

Vacunas diminutas: Nanovacunas

Tiny vaccines: Nanovaccines



Recursos Naturales y Sociedad, 2024. Vol. 10 (1): 143-155.
<https://doi.org/10.18846/renaysoc.2024.10.10.01.0012>

Carlos Angulo^a y Hassian León^a

^aGrupo de Inmunología y Vacunología. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. (CIBNOR), Instituto Politécnico Nacional 195, Playa Palo de Santa Rita Sur, La Paz, B.C.S. 23096, México.

*Autor de correspondencia: Dr. Carlos Angulo (eangulo@cibnor.mx)

Resumen

¿Qué es una vacuna? Un líquido que contiene un patógeno muerto, debilitado o partes de él que se aplica para protegernos de una enfermedad. Entonces, ¿qué es una nanovacuna? Es una vacuna que usa una nanopartícula para transportarla dentro del cuerpo. Pero claro, una duda sería ¿qué es una nanopartícula? Es una sustancia, cosa o material de tamaño mil veces más pequeño que este punto: “·”. ¿Ya se usan nanovacunas en humanos? Si, por ejemplo, hay nanovacunas contra COVID-19 que nos están aplicando. Las respuestas a estas preguntas, y otras más interesantes, serán explicadas en este texto de forma sencilla y amena para su fácil comprensión por niños, jóvenes y adultos. Los esfuerzos que ha realizado el CIBNOR en este sentido también se explican y se ponen en perspectiva.

Palabras clave: Protección de enfermedades; salud; nanotecnología.

Abstract

What is a vaccine? A liquid containing a dead, weakened pathogen or parts of it that is applied to protect us from a disease. So, what is a nanovaccine? It is a vaccine that uses a nanoparticle to transport it inside the body. But of course, a question would be: what a nanoparticle is? It is a substance, thing, or material a thousand times smaller than this point: “·”. Are nanovaccines already used in humans? Yes, for example, there are nanovaccines against COVID-19 that are being applied to us. The answers to these questions, and others more interesting, will be explained in this text simply and entertainingly for easy understanding by children, young people, and adults. The efforts that CIBNOR has made in this regard are also explained and put into perspective.

Key words: Disease protection; health; nanotechnology.

Introducción

¿Qué es una vacuna? Un líquido que contiene un agente infeccioso muerto, debilitado o partes él que se aplica para protegernos de una enfermedad. Existen vacunas que previenen enfermedades, pero también hay enfermedades para las que no hay vacunas (Hu et al., 2021; Wang et al., 2015).

Los agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) causan las enfermedades infecciosas.

Algunos agentes se transmiten de animales (terrestres y acuáticos) a humanos, y al revés. Por ello, también resulta difícil predecir la aparición de nuevos brotes, epidemias o pandemias. Sin embargo, después del acceso al agua potable, la segunda forma más barata y efectiva para prevenir enfermedades infecciosas es la vacunación (Alves & Policarpo, 2018; WHO, 2019).

Pero ¿cómo se pueden aplicar las vacunas? De tres formas principales: inhalada por la nariz, tomada por la boca e inyectada en un músculo (la más usada). La forma de aplicación tiene que ver con la efectividad de protección, la seguridad y el costo. Hasta el día de hoy, sólo existen pocas vacunas aplicadas por la nariz o por la boca; por ejemplo, las vacunas orales que existen para humanos son contra la polio, gastroenteritis por rotavirus y cólera (Hu et al., 2021; Wang et al., 2015; Zhu & Berzofsky, 2013).

Una estrategia reciente para generar nuevas vacunas o mejorar las vacunas existentes es el uso de nanopartículas como objeto protector, transportador o potenciador de las propias vacunas. Pero claro, una duda sería ¿qué es una nanopartícula? Es una sustancia de tamaño mil veces más pequeño que este punto: “.”. Como protectoras de vacunas (nanovacunas), las nanopartículas pueden protegerlas del ácido que

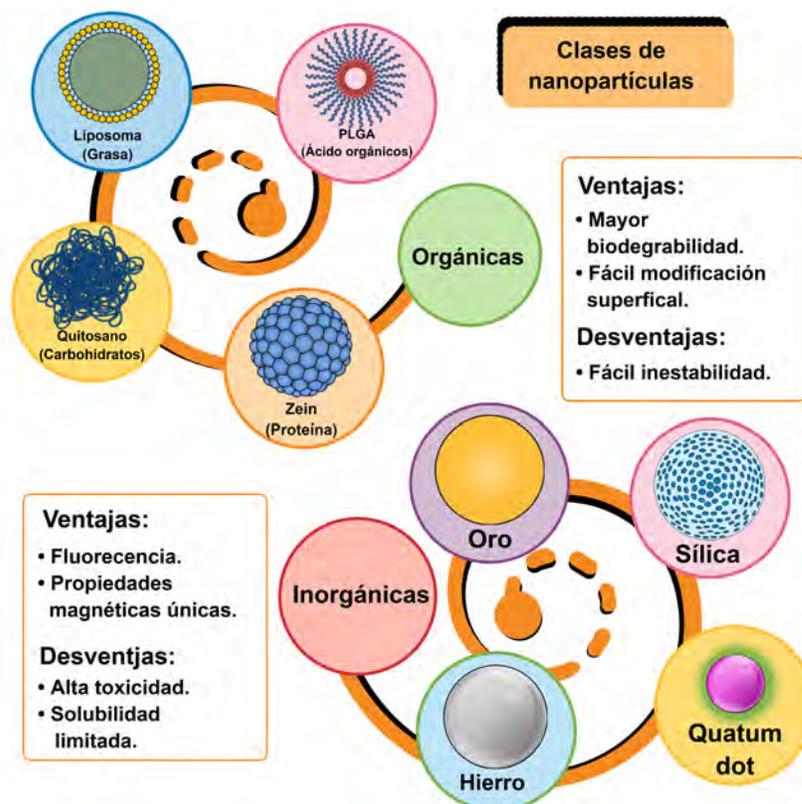
hay en el estómago si se aplican vía oral; como transportadoras pueden llegar a lugares específicos del cuerpo donde más se necesita; y como potenciadoras pueden estimular las defensas del cuerpo para que la nanovacuna sea más efectiva (Gill, 2013; Karandikar et al., 2017).

Invitamos a que lean las siguientes partes donde se explicará más y darán ejemplos de nanovacunas para enfermedades de humanos y animales.

Antecedentes

Nanopartículas

¿Qué es una nanopartícula? Para poder que una cosa, material, sustancia o partícula sea una nanopartícula debe medir menos de 100 micras, es decir 50 veces más pequeño que un chicharo, y por al menos uno de sus lados si es cuadrada o rectangular (Gill, 2013).



Figuras. 1. Clases de nanopartículas. Ventajas y desventajas de nanopartículas orgánicas e inorgánicas.

¿Por qué se usan en medicina? La importancia de las nanopartículas en medicina se basa en que las propiedades de cualquier material al que se reduzca el tamaño o se produzca en un tamaño muy pequeño puede mejorar su efecto benéfico. Una razón principal es que una misma cantidad de un material de tamaño nanométrico, comparado con uno más grande, tiene una mayor superficie de contacto para interactuar con una superficie, que podrían ser las células de nuestro cuerpo, y así potenciar su efecto. Para tratar de explicar lo anterior se plantea un ejemplo sencillo en tamaño macro (que se puede ver a simple vista) asociado a la cultura mexicana: si la mitad de un chile se pica en trozos de 1 centímetro cuadrado y la otra mitad en trozos 10 veces más pequeños (0.1 cm), y por separado usamos la misma cantidad en dos salsas bandera (tomate, cebolla y chile) ¿cuál salsa sería la más picosa? La respuesta es la que tiene trozos

más pequeños porque tiene más superficie de los trozos de chile que harán contacto con la mucosa de la boca, lengua, estómago, etc. También podría plantearse lo siguiente: si queremos que las salsas tengan el mismo nivel de sensación de picor, entonces, necesitaríamos menos cantidad de chile más finamente picado (Divya & Jisha, 2018; Garcia et al., 2017; Wang et al., 2020).

¿Cómo se obtienen las nanopartículas? Las nanopartículas se pueden obtener de dos formas: (a) a partir de un material grande que se muele hasta recuperar nanopartículas y (b) a partir de la síntesis química (fabricación) que usa moléculas más pequeñas para unir las hasta crear una más grande (Huerta et al., 2016; Lorenz et al., 2018; Yadav et al., 2018).

¿De qué materiales se pueden obtener? Las nanopartículas pueden obtenerse de dos tipos de materiales: (1) orgánicos como gelatina (proteínas), carbohidratos o grasas (aceites), y (2) inorgánicos como oro y plata. Los dos tipos de materiales tienen ventajas y desventajas. Las nanopartículas orgánicas poseen una mayor seguridad para el cuerpo humano que las nanopartículas inorgánicas porque se eliminan con mayor facilidad. Es decir, son fácilmente biodegradables.

Sin embargo, esa característica puede ser una desventaja cuando se usa una nanopartícula orgánica para transportar un fármaco dentro del cuerpo en comparación con las nanopartículas inorgánicas.

Otro ejemplo, para visualizar la salud de tejidos y órganos de nuestro cuerpo se utilizan nanopartículas inorgánicas que tienen propiedades de fluorescencia y que son luego detectadas en tomografías, lo cual sería muy difícil de hacer con nanopartículas orgánicas (Ramírez et al., 2017; Van der Weken et al., 2020; Virlan et al., 2016).

¿Cómo se usan las nanopartículas para transportar medicamentos? Existen dos formas básicas: dentro (encapsulados) o afuera (unidos a la superficie) de las

nanopartículas. Para encapsular fármacos se usan principalmente nanopartículas orgánicas, mientras que para unir un fármaco en la superficie de las nanopartículas se utilizan ambas (orgánicas e inorgánicas) dependiendo del efecto esperado, forma de aplicación, lugar de acción, entre otras consideraciones médicas (Li et al., 2017; Maja et al., 2020; Pascoli et al., 2018).

Nanovacunas

¿Cómo se obtienen las nanovacunas? Como se mencionó antes, las nanopartículas pueden encapsular al patógeno muerto, inactivado o partes de él, y también por fuera de las nanopartículas se puede pegar una parte del patógeno (por ejemplo, algo que tenga el patógeno que le sirva para sujetarse a nuestro cuerpo). Es decir, una nanovacuna puede ser de una o de la otra forma.

Al patógeno muerto, inactivado o partes de él también se le llama antígeno, y así es más fácil explicar

cuando se elaboran nanovacunas que encapsulan o que pegan el antígeno en las nanopartículas. Es importante saber que casi todas las nanovacunas usan una parte del patógeno como antígeno (Gill, 2013; Karandikar et al., 2017).

¿Qué ejemplos existen para enfermedades de humanos?

Algunas nanovacunas para prevenir enfermedades causadas por patógenos en humanos están en estudio usando ratones.

Existen nanovacunas elaboradas con nanopartículas de quitosano, PLGA, glucanos, ferritina, que encapsulan al antígeno y se han administrado por la vía oral en ratones. Los ratones vacunados han generado una respuesta de defensa que los ha protegido de las enfermedades infecciosas, como las enfermedades gastrointestinales (Alves & Policarpo, 2018; WHO, 2019).

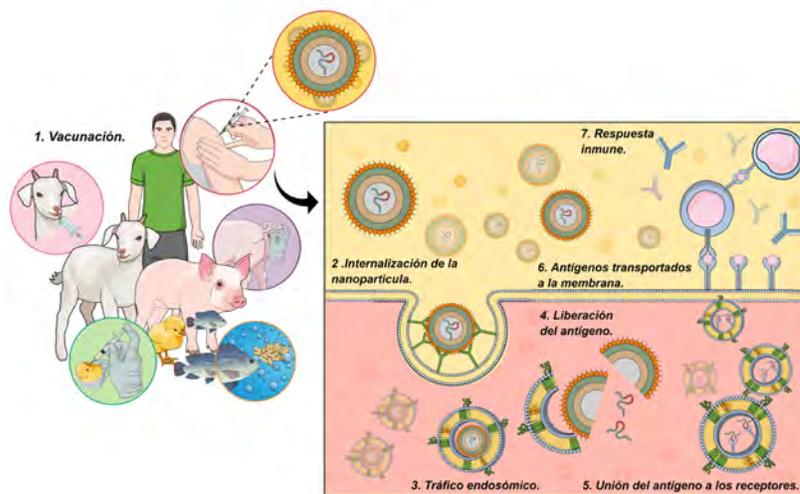


Figura 2. Nanovacunas, su aplicación y función.

Otro ejemplo es la tuberculosis para la cual existe una vacuna que funciona, pero necesita mejorarse porque no protege totalmente a los adultos. Una nanovacuna en estudio ha sido elaborada con goma (Guar), sí como la goma de mascar, y en ésta se encapsuló una parte del patógeno (*Mycobacterium tuberculosis*) llamada antígeno 85A. La nanovacuna administrada

vía oral en ratones los protegió de la enfermedad provocada intencionalmente mediante una infección con el patógeno (Kaur et al., 2015; WHO, 2016).

¿Ya se usan *nanovacunas en humanos*? Si, quizá el mejor ejemplo son las nanovacunas que se conocen con el nombre de Pfizer y Moderna contra COVID-19. Esas vacunas usan una diminuta gota de grasa que encapsula una parte del virus Sars-CoV-2. Esa nano-gota de grasa se llama liposoma, porque “lipo” significa grasa y “soma” cuerpo, o sea, cuerpo de grasa o gota de grasa. Dentro cada nano-gota se ha encapsulado una pequeña parte del material genético del virus. Esa pequeña parte del material genético es la que se encarga de crear la proteína espícula o espiga del virus, y aquí está lo interesante: el virus tiene en su exterior (superficie) la proteína espícula que le sirve para sujetarse a las células de los pulmones para infectar y luego causar la enfermedad. Los científicos pensaron crear una nanovacuna para que las personas pudieran tener defensas contra la proteína espícula y así podrían neutralizar la entrada del virus y evitar que causara la enfermedad. ¡Y lo lograron! (Baghban et al., 2023).

¿También existen *nanovacunas para animales terrestres*? Si. Un ejemplo es el siguiente: En cerdas embarazadas se aplicó una nanovacuna fabricada con zeína, la principal proteína encontrada en el maíz. La nanopartícula zeína fue recubierta de partes del patógeno *Escherichia coli*, una bacteria que causa gastroenteritis y diarrea en los lechones recién nacidos. Las cerdas vacunadas activaron sus defensas y se las transfirieron a los lechones mediante la primera leche que tomaron (el calostro) (Khan & Zahoor, 2018).

En pollos de engorda también se han evaluado nanovacunas, por ejemplo, encapsulando en quitosano los antígenos de diferentes patógenos mortales y se han obtenido resultados de protección contra infecciones experimentales. Aunque existen más, estos son ejemplos recientes para los cuales se han estudiado y desarrollado nanovacunas en

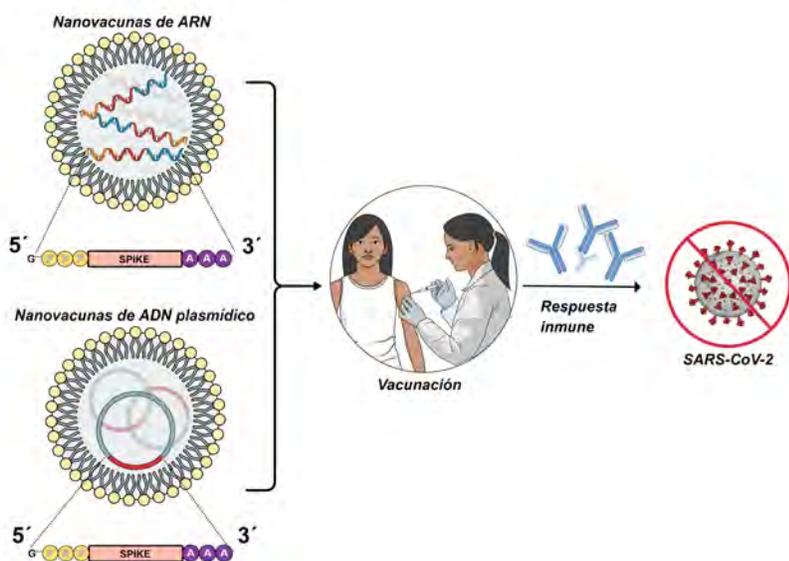


Figura 3. Nanovacunas contra COVID-19, ejemplos.

animales terrestres de importancia en la producción de alimentos (Lajere, 2019; Renu et al., 2020).

¿También existen *nanovacunas para animales acuáticos*? Si. En peces de cultivo (acuicultura) existen numerosos ejemplos del uso de nanovacunas experimentales contra patógenos virales y bacterianos. Las nanopartículas de quitosano y PLGA han sido las más utilizadas para encapsular los antígenos de parte exterior (superficie) de patógenos y se han administrado mediante inyección y dieta (vía oral), aunque algunas también mediante un baño. Los estudios han demostrado altas protecciones (supervivencia) ante infecciones letales aplicadas de forma experimental (Dubey et al., 2016; Dubey et al., 2016; Kole et al., 2018).

Discusión académica

Principales retos para el desarrollo de nanovacunas

Toxicidad y compatibilidad. Una nanovacuna debe ser segura y evaluada su toxicidad ya que algunas nanopartículas pueden ser tóxicas. Es decir, debe ser compatible con el cuerpo.

Eficacia de protección. Una nanovacuna debe ser eficaz para prevenir la enfermedad en al menos 70 de cada 100 personas vacunadas.

Estabilidad. Una nanovacuna debe ser estable, por ejemplo, idealmente al almacenamiento a temperatura ambiente, al pH ácido del estómago si se administran vía oral, etcétera.

Acumulación. No deberían acumularse residuos de la nanovacuna en el cuerpo.

Afortunadamente, las nanopartículas orgánicas se pueden eliminar del cuerpo totalmente

Potenciamiento de la respuesta inmune. Las nanopartículas deberían tener un efecto potenciador en la nanovacuna, aunque no todas tienen esta cualidad (Sercombe et al., 2015; Wilson-

Welder et al., 2018).

Esfuerzos del CIBNOR en el desarrollo de nanovacunas

El Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR) ha incursionado en la generación de nanovacunas en los últimos años. En un primer estudio, nanopartículas de oro (AuNPs) fueron sintetizadas por el método de “abajo hacia arriba” con borohidruro de sodio (NaBH_4), siendo un péptido de la proteína de ensamblaje de lipopolisacáridos (LptD) de *Vibrio parahaemolyticus* utilizado como antígeno y agente reductor. La forma física y características químicas de la nanovacuna *LptD@AuNPs* fueron analizadas y, entre otras, mostró estabilidad en un rango de pH de 3-11.

En un experimento, ratones Balb/c fueron inmunizados vía subcutánea con la nanovacuna *LptD@AuNPs* + adyuvante de Freund (completo e incompleto) y se demostró que los animales produjeron anticuerpos IgG específicos

anti-LptD, indicando que el prototipo de nanovacuna fue inmunogénico (Figura 4) (Aguilera et al., 2022).

En otro estudio, AuNPs fueron sintetizadas utilizando borohidruro de sodio (NaBH_4) y clorhidrato de éster metílico de L-cisteína (Cis). El sistema Cis@AuNP cuenta con una acción estabilizadora y potencial reductor por la cisteína, con estabilidad en un rango de pH entre 3-11. El propósito del sistema Cis@AuNP es permitir la conjugación de antígenos para generar una nanovacuna, la cual dependerá del origen del antígeno. Igualmente, los parámetros de carga e hidrodinámicos fueron influenciados por los grupos funcionales de la cisteína. Además, se determinó que el sistema Cis@AuNP no fue citotóxico para células del sistema inmune en cultivo. No obstante, la generación de un prototipo de nanovacuna basado en el sistema Cis@AuNP está pendiente para determinar su inmunogenicidad y eficacia

protectora (Aguilera et al., 2024).

En otro esfuerzo, AuNPs fueron sintetizadas por el método de Turkevich et al. (1954) y en la superficie de ellas se ancló el epítipo Ta2 de la Toxina A de *Vibrio parahemolyticus* (AuNPs@Ta2). Las AuNPs y el prototipo de nanovacuna AuNPs@Ta2 mostraron una forma esférica y cargas superficiales negativas, y no fueron citotóxicas para las células del sistema inmune del jurel. Además, los leucocitos de jurel incubados con el prototipo de nanovacuna AuNPs@Ta2 aumentaron las actividades mieloperoxidasa y catalasa, aunque otros parámetros inmunológicos fueron similares a los de leucocitos sin estimular (Hernandez-Loredo, 2020). El resultado anterior permite suponer que es necesario evaluar diferentes concentraciones del prototipo de nanovacuna AuNPs@Ta2 para determinar con precisión su potencial inmunogénico.

