

El rol de la biotecnología en tiempos de COVID-19

The role of biotechnology during COVID-19

Marianna Segura-Chaverri¹, Katherine Sánchez-Zúñiga²,
Giovanni Garro-Monge³

Segura-Chaverri, M; Sánchez-Zúñiga, K; Garro-Monge, G. El rol de la biotecnología en tiempos de COVID-19. *Tecnología en Marcha*. Vol. 35, especial COVID-19. Mayo 2022. Pág. 15-24.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v35i5.5663>



- 1 Centro de Investigación en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: marisegura151@gmail.com
- 2 Centro de Investigación en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: katsanchez@itcr.ac.cr
- 3 Centro de Investigación en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica. Correo electrónico: ggarro@itcr.ac.cr

Palabras clave

COVID-19; SARS-CoV-2; biotecnología; bio-innovación; pandemia.

Resumen

La biotecnología es la aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, así como a partes, productos y modelos para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimiento, bienes y servicios que benefician a la sociedad. Precisamente, esta rama de la ciencia fusiona dos de las áreas más relevantes que pueden proporcionar herramientas valiosas para ayudarnos a luchar contra la pandemia del SARS-CoV-2. Entre ellas se encuentran las aplicaciones de la biotecnología médica y vegetal para la creación de una vacuna contra el virus, donde diversas instituciones y empresas biotecnológicas a nivel mundial tales como Pfizer y Medicago presentan resultados prometedores que avanzan hacia fases preclínicas avanzadas. Aparte de esto, varias instituciones han utilizado técnicas biotecnológicas alternativas como la edición génica “CRISPR” para proporcionar una solución alternativa, como la Universidad de Stanford. Sin embargo, la pandemia también afectará la economía, área en la cual la biotecnología puede ser de utilidad para fomentar el desarrollo sostenible. Precisamente, a nivel nacional para Costa Rica, se estima que la pandemia tendrá el mayor impacto económico de la historia. Esto afectará particularmente al sector agrícola, un área donde la biotecnología ofrece soluciones prometedoras a través del asesoramiento técnico en plantas vitro, agroquímicos y el uso más eficiente y controlado de los recursos. En definitiva, hoy más que nunca es posible demostrar la importancia de la ciencia, la investigación y el desarrollo y la fusión con las tecnologías que ofrece la biotecnología para solucionar esta crisis sanitaria y económica mundial.

Keywords

COVID-19; SARS-CoV-2; biotechnology; bio-innovation; pandemic.

Abstract

Biotechnology is the application of science and technology to living organisms, as well as to parts, products, and models to alter living or non-living materials for the production of knowledge, goods, and services that benefit society. Precisely, this branch of science merges two of the most relevant areas that can provide valuable tools to help us fight against the SARS-CoV-2 pandemic. Among them are the applications of medical and plant biotechnology for the creation of a vaccine against the virus, where various institutions and biotechnology companies worldwide such as Pfizer and Medicago present promising results that are advancing towards advanced preclinical phases. Apart from this, various institutions have used alternative biotechnological techniques such as CRISPR gene editing to provide an alternative solution, such as Stanford University. However, the pandemic will also affect the economy, through which biotechnology can be of use especially in agricultural-based economies through advances in plant and food science. Precisely, at the national level for Costa Rica, it is estimated that the pandemic will have the highest impact in history on the economy of the Central American region. This will particularly affect the agricultural sector, an area where biotechnology offers promising solutions through technical advice regarding vitro plants, agrochemicals, and the most efficient and controlled use of resources. In short, today, more than ever, it is possible to demonstrate the importance of science, research and development and the fusion with the technologies offered by biotechnology to solve this global health and economic crisis.

Introducción

Las herramientas de la biotecnología han logrado despejar incertidumbres y dudas en tiempos de una pandemia: nunca antes en la historia de la humanidad, estas herramientas moleculares han sido tan relevantes para darnos capacidad de respuesta en el ámbito científico para enfrentarnos a una pandemia. Menos de un mes después de que el brote iniciara en Wuhan (China) la secuencia genética del actual SARS-CoV-2 (COVID-19) fue publicada el 11 de enero de 2020 [1].

La publicación de la secuencia genética del virus reveló uno de los rompecabezas moleculares más críticos de resolver y ha desatado una carrera contra el tiempo en donde la comunidad científica y los gobiernos del mundo deben fusionar las ciencias biológicas y químicas con las tecnologías modernas de producción masiva para encontrar una respuesta [2].

Desde la publicación de la secuencia genética, surgieron muchas interrogantes en torno al origen del COVID-19, incluso algunas teorías especulan de que se trata de un virus producto de la ingeniería genética. No fue hasta que un grupo de científicos de EU, UK, Australia, reportan en un artículo en *Nature Medicine* que la secuencia del COVID-19 había sido producto de una evolución natural, desmitificando algunas de las teorías generadas [3].

¿Qué se obtiene cuando se fusionan dos de las ramas más importantes del desarrollo humano?

La BIOTECNOLOGÍA, es la aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a las partes, productos y modelos para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimiento, bienes y servicios [4]

Como un esfuerzo nunca antes visto por parte de diversos profesionales de las ciencias de la vida, empresas e instituciones alrededor del mundo han logrado articularse para resolver el enigma, unir los distintos conocimientos y aportes de la química, microbiología, bioprocesos, y biología molecular para obtener un resultado viable y reproducible, un tratamiento efectivo del COVID 19 [2]. Desde el 8 de abril, la revista *Nature* reporta que hay 115 candidatos a una posible vacuna gracias a los esfuerzos de instituciones alrededor del mundo, un número que crece con el pasar de los días [5].

Entre estas instituciones, unas cuantas ya están a punto de pasar al periodo de prueba de las posibles vacunas, tales como la INO-4800 de Inovio y la As5-nCoV de CanSino Biologicals, empresas biotecnológicas que se han unido a la lucha contra esta enfermedad. Sin duda alguna, la manufactura y distribución de sistemas de bioprocesos no es un trabajo simple, y es por eso que la biotecnología busca soluciones que sean fáciles de escalar, de buen precio, y que por supuesto, sean efectivas contra el coronavirus, tales como medicamentos que se encuentran en los lugares menos esperados [5].

Algunas aplicaciones de la biotecnología vegetal contra el coronavirus

¿Por qué usar plantas para luchar contra el coronavirus, si el virus no proviene de un ente vegetal?

La biotecnología nos responde a esta pregunta, ya que las plantas pueden ser utilizadas para crear técnicas de diagnóstico, vacunas, y medicamentos antivirales por medio de sus componentes genéticos [6]. Precisamente, por más de 30 años, las plantas han sido la base de muchos de los productos farmacéuticos del mercado moderno, demostrando que pueden ser una de las alternativas más viables y lógicas para encontrar una solución [7].

Y así fue como científicos de Guangxi University and Huazhong Agricultural University utilizaron un modelo de homología de la secuencia del COVID-19 3D y se utilizó para comparar contra una librería genómica de plantas medicinales con más de 32.297 compuestos bioactivos antivirales. Esto llevó a los científicos a obtener 9 compuestos específicos encontrados en las plantas (cuadro 1), que podrían ser utilizados como drogas para combatir el COVID-19 [8].

Cuadro 1. Compuestos fitoquímicos potenciales para el desarrollo de fármacos antivirales [8].

Nombre del compuesto	Planta de origen
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'-(3,3-dimethylallyl) isoflavone	<i>Psoralea argyrea</i>
Myricitrin	<i>Myrica cerifera</i>
3,5,7,3',4',5'-hexahydroxy flavanone-3-O-beta-D-glucopyranoside	<i>Phaseolus vulgaris</i>
(2S)-Eriodictyol 7-O-(6"-O-galloyl)-beta-D-glucopyranoside	<i>Phyllanthus emblica</i>
Calceolarioside B	<i>Fraxinus sieboldiana</i>
Myricetin 3-O-beta-D-glucopyranoside	<i>Camellia sinensis</i>
Licoleafol	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>
Amaranthin	<i>Amaranthus tricolor</i>

Otro ejemplo de utilización de las plantas para ayudar en el combate de esta enfermedad, se encuentra la compañía de biotecnología canadiense Medicago, la cual está teniendo éxito con una posible vacuna [9]. En esta se obtiene la secuencia genética, y se produce una partícula similar al virus, conocidas como VLP (virus like particles) las cuales son proteínas que imitan al virus, pero sin su genoma. Luego se produce la planta transgénica, a través de la técnica de agroinfección se logra la inserción en la planta de un segmento de ADN que contiene la información genética para la producción de estas partículas virales proteicas que pueden usarse en una vacuna. Como muestra de lo prometedor que puede ser una alternativa como esta, la compañía ha proyectado que, una vez aprobado, podrían producir hasta 10 millones de dosis por mes [10].

De una manera similar, el Consejo Superior de Investigaciones de España aplica la biotecnología vegetal en conjunto con la médica al utilizar el genoma de la planta *Nicotiana benthamiana*, de la familia del tabaco, para producir una vacuna contra el virus [8]. Mediante la técnica de cultivo molecular, se transfieren los genes de interés hacia una posible vacuna que sea efectiva [11]. La técnica anterior es un proceso altamente biotecnológico dado a que se necesita conocer con exactitud el genoma completo de la planta, y por ende las áreas de identificación genética y biología molecular juegan un papel imprescindible [12].

En esta misma línea de investigación, científicos del *British American Tobacco* a través de la subsidiaria *Kentucky BioProcessing (KBP)*, están trabajando en una vacuna potencial, que actualmente se encuentra en fase pre-clínica [13]. Los expertos del KBP, clonaron una parte de la secuencia genética del SARS-CoV-2 la cual utilizaron para producir un potencial antígeno. Posteriormente los antígenos producidos, fueron insertados en plantas de tabaco [13]. En comparación con los métodos convencionales, el uso de plantas como biofábricas,

específicamente en este caso el tabaco, es considerado más seguro porque las plantas no contienen patógenos que pudiesen provocar enfermedades en los humanos. También los tiempos de producción se reducen, debido a que los antígenos se logran acumular de manera más rápida en las plantas de tabaco, específicamente en 6 semanas. La vacuna producida se puede almacenar a temperatura ambiente y además posiblemente puede ofrecer una respuesta inmunitaria eficiente con una sola dosis de aplicación [7].

Precisamente, las plantas de la misma familia de tabaco han presentado una alternativa prometedora que ha sido poco discutida por entes informativos en todo aspecto de esta enfermedad, ya que también se puede aplicar a la creación de kits de diagnóstico [6]. Esto lo están haciendo los investigadores del Centro John Innes de Reino Unido, quienes a partir de un Virus de Mosaico (CPMV), están adaptando y manipulando mediante técnicas moleculares los componentes fitoquímicos de la planta para crear un kit de rápida detección que sea adaptable a una producción a mayor escala [6].

Avance a la fase clínica de vacunas por parte de compañías biotecnológicas

En lo que se refiere a instituciones que ya están avanzando a la fase clínica de la vacuna, existen 4 compañías a nivel mundial que ya están entrando en el periodo de pruebas humanas. Entre ellas se encuentra La compañía biotecnológica BioNTech, la cual en conjunto con el gigante farmacéutico Pfizer, lanzaron este 22 de abril el programa BNT 162, el cual pretende probar el prototipo de la vacuna en 200 voluntarios sanos entre las edades de 18 y 55 años de edad en los próximos días. Estas vacunas se basan en la manipulación en laboratorio del ARN mensajero, molécula que le da las instrucciones a nivel genético al cuerpo humano a crear proteínas antígenas y así permite proteger al cuerpo de futuras infecciones por coronavirus [10].

Por otro lado, la compañía estadounidense MODERNA ha anunciado el pasado julio, el inicio de la fase 3 de las pruebas clínicas de su vacuna mRNA-1273 contra el COVID-19, regida por los protocolos establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) [14]. El ensayo aleatorio placebo incluye aproximadamente 30.000 participantes de los EEUU probando la mRNA-1273 a una dosis de 100 µg. el principal criterio de valoración de éxito será la prevención de los síntomas de la enfermedad. Otros criterios secundarios serán la prevención de síntomas severos y la prevención total de la infección. En esta fase del estudio el principal análisis de eficacia estará basado en la cantidad de participantes que presenten los síntomas. Para garantizar la seguridad de los participantes en el ensayo, los datos obtenidos serán analizados y monitoreados por una Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad independiente de la compañía [15].

Crisis humanitaria

En todo el mundo se ha formulado una colaboración que involucra actores del sector privado, sector salud, entre ellos destacan *Bill and Melinda Gates Foundation*, *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*, *Global Alliance for Vaccines and Immunisation*, *Global Fund*, *Unitaid*, and *Wellcome Trust*. Estas organizaciones están actuando para brindar tecnologías sanitarias esenciales a los sectores y países más vulnerables [2].

Actualmente existen 800 millones de personas que sufren de hambruna crónica, incluso antes de que se diera la pandemia, según los estudios se estima que esta cifra aumentará dramáticamente. Es por esto que se necesitan tomar acciones para prevenir que se convierta en una crisis alimentaria global [16]. Organizaciones alrededor del mundo se han unido para hacer un llamado a los gobiernos para minimizar el riesgo en el suministro de alimentos. Entre

las acciones que se han realizado incluyen mantener el mercado de comercio global abierto, mejorar el apoyo a las personas propensas a la malnutrición, facilitar el movimiento internacional de semillas para evitar interrumpir la cadena de suministro agrícola [17].

Otros tratamientos potenciales de origen biotecnológico

Edición Génica mediante CRISPR

Como una técnica biotecnológica alternativa, la reconocida Universidad de Stanford está utilizando la técnica de CRISPR. Esta es una estrategia de edición genética que utiliza un material genético guía y una proteína que corta el ADN y el ARN [18]. Mediante lo que sus científicos llaman la estrategia “PAC MAN”, añaden un combo de CRISPR a una solución con fragmentos inertes del virus, inactivando el virus con CRISPR. En efecto, estas “tijeras genéticas” cortarían al virus”. Los resultados demostraron que se redujo el virus en la solución en 90%, y el artículo está por someterse a revisión [19].

En conjunto con lo mencionado anteriormente, el Instituto Broad de las universidades estadounidenses MIT y Harvard, está utilizando esta técnica para detectar genes asociados a la enfermedad en menos de una hora, utilizando las proteínas de reconocimiento de esta técnica [20]. El instituto ha demostrado que se puede llevar a cabo una mayor detección del virus mediante la utilización de la proteína Cas 13 que detecta ARN, en vez de la tradicional Cas9 que detecta ADN. Al utilizar CRISPR, se podría, encontrar el punto específico de la enfermedad y desactivarlo mediante la utilización de señales [20]. La institución está utilizando los principios de la tradicional prueba de embarazo para indicar un viraje de color cuando la prueba da positivo, demostrando cómo la biotecnología facilitaría los procesos de creación de vacunas y detección de la enfermedad [21].

Plasma de pacientes recuperados

Por otro lado, uso de plasma de pacientes convalecientes del COVID 19, se vislumbra con gran potencial como una terapia efectiva que permite acortar el periodo de recuperación de pacientes afectados en forma crítica por el virus [22]. Esta terapia ya había mostrado resultados efectivos en el pasado en la pandemia de Influenza A H1N1 [23] y otros virus SAR [24].

En Costa Rica, el Instituto Clodomiro Picado (ICP) de la Universidad de Costa Rica, ha articulado esfuerzos junto con la Caja Costarricense de Seguro Social y el CONCIT con el fin de desarrollar un proyecto de producción masiva de anticuerpos monoclonales a partir de plasma de pacientes convalecientes de COVID 19 [25]. El proyecto se desarrollará a partir del plasma donado de pacientes recuperados de la pandemia a partir del cual se extraerán de forma selectiva los anticuerpos de COVID 19 y se utilizarán para inmunizar caballos los cuales servirán como biofábrica de nuevos anticuerpos producidos en gran cantidad que posteriormente serán recuperados a partir de su plasma [26]. Este es un procedimiento biotecnológico muy similar al cual el ICP ha realizado por más de 30 años en la fabricación de sueros antiofidicos [27]. Sin duda este proyecto país permitirá contar con un tratamiento de gran potencial en el combate del COVID 19 y con sello costarricense [26].

Algunas consideraciones en tiempos de una pandemia

Se debe considerar que, de las candidatas actuales de una posible vacuna contra el coronavirus, un 56% de las instituciones, son de ámbito privado, un aspecto que puede complicar la producción global de la vacuna si está fuera patentada [5]. No obstante, el NIH, institución pública de salud estadounidense, ha creado una estrategia de cooperación

en investigación y en resultados con compañías farmacéuticas de entidad privada, ya que como lo explicó el director de la institución, Francis Collins, “debemos traer todo el poder de la investigación biomédica y compañías para poder mitigar esta crisis”, demostrando que una colaboración entre sectores que puede ser prometedora y debe anteponerse ante los intereses que muy frecuentemente presentan obstáculos para el desarrollo científico [28].

Así mismo la articulación entre las distintas instituciones académicas y los gobiernos es urgente en el sentido de avanzar hacia soluciones integrales agrupando a los mejores investigadores de todas las áreas de la salud. Aunque la biotecnología es posiblemente el actor más importante en la resolución a esta pandemia, vale la pena recalcar que incluye la interdisciplinariedad de todas las ramas de la ciencia y el apoyo decidido de los gobiernos y organizaciones con fondos para investigación científica, que permitan a una solución efectiva [2].

Hoy, más que nunca, se logra demostrar la importancia de la ciencia, la investigación y desarrollo y la fusión con las tecnologías de producción a escala. A pesar de que la ciencia nunca ha estado en un mejor lugar, no cabe duda que falta mucho campo por recorrer. La única manera de hacerlo de una manera segura es dejando atrás los prejuicios y egoísmos profesionales para generar soluciones globales al servicio de la humanidad. Esta es no sólo una necesidad hacia un desarrollo moderno, sino una obligación inmediata [2].

Contexto nacional

Según el informe más reciente de la CEPAL, la Pandemia del COVID 19 tendrá el impacto más alto de la historia en la economía de la región de Centroamérica y el Caribe, la cual se espera tenga una caída de un 5,3 % en este 2020 [29]. Las proyecciones de la CEPAL también anticipan un importante deterioro de los indicadores laborales en 2020. La tasa de desempleo se ubicaría en torno a 11,5%, un aumento de 3,4 puntos porcentuales respecto al nivel del 2019 (8,1%). De esta forma, el número de desempleados de la región llegaría a 37,7 millones [29].

Y según las últimas estimaciones del MAG, la afectación en el mercado agrícola, producto de la crisis del COVID19 ascenderá a los 18.395 millones de colones afectando principalmente el mercado de flores, follajes, cebolla, café, plátano y hortalizas. De esta forma hay una urgencia nacional por dar soporte al sector agrícola para lograr su tránsito por esta crisis e impulsar la reactivación económica [30].

Dentro de esta ruta también se potenciará el programa AGRINNOVACIÓN 4.0 permitirá la sistematización de datos para la toma de decisiones y el fortalecimiento de los agronegocios rurales. La iniciativa impactará de manera directa a 5.000 familias para el primer año, pero será aplicada de manera escalonada en todo el país [31]. Esta iniciativa es coordinada por el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), pero también participan una serie de instituciones estatales como el IDA, INTA, UCR, TEC, UNA, sistema de Banca para el Desarrollo y Fundecooperación. La inversión del proyecto será de ₡4.267 millones [32].

El programa ya ha sido probado en la comunidad Tierra Blanca, Cartago, donde los productores están utilizando tecnología de precisión como sistemas de riego por goteo, sensores para medir humedad gravimétrica, temperatura, conductividad eléctrica, tensiómetros, lisímetros de succión de humedad, sensores volumétricos para cuantificar el consumo de agua y también se implementará un manejo más eficiente de la densidad de siembra [31]. Toda la información medida por los sensores será interpretada y cuantificada por un software/app el cual tendrán los agricultores y con la ayuda de la asesoría técnica de los especialistas de las diferentes unidades académicas, podrán hacer un uso más eficiente y controlado de los recursos, como la aplicación de agroquímicos, ahorro de agua, entre otros. Las tres grandes áreas que el proyecto AGRINNOVA 4.0 pretende impactar destacan producción sostenible y agregación

de valor, desarrollo de herramientas geo tecnológicas y adaptación al cambio climático [32]. Como un segundo componente de importancia en la implementación de este proyecto está la certificación en Buenas Prácticas Agrícolas y trazabilidad, con lo cual se les dará mayor valor agregado a los productos nacionales, mejorando la comercialización y oportunidades de mercados externos. Se busca una transformación de la agricultura hacia un nuevo desarrollo tecnológico [31].

Conclusión

La difusión de información precisa, coherente, oportuna y transparente de parte de la comunidad científica y los medios de comunicación, ha sido fundamental para luchar de forma oportuna contra la pandemia, así como también para reducir la incertidumbre y el pánico entre la comunidad. “La unión hace la fuerza”, y para lograr obtener respuestas y resultados más eficientes sobre la composición del virus y como combatirlo fue necesario la colaboración de expertos alrededor del mundo, de diferentes disciplinas, todos trabajando juntos por el bien global, generando información de primera mano que ayudará a disminuir los índices de contagio. Así como también fue fundamental la colaboración política internacional, ya que mediante las experiencias de los demás países del mundo que fueron azotados, primeramente, sirvieron para que las otras naciones tomarán decisiones e implementarán acciones en pro de evitar la diseminación de la enfermedad. Hoy a más de un año desde que se reportó el primer caso de COVID-19, la ciencia y en especial la biotecnología, han sido uno de los pilares fundamentales para lograr contrarrestar la enfermedad, desde la identificación molecular y publicación de la secuencia genómica del virus, hasta las pruebas de ADN para el diagnóstico y finalizando con la obtención de diversas vacunas que hacen uso de varias plataformas genéticas para la lograr una eficacia del 95%. De no ser por lo esfuerzos conjuntos de múltiples organizaciones públicas y privadas que apoyaron el desarrollo científico – tecnológico hoy posiblemente el panorama mundial sería mucho más desalentador.

Referencias

- [1] F. Wu, S. Zhao, B. Yu, Y. Chen, Z. Song & M. Yuan. “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China”. *Nature*, 579(7798), 265-269. 2020. [Online]. Disponible en: doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [2] World Health Organization. *A Global Collaboration to Accelerate the Development, Production and Equitable Access to New COVID-19 diagnostics, therapeutics and vaccines*. Abril. 15, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/24-04-2020-commitment-and-call-to-action-global-collaboration-to-accelerate-new-covid-19-health-technologies>
- [3] K. Andresen, A. Rambaut, I. Lipkin, E. Holmes, R. Garry. “The proximal origin of SARS-CoV-2”. *Nature Medicine*, 26, 450-452. 2020. [Online] Disponible en: doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
- [4] B. Van Bezukom & A. Arundel *OECD Biotechnology Statistics*. 2009. [Online]. Disponible en: <https://www.oecd.org/sti/42833898.pdf>
- [5] T. Le, Z. Andreadakis, A. Kumar, R. Gomez, S. Tollefsen, M. Saville & S. Mayhew. “The COVID-19 vaccine development landscape”. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 305-306. April 2020. [Online] Disponible en: doi: 10.1038/d41573-020-00073-5
- [6] T. Capell, R. Twyman, V. Najera, J. Ma, S. Schillberg & P. Cristou. “Potential applications of plant biotechnology against SARSCoV-2.” *Trends in Plant Science*, 25(7), 635-643. Abril 2020. [Online] Disponible en: doi: 10.1016/j.tplants.2020.04.009
- [7] S. Rosales, V. Márquez, O. Gonzalez, R. Nieto & J. Arévalo. “What Does Plant-Based Vaccine Technology Offer to the Fight against COVID-19?”. *Vaccines*, 8(2), 183. Marzo 2020. [Online]. Disponible en: doi: 10.3390/vaccines8020183
- [8] M. Tahir ul Qamar, S. Alqahtani, M. Alamri & L. Chen. “Structural Basis of SARS-CoV-2 3CLpro and Anti-COVID-19 Drug Discovery from Medicinal Plants”. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(4), 313-319. Agosto 2020. [Online]. Disponible en: doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.

- [9] Medicago. *MEDICAGO AND GSK ANNOUNCE START OF PHASE 2/3 CLINICAL TRIALS OF ADJUVANTED COVID-19 VACCINE CANDIDATE*. 2020. [Online]. Disponible en <https://www.medicago.com/en/media-room/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate/>
- [10] P. Duddu. *Coronavirus treatment: Vaccines/drugs in the pipeline for COVID-19*. Abril. 16, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirus-mers-cov-drugs/>
- [11] P. Naveira. *Una planta de tabaco, clave para la vacuna de la COVID-19*. 2020. [Online]. Disponible en: https://as.com/diarios/2020/07/15/actualidad/1594799033_765875.html
- [12] J. Rice, WM. Ainley & P. Shewen. "Plant-made vaccines: biotechnology and immunology in animal health". *Animal Health Review*, 6(2), 199-209. 2005. [Online]. Disponible en: doi: 10.1079/ahr2005110.
- [13] S. Rosales. "Will plant-made biopharmaceuticals play a role in the fight against COVID-19?". *Taylor and Francis Public Health Emergency Collection*, 1-4. Abril 2020. [Online]. Disponible en: doi: 10.1080/14712598.2020.1752177
- [14] L. Jackson, E. Anderson, N. Roupael, P. Roberts et al. "An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report". *The New England Journal of Medicine*. Julio 2020. [Online]. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMoa2022483
- [15] J. Cohen. "Vaccine designers take first shots at COVID-19". *Science*, 368 (6486), 14-16. 2020. [Online] Disponible en: doi: 10.1126/science.368.6486.14
- [16] Naciones Unidas. *Más de 820 millones de personas pasan hambre y unos 2000 millones sufren su amenaza*. Julio. 15, 2019. [Online]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2019/07/1459231>
- [17] S. Fan, W. Si, Y. Zhang. "How to prevent a global food and nutrition security crisis under COVID-19?" *China Agricultural Economic Review*, 12 (3), 471-480. 2020. [Online] Disponible en: doi: 10.1108/CAER-04-2020-0065
- [18] A. Vidayasagar. *What Is CRISPR?*. Abril. 21, 2018. [Online]. Disponible en: <https://www.livescience.com/58790-crispr-explained.html>
- [19] R. Abbot, G. Dhamdhere, Y. Liu, X. Lin, L. Goudy, L. Zeng & L. Q. "Development of CRISPR as a prophylactic strategy to combat novel coronavirus and influenza". *bioRxiv*, 2020. [Online]. Disponible en: doi.org/10.1101/2020.03.13.991307
- [20] J. Daley. *CRISPR Gene Editing May Help Scale Up Coronavirus Testing*. Abril. 23, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com/article/crispr-gene-editing-may-help-scale-up-coronavirus-testing/>
- [21] A. Hernández. *COVID-10 Vaccines and Treatments through Biotechnology and Science*. Marzo. 25, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.croplifela.org/en/whats-new/links/covid-19-vaccines-and-treatments-through-biotechnology-and-science>
- [22] J. Ahn, Y. Sohn, S. Lee, H. Cho, Y. Hyun, J. H. Baek . . . S, Kim. (13 de abril de 2020). "Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea". *Journal of Korean Medicine Science*, 35(14), 149. Abril 2020. [Online] Disponible en: doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149.
- [23] I.F, Hung, K.To, C. Lee, K. Lung Lee, K. Chan, W. Yan, . . . B. Tang. "Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infections." *Clinical Infectious Diseases*, 52(4), 447-456. 2011. [Online] Disponible en: doi: 10.1093/cid/ciq106.
- [24] Y. Cheng, R. Wong, Y. Soo, W. Wong, C. Lee, M. Ng . . . G. Cheng. "Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong". *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(2005), 44-46. Diciembre 2004. [Online]. Disponible en: doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9.
- [25] J. Jiménez. *La UCR avanza para crear un medicamento contra el COVID-19, esta vez, a partir de plasma equino*. [Online]. Abril. 17, 2020. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2020/04/17/la-ucr-avanza-para-crear-un-medicamento-contra-el-covid-19-esta-vez-a-partir-de-plasma-equino.html>
- [26] J. Jiménez. *Analysis Reveals UCR-Produced Coronavirus Serums Inhibit Virus*. Julio. 28, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2020/07/28/analisis-revelan-que-los-sueros-contra-el-coronavirus-producidos-por-la-ucr-inhiben-el-virus.html>
- [27] J. Mora. *INSTITUTO CLODOMIRO PICADO: SUEROS ANTIOFÍDICOS PARA EL MUNDO*. Abril. 18, 2018. [Online]. Disponible en: <http://www.proinnova.ucr.ac.cr/es/2018/04/19/instituto-clodomiro-picado-sueros-antiofidicos-para-el-mundo/>
- [28] Genetic Engineering & Biotechnology News. *NIG Joins Forces with Pharmaceutical Companies to Fight COVID-19*. Abril. 20, 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.genengnews.com/news/nih-joins-forces-with-pharmaceutical-companies-to-fight-covid-19/>
- [29] CEPAL. *Dimensionar los efectos del COVID-19 para pensar en la reactivación*. Abril. 21, 2020. [Online]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45445/4/S2000286_es.pdf

- [30] M. Sancho. *COVID-19 golpea al agro por ¢14 mil millones; casi 7 mil personas afectadas*. Abril. 16, 2020. [Online]. Disponible en: <https://observador.cr/noticia/covid-19-golpea-al->
- [31] República. *CON UNA INVERSIÓN DE ¢4.267 MILLONES, GOBIERNO IMPULSA PROGRAMA DE ALTA TECNOLOGÍA PARA SECTOR AGROPRODUCTIVO*. Mayo. 15, 2020. [Online] Disponible en: <https://www.presidencia.go.cr/comunicados/2020/05/con-una-inversion-de-%E2%82%A4-267-millones-gobierno-impulsa-programa-de-alta-tecnologia-para-sector-agroproductivo/>
- [32] República. *Planificación de la Ruta Económica Post-Covid 19*. 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.ict.go.cr/es/documentos-institucionales/material-de-apoyo-coronavirus/decreto-declaratoria-de-emergencia/1682-medidas-de-reactivacion/file.html>