax [2, 3]. Uno de los casos más representativos es Flublok®, una vacuna antigripal elaborada a partir de hemaglutinina recombinante, es decir, una proteína del virus de la influenza producida en el laboratorio que puede inducir una respuesta inmunitaria protectora. A diferencia del sistema en huevos embrionados, este método no depende de ese insumo y permite obtener el antígeno mediante una estrategia recombinante [3]. Estas diferen-

cias generales entre ambos sistemas se resumen en la Figura 4.

Flublok®: Un caso de éxito impulsado por la colaboración México-EE.UU.

Uno de los casos más representativos de esta plataforma es Flublok®, una vacuna antigripal elaborada a partir de hemaglutinina recombinante producida mediante el sistema células de insecto-baculovirus. Su desarrollo mostró que esta tecnología podía aplicarse de manera práctica en la fabricación de vacunas y no solo en el ámbito experimental.

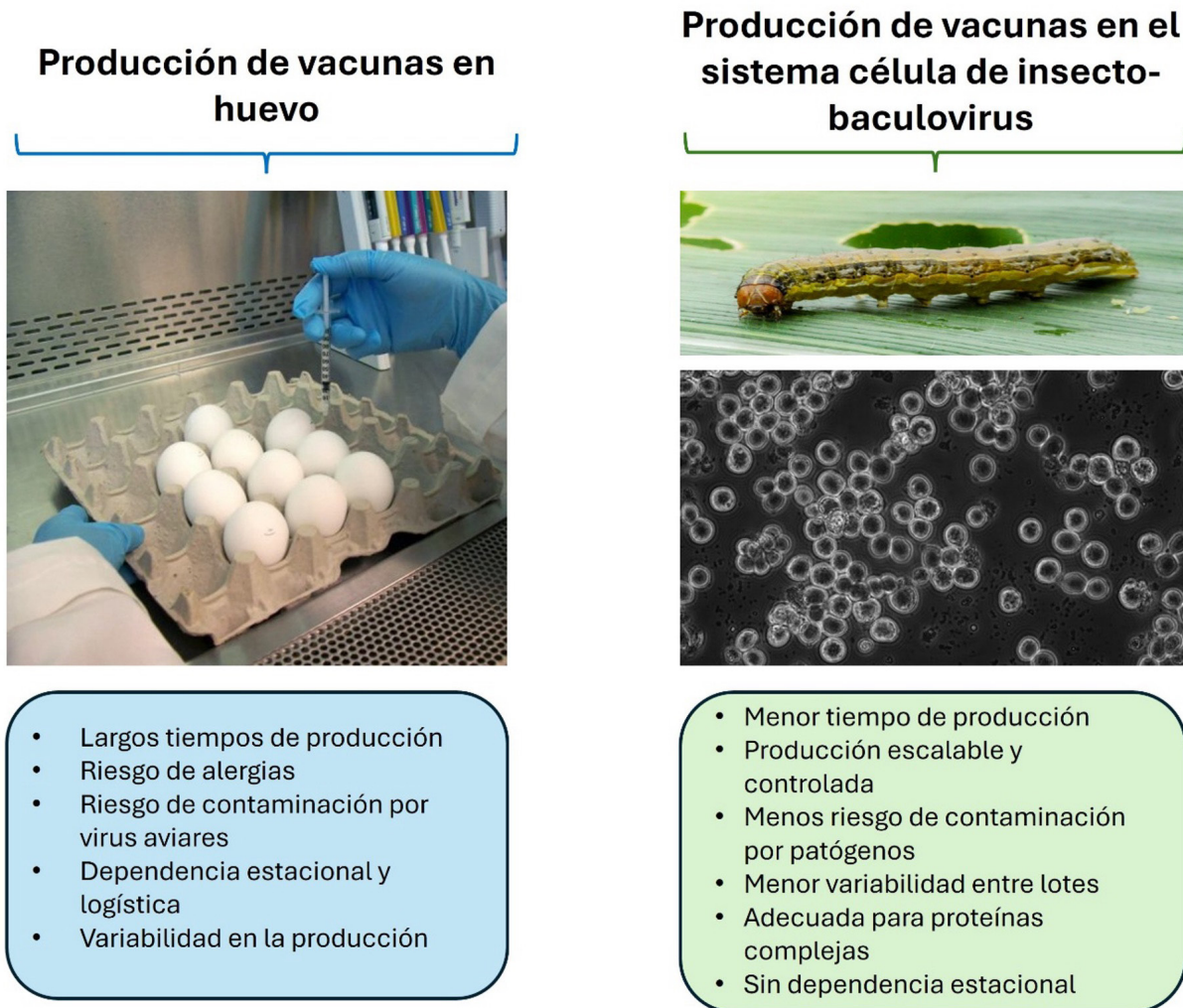


Figura 4. Comparación esquemática entre la producción tradicional de vacunas en huevos embrionados y la producción basada en el sistema células de insecto-baculovirus.

En México, este avance también abrió oportunidades de colaboración científica y regulatoria. En ese contexto, la Dra. Laura A. Palomares Aguilera, investigadora del Instituto de Biotecnología de la UNAM, desempeñó un papel relevante en el estudio de las proteínas empleadas en este tipo de vacunas, así como en el fortalecimiento de las capacidades analíticas y de control de calidad en el país. En colaboración con la empresa estadounidense Protein Sciences Corporation, su grupo aportó experiencia tecnológica, métodos analíticos para la evaluación de estas proteínas e impulsó la adopción de herramientas de control de calidad en instituciones como la COFEPRIS, la autoridad encargada de evaluar y autorizar productos para la salud en México [4, 5].

Más allá de las vacunas: otras proteínas exitosas

El sistema baculovirus-células de insecto no solo ha revolucionado la fabricación de vacunas, sino que también se ha convertido en una herramienta valiosa para obtener proteínas terapéuticas y diagnósticas, es decir, moléculas que pueden usarse para tratar enfermedades o para ayudar a detectarlas. Además del ámbito vacunal, esta plataforma puede emplearse para producir otras proteínas de interés biomédico, como hormonas humanas. Un ejemplo es la hormona del crecimiento, utilizada en niñas y niños con trastornos del crecimiento para favorecer un desarrollo adecuado.

Esta tecnología también ha resultado útil para generar enzimas terapéuticas, entre ellas el activador tisular del plasminógeno (tPA), una proteína que acelera las reacciones químicas en el organismo. En este caso, el tPA ayuda a disolver los coágulos sanguíneos. Por ello, tiene aplicaciones médicas bien conocidas en ciertas emergencias cardiovasculares y cerebrovasculares, en las que favorece el restablecimiento de la circulación.

Asimismo, esta plataforma ha sido explorada para la producción de anticuerpos monoclonales, proteínas diseñadas para unirse de manera muy específica a una molécula diana, como una proteína presente en células cancerosas o un componente implicado en enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en este tipo de productos, el grado de desarrollo tecnológico y la validación clínica pueden variar según la molécula, debido a retos adicionales de producción y de caracterización.

Otro de sus aportes importantes es la obtención de proteínas diagnósticas, o reactivos recombinantes, utilizadas en pruebas que permiten detectar de manera temprana enfermedades infecciosas y crónicas. Estas herramientas han contribuido a que muchos métodos diagnósticos sean hoy más rápidos y confiables, lo que favorece una atención médica más oportuna.

En conjunto, la variedad de proteínas que pueden obtenerse mediante esta tecnología muestra que sus aplicaciones van mucho más allá del ámbito vacunal. Desde el punto de vista sanitario, esto amplía las posibilidades de disponer de nuevas herramientas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades. En el caso de México, también abre oportunidades para fortalecer las capacidades científicas y tecnológicas en biomedicina.

Perspectivas

Precisamente porque esta plataforma ya ha demostrado diversas aplicaciones, hoy resulta pertinente preguntarse hacia dónde podría avanzar en los próximos años. Tras consolidarse como una herramienta útil para la producción de antígenos recombinantes, el sistema células de insecto-baculovirus empieza a explorarse con mayor amplitud en otras áreas biomédicas. Su versatilidad abre nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos frente a enfermedades complejas, como el

cáncer y los trastornos autoinmunes.

Para aprovechar al máximo el potencial de estas biofábricas vivientes, será fundamental fortalecer la colaboración entre la academia, la industria y las autoridades regulatorias. Solo mediante este trabajo conjunto será posible impulsar terapias avanzadas que sean no solo más eficaces y seguras, sino también más accesibles para la población.

En el caso de México, fortalecer la capacidad nacional para producir vacunas y otros productos biotecnológicos representa una prioridad estratégica, especialmente ante crisis sanitarias como las pandemias. La experiencia de la COVID-19 dejó claro que contar con capacidades tecnológicas propias permite responder con mayor rapidez a las emergencias de salud pública y disminuir la dependencia del exterior.

Avanzar hacia esta soberanía biotecnológica daría al país un mayor control sobre el abasto, la calidad y el costo de estos productos esenciales, además de favorecer un acceso más equitativo a la salud. Al mismo tiempo, impulsaría la creación de empleos especializados y el desarrollo científico, tecnológico y económico, con el potencial de posicionar a México como referente regional en biomedicina y biotecnología.

Conclusiones

El sistema de células de insecto–baculovirus se ha utilizado para la producción de antígenos recombinantes y vacunas. Su aplicación en productos ya aprobados muestra que puede ser una opción útil para desarrollar estrategias biomédicas orientadas a la prevención de enfermedades infecciosas.

Asimismo, su capacidad para generar diversas proteínas recombinantes amplía sus posibilidades de uso biotecnológico. Por ello, esta tecnología también se estudia en el desa-

rollo de productos con posibles aplicaciones terapéuticas y diagnósticas frente a enfermedades complejas, como el cáncer y los trastornos autoinmunes.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con el apoyo financiero del Instituto Politécnico Nacional, a través de los proyectos SIP20254781 y MULTI-2026-0029-M3, así como del proyecto CBF-2025-I-1532, otorgado en el marco de la Convocatoria de Ciencia Básica y de Frontera 2025 de la SECIHTI.

Referencias

- [1] Paz-Cortés, E., Pastor, A. R., Salinas-Marín, R., Ramírez, O. T., & Palomares, L. A. (2025). Molecular characterization of the effects of heat shock on the infection cycle progression and productivity of the baculovirus expression vector system. *PLoS one*, 20(4), e0320917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320917>
- [2] Cox, M. M. J. (2012). Recombinant protein vaccines produced in insect cells. *Vaccine*, 30(10), 1759-1766. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.016>
- [3] Felberbaum, R. S. (2015). The baculovirus expression vector system: A commercial manufacturing platform for viral vaccines and gene therapy vectors. *Biotechnology Journal*, 10(5), 702-714. <https://doi.org/10.1002/biot.201400438>
- [4] Palomares, L. A., Estrada-Mondaca, S., & Ramírez, O. T. (2004). Production of recombinant proteins: challenges and solutions. In R. I. Freshney & G. N. Stacey (Eds.), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications* (6th ed., pp. 669-692). Wiley.
- [5] Treanor JJ, Schiff GM, Hayden FG, Brady RC, Hay CM, Meyer AL, Holden-Wiltse J, Liang H, Gilbert A, Cox MMJ. (2007). Safety and immunogenicity of a baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297(14):1577–1582. <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1577>