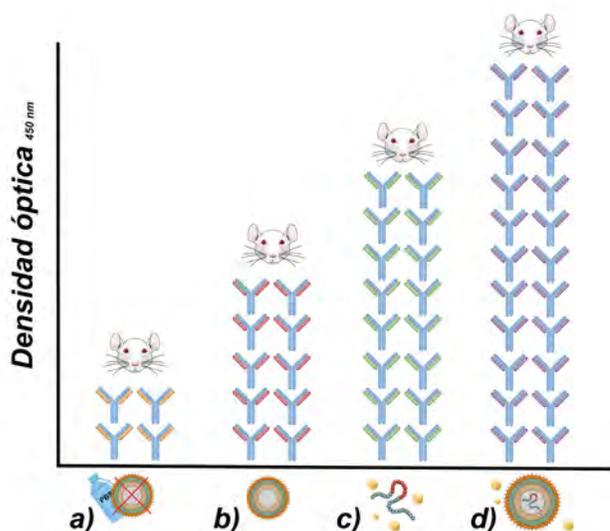


Figura 4. Evaluación de la vacuna LptD: AuNPs. A) PBS: control negativo, B) AuNPs@cis, C) LptD + adyuvante de Freud y D) LptD@AuNPs + adyuvante de Freud.

Consideraciones finales y perspectivas en el CIBNOR

Con el enfoque de Una Salud se han sometido proyectos a concurso dentro de convocatorias para conseguir finamiento para el desarrollo de nanovacunas y nanoadyuvantes. Al mismo tiempo,

dentro de esta línea de investigación científica se han realizado experimentos para la síntesis verde de nanopartículas con plantas medicinales y glucanos de microorganismos probióticos aislados de ambientes extremos con el propósito de aprovechar sus propiedades inmunogénicas naturales y potenciar los efectos inmunomoduladores de las nanovacunas. Los desafíos son considerables para que el CIBNOR pueda ofrecer soluciones en vacunación contra enfermedades de animales terrestres y acuáticos de importancia en la producción de alimentos seguros y baratos. Probablemente, el financiamiento acelerará el desarrollo de nanovacunas para poner tecnologías de vanguardia a disposición del gobierno y empresas, y en beneficio de la humanidad.

Conclusiones

Los científicos han hecho un gran esfuerzo para desarrollar nanovacunas que prevengan enfermedades infecciosas, como COVID-19. Los resultados entusiasman, pero aún existen enfermedades para las cuales no se tiene algún tipo de vacuna.

En el CIBNOR se han realizado esfuerzos para desarrollar nanovacunas contra enfermedades infecciosas de los animales.

En los próximos años se generarán más nuevas nanovacunas o se mejorarán las existentes para combatir enfermedades de animales domésticos, de compañía, silvestres y seres humanos.

En este sentido, el enfoque de Una Salud (Vacunología para Una Salud) permitiría orientar las investigaciones hacia propuestas de solución de enfermedades complejas de animales e íntimamente asociadas con seres humanos y ecosistemas.

Agradecimientos

Al CONAHCYT por el financiamiento del proyecto (FC-2016/2820) "Inmunomodulación funcional y comparada de las mucosas por nanovacunas orales en crustáceos, peces y mamíferos". A todos los estudiantes y colaboradores del proyecto FC-2016/2820.

Literatura citada

Aguilera-Juarez, A., Hernández-Adame, L., Ruíz-Gómez, M., Monreal-Escalante, E., Silva, H., & Angulo, C. (2022) *LptD-antigen system on gold nanoparticles: an innovative strategy in the nanovaccine development*. IOP Publishing: Nanotechnology. 33, doi: 10.1088/1361-6528/ac659b.



- Aguilera-Juárez, A., Hernández-Adame, L., Ruíz-Gómez, M., Monreal-Escalante, E., Reyes-Becerril, M., Rosales-Mendoza, S., Silvia, H., & Angulo, C. (2024) *Characterization of L-cysteine methyl ester hydrochloride-stabilized gold nanoparticles*. Gold Bulletin. doi: 10.1007/s13404-024-00340-y.
- Alves, R., & Policarpo, S. (2018) *Animals and human health: where do they meet?*. Ethnozoology. 233–259. doi: 10.1016/B978-0-12-809913-1.00013-2.
- Baghban, R., Ghasemian, A., & Mahmoodi, S. (2023) *Nucleic acid-based vaccine against the coronavirus disease 19 (COVID-19)* Archives of Microbiology. 205:150. doi: 10.1007/s00203-023-03480-5.
- Divya, K., & Jisha, M. (2018) *Chitosan nanoparticles preparation and applications*, Environ. Chem. Lett. 16, 101–112. doi:10.1007/s10311-017-0670-y.
- Dubey, S., Avadhani, K., Mutalik, S., Sivadasan, S., Maiti, B., Girisha, S., Venugopal, M., Mutoloki, S., Evensen, Ø., Karunasagar, I., Munang'andu, M., (2016) *Edwardsiella tarda OmpA encapsulated in chitosan nanoparticles shows superior protection over inactivated whole cell vaccine in orally vaccinated fringed-lipped peninsula carp (Labeo fimbriatus)*. Vaccines. 4. doi: 10.3390/vaccines4040040.
- Dubey, S., Avadhani, K., Mutalik, S., Sivadasan, S., Maiti, B., Paul, J., Girisha, S., Venugopal, M., Mutoloki, S., Evensen, Ø., Karunasagar, I., & Munang'andu, H. (2016) *Aeromonas hydrophila OmpW PLGA nanoparticle oral vaccine shows a dosedependent protective immunity in rohu (Labeo rohita)*. Vaccines 4, 21 doi: 10.3390/vaccines4020021.
- García, M., Aldana, A., Lartara, T., Alovero, F., Strumia, M., Manzo, R., Martinelli, M., & Jimenez-Kairuz, A. (2017) *Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin*. Carbohydr. Polym. 175. 75–86. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.07.053.
- Gill, P. (2013) *Nanocarriers, nanovaccines, and nanobacteria as nanobiotechnological concerns in modern vaccines*. Sci. Iran. 20. 1003–1013. doi: 10.1016/j.scient.2013.05.012.
- Hernandez-Loredo, N. (2020) *Prototipo de una nanovacuna oral utilizando el epítotope ta2 de la toxina de Vibrio parahemolyticus en leucocitos de pez*. Maestro en Ciencias. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste. México. 65 pp.
- Hu, X., Cai, L., Hufnagel, F., Cui, F. (2021) *Intranasal vaccine: factors to consider in research and development*. Int. J. Pharm. 609. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121180.
- Huerta, T., Bermudez, M., Quinteros, D., Allemandi, D., & Palma, S. (2016) *in: A.M. B.T. N, D. Grumezescu (Eds.), Chapter 6 - New Trends, Challenges, and Opportunities in the Use of Nanotechnology in Restorative Dentistry*, William Andrew Publishing, pp. 133–160. doi: 10.1016/B978-0-323-42867-5.00006-0.

- Jajere, M. (2019) *A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance*. Vet. World. 12, 504–521. doi: 10.14202/vetworld.2019.504-521.
- Karandikar, S., Mirani, A., Waybhave, V., Patravale, V., & Patankar, S. (2017) *Chapter 10 - nanovaccines for oral delivery-formulation strategies and challenges*, in: E. Andronescu, A.M.B.T. N, O.M. Grumezescu (Eds.), *Micro Nano Technol*, 2017, pp. 263–293. doi:10.1016/B978-0-323-47720-8.00011-0.
- Kaur, M., Malik, B., Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. (2015) *Development and characterization of guar gum nanoparticles for oral immunization against tuberculosis*. Drug Deliv. 22. 328–334 pp. doi: 10.3109/10717544.2014.894594.
- Khan, M., & Zahoor, M. (2018) *An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies*. Trav. Med. Infect. Dis. 3, 65. doi: 10.3390/tropicalmed3020065.
- Kole, S., Kumari, R., Anand, D., Kumar, S., Sharma, R., Tripathi, G., Makesh, M., Rajendran K., & Bedekar, M. (2018) *Nanoconjugation of bicistronic DNA vaccine against Edwardsiella tarda using chitosan nanoparticles: evaluation of its protective efficacy and immune modulatory effects in Labeo rohita vaccinated by different delivery routes*. Vaccine 36, 2155–2165. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.099
- Li, F., Chen, Y., Liu, S., Qi, J., Wang, W., Wang, C., Zhong, S., Chen, Z., Li, X., Guan, Y., Kong, W., & Zhang, Y. (2017) *Size-controlled fabrication of zein nano/microparticles by modified anti-solvent precipitation with/without sodium caseinate*. Int. J. Nanomed. 12, 8197–8209. doi: 10.2147/IJN.S143733.
- Lorenz, T., Bojko, S., Bunjes, H., & Dietzel, A. (2018) *An inert 3D emulsification device for individual precipitation and concentration of amorphous drug nanoparticles*. Lab Chip. 18. 627–638 pp. doi: 10.1039/C7LC01313B.
- Maja, L., Zeljko, K., & Mateja, P. (2020) *Sustainable technologies for liposome preparation*. J. Supercrit. Fluids 165, 104984. doi: 10.3390/biomedicines10092137
- Pascoli, M., de Lima, R., Fraceto, L. (2018) *Zein nanoparticles and strategies to improve colloidal stability: a mini-review*. Front. Chem. 6,6. doi: 10.3389/fchem.2018.00006.
- Ramírez, V., Sharpe, L., & Peppas, N. (2017). *Current state and challenges in developing oral vaccines*. Adv. Drug Deliv. Rev. 114, 116–131. doi: 10.1016/j.addr.2017.04.008.



- Renu, S., Markazi, A., Dhakal, S., Lakshmanappa, Y., Shanmugasundaram, Selvaraj, R., & Renukaradhya, G. (2020) *Oral deliverable mucoadhesive chitosan Salmonella subunit nanovaccine for layer chickens*. Int. J. Nanomed. 15, 761–777 doi: 10.2147/IJN.S238445.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, Y., Sood, A., & Hua, S. (2015) *Advances and challenges of liposome assisted drug delivery*. Front. Pharmacol. 6, 286. DOI: 10.3389/fphar.2015.00286.
- Van der Weken, H., Cox, E., & Devriendt, B. (2020) *Advances in oral subunit vaccine design*. Vaccines. 9, 1. doi: 10.3390/vaccines9010001.
- Virlan, M., Miricescu, D., Radulescu, R., Sabliov, M., Totan, A., Calenic, B., & Greabu, M. (2016) *Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases*. Molecules 21. doi: 10.3390/molecules21020207.
- Wang, S., Liu, H., Zhang, X., Qian, F. (2015) *Intranasal and oral vaccination with protein based antigens: advantages, challenges and formulation strategies*. Protein & Cell 6(7). 480–503. doi: 10.1007/s13238-015-0164-2
- Wang, W., Meng, Q., Li, Q., Liu, J., Zhou, M., Jin, Z., & Zhao, K. (2020) *Chitosan derivatives and their application in biomedicine*. Int. J. Mol. Sci. 21. doi: 10.3390/ijms21020487.
- Wilson-Welder, H., Torres, M., Kipper, M., Mallapragada, S., Wannemuehler, M., & Narasimhan, B. (2018) *Vaccine adjuvants: current challenges and future approaches*. J. Pharmacol. Sci. 98, 1278–1316. doi: 10.1002/jps.21523.
- World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2016, World Health Organization, 2016.
- World Organisation for Animal Health, Diseases, Infections, and Infestations Listed by the OIE, 2019.
- Yadav, H., Dibi, M., Mohammad, A., & Srouji, E. (2016) *Nanovaccines formulation and applications-a review*. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 44, 380–387. doi:10.1016/j.jddst.2018.01.015.
- Zhu, Q., & Berzofsky, J. (2013) *Oral vaccines: directed safe passage to the front line of defense*. Gut Microb. 4, 246–252. doi: 10.4161/gmic.24197.

Cita

Angulo C., y H. León. Vacunas diminutas: Nanovacunas. Recursos Naturales y Sociedad, 2024. Vol. 10 (1): 143-155. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2024.10.10.01.0012>

Sometido: 7 de mayo de 2024

Aceptado: 30 de mayo de 2024

Editor asociado: Dr. Arturo Sánchez Paz

Editor ejecutivo: Dr. Arturo Sánchez Paz

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández