

Innovative technologies for the synthesis of pharmaceuticals in transgenic plants

N. Inshyna✉

Article info

Correspondence Author

N. Inshyna

E-mail:

n.inshyna@med.sumdu.edu.ua

Sumy State University,
Kharkivska Str., 116,
Sumy 40007, Ukraine

Sumy National Agrarian
University,
H. Kondratieva Str., 160,
Sumy, 40021,
Ukraine

Citation: Inshyna, N. (2025). Innovative technologies for the synthesis of pharmaceuticals in transgenic plants. *Scientific Progress & Innovations*, 28 (2), 126–130. doi: 10.31210/spi2025.28.02.19

The use of transgenic organisms for the production of pharmaceutical compounds has given rise to a new industry, biopharmaceutical, whose main products are vaccines, monoclonal antibodies, and therapeutic and nutraceutical proteins. The high cost of biopharmaceuticals necessitates the search for and development of new synthesis technologies that will ensure their availability to the general population. The aim of this study was to characterize the current achievements in the field of biopharmaceuticals and to determine the potential of transgenic plants as an alternative means for the production of therapeutic and preventive recombinant proteins. The study used a systematic approach, systematic analysis, and bibliosemantic method to review the literature on the synthesis of pharmaceuticals in transgenic plants. The development of plant genetic engineering has given rise to new methods for the synthesis of biologically active peptides and proteins characterized by better economic efficiency, productivity, and safety than traditional expression systems based on microbial or mammalian cells. Unlike bacteria, plants provide post-translational modification of proteins similar to those in the human body. This enables plants to produce biologically active recombinant human proteins of high quality. To date, transgenic plants have been created that are capable of synthesizing human proteipeptide hormones, enzymes, monoclonal antibodies, interferons, growth factors, cytokines, and microbial antigens for the production of vaccines. The development and improvement of the transient expression system in plants allows the production of pharmaceuticals in a short time, which is important during pandemics. The newest pharmaceuticals have been created on the basis of genetically modified plants: ZMapp, a complex of monoclonal antibodies against Ebola; Covifenz vaccine against SARS-CoV-2; and Eleliso, a drug for the enzyme replacement therapy of Gaucher disease. The production of edible vaccines is a priority area of application of transgenic plants in the pharmaceutical industry. The development and implementation of recombinant protein synthesis technologies based on plant expression systems creates new opportunities to provide humanity with affordable and safe therapeutic and preventive pharmaceuticals.

Keywords: recombinant proteins, monoclonal antibodies, vaccines, biotechnology, plant genetic engineering.

Інноваційні технології синтезу фармацевтичних сполук у трансгенних рослинах

Н. М. Іншина

Сумський державний
університет,
м. Суми, Україна

Сумський національний
аграрний університет,
м. Суми, Україна

Застосування трансгенних організмів з метою одержання фармацевтичних сполук започаткувало розвиток нової галузі – біофармацевтики, основними продуктами якої є вакцини, моноклональні антитіла, терапевтичні та нутрицевтичні білки. Висока вартість біофармацевтичних препаратів обумовлює необхідність пошуку і розробки нових технологій синтезу, що забезпечать їх доступність для широких верств населення. Метою даної роботи було охарактеризувати сучасні досягнення біофармацевтики та з'ясувати потенціал трансгенних рослин як альтернативних засобів для виробництва терапевтичних і профілактичних рекомбінантних білків. У дослідженні використовували системний підхід, системний аналіз та бібліосемантичний метод для огляду літературних джерел стосовно технологій синтезу фармацевтичних сполук у трансгенних рослинах. Розвиток генетичної інженерії рослин обумовив появу нових технологій синтезу біологічно активних пептидів і білків, що характеризуються кращими показниками економічної ефективності, продуктивності та безпеки, порівняно з традиційними системами експресії на основі клітин мікроорганізмів або ссавців. Рослини, на відміну від бактерій, володіють системами посттрансляційної модифікації білків, подібними до таких, що здійснюються в організмі людини. Це забезпечує можливість одержання біологічно активних рекомбінантних білків людини високої якості. На сьогодні створені трансгенні рослини, що здатні синтезувати білково-пептидні гормони людини, ферменти, моноклональні антитіла, інтерферони, фактори росту, цитокіни, антигени мікроорганізмів для виробництва вакцин. Розробка та вдосконалення системи тимчасової експресії трансгенів у рослинах дозволяє одержувати фармацевтичні сполуки у стислі терміни, що має важливе значення під час пандемій. На основі генетично модифікованих рослин створені фармацевтичні препарати: ZMapp – комплекс моноклональних антитіл проти лихоманки Ебола, вакцина Covifenz проти SARS-CoV-2, Елелісо – препарат для ферментозамісної терапії хвороби Гоше. Перспективним напрямом застосування трансгенних рослин у фармацевтичній галузі є виробництво істинних вакцин. Розробка і впровадження технологій синтезу рекомбінантних білків на основі рослинних систем експресії відкриває нові можливості забезпечення людства ефективними та доступними фармацевтичними препаратами.

Ключові слова: рекомбінантні білки, моноклональні антитіла, вакцини, біотехнологія, генетична інженерія рослин.

Бібліографічний опис для цитування: Іншина Н. М. Інноваційні технології синтезу фармацевтичних сполук у трансгенних рослинах. *Scientific Progress & Innovations*. 2025. № 28 (2). С. 126–130.

Розвиток і вдосконалення методів генетичної інженерії рослин відкриває нові перспективи для їх застосування у медичній і фармацевтичній галузі з метою одержання біологічно активних рекомбінантних білків і пептидів, що є складовими багатьох лікарських засобів [1–2]. Наразі вартість біофармацевтичних препаратів обмежує їх доступність, що обумовлює необхідність розробки нових економічно доцільних технологій синтезу.

Застосування трансгенних рослин в якості продуцентів рекомбінантних білків має суттєві переваги порівняно із традиційними системами експресії на основі бактерій або культури клітин ссавців. Клітини рослин, на відміну від мікроорганізмів, володіють механізмами посттрансляційної модифікації синтезованих білків, подібними до таких, що відбуваються в клітинах людини [3]. Біофармацевтичні препарати рослинного походження дешеві у виробництві та зберіганні, вони є безпечними, оскільки не містять вірусів чи пріонів, здатних вражати клітини людини [4–5]. Вартість виробництва рекомбінантних білків у рослинах може бути в 10–50 разів нижчою, ніж виробництво того самого білка шляхом ферментації *Escherichia coli* [6]. Виробництво фармацевтичних сполук у рослинах легко масштабувати [7].

Перші дослідження з можливості синтезу рекомбінантних білків людини у трансгенних рослинах були здійснені у 1980-ті рр. Були створені генетично модифіковані сорти тютюну, що здатні синтезувати гормон росту людини (1986 р.), імуноглобулін G (1989 р.), альбумін сироватки крові (1990 р.). Пізніше були розроблені технології синтезу компонентів вакцин, інтерферонів, моноклональних антитіл та ферментів для фармацевтичної промисловості [5, 8].

У 2012 р. був комерціалізований перший фармацевтичний продукт на основі трансгенних рослин «Елелісо» Protalix Biotherapeutics Inc., що використовується для лікування хвороби Гоше [9]. Молекулярною причиною захворювання є спадковий дефіцит ферменту глюкоцереброзидази. Для зменшення клінічних симптомів захворювання здійснюють ферментозамісну терапію. У якості джерела глюкоцереброзидази використовували плаценту людини. Препарат глюкоцереброзидази був одним із найдорожчих у світі, оскільки для одного пацієнта з хворобою Гоше I типу необхідно було витратити 10–12 тон плаценти на рік. Розробка технології синтезу глюкоцереброзидази у генетично модифікованому тютюні суттєво знизила вартість одержання препарату і зробила його доступним для пацієнтів [10].

На сьогодні генетично змінено більше 150 різних видів рослин, їх застосовують для синтезу біоактивних пептидів і білків, виробництва моноклональних антитіл та компонентів вакцин [11–12].

Метою проведеного огляду було охарактеризувати сучасні досягнення біофармацевтики та з'ясувати потенціал трансгенних рослин як альтернативних засобів для виробництва терапевтичних і профілактичних рекомбінантних білків.

Завдання роботи полягали у висвітленні основних методів генетичної трансформації рослин з метою їх використання в якості систем експресії для синтезу

рекомбінантних білків медичного призначення, а також для розробки технологій одержання істивних вакцин.

В роботі використовували системний підхід, системний аналіз та бібліосемантичний метод дослідження. Були проаналізовані сучасні англомовні джерела стосовно розробки і впровадження технологій синтезу фармацевтичних сполук на основі трансгенних рослин. Інформаційний пошук здійснювали з використанням баз даних: PubMed, Web of Science Core Collection, Scopus та Google Scholar.

Методи генетичної трансформації рослин

Найчастіше у якості біореакторів для синтезу фармацевтичних сполук використовують трансгенні сорти тютюну, кукурудзи, сої, помідорів, рису, пшениці, картоплі, сафлору, люцерни та листової гірчиці [13]. Рослини генетично модифікуються шляхом введення генів, що забезпечують синтез рекомбінантних білків або пептидів. З цією метою найчастіше застосовують опосередковану *Agrobacterium tumefaciens* трансформацію ядерної ДНК рослин. Даний метод забезпечує стабільну експресію трансгенів у рослинах, проте рівень експресії не завжди достатній для виробництва біофармацевтичних білків у промислових масштабах [14].

В якості альтернативи були розроблені системи тимчасової експресії трансгенів з використанням вірусних векторів, які забезпечують швидку експресію білка на високому рівні протягом кількох днів. Тимчасова експресія рослин має величезний потенціал для виробництва білків швидкого реагування, екстрених вакцин або біопрепаратів, що було доведено під час спалаху лихоманки Ебола в 2014 р. На основі трансгенного тютюну *Nicotiana benthamiana* був розроблений фармацевтичний препарат ZMapp – комплекс моноклональних антитіл проти лихоманки Ебола [9, 15]. Під час пандемії COVID-19 застосування систем тимчасової експресії дозволило у стислі терміни одержати моноклональні антитіла та субодичні вакцини проти SARS-CoV-2 [16–17]. Використовуючи платформу тимчасової експресії, можна в короткі терміни масштабувати виробництво рекомбінантних білків у рослинах [18].

Іншим підходом у застосуванні рослин для синтезу рекомбінантних білків є генетична трансформація хлоропластів. Перевагами трансформантів хлоропластів є безпечність та високий рівень експресії трансгенів. Встановлено, що при введенні гену фактору росту людини у ДНК хлоропластів кількість синтезованого білка значно вища, ніж при вбудовуванні цього ж гену у ядерну ДНК [19]. На сьогодні тютюн *N. benthamiana* найактивніше використовувався для виробництва рекомбінантних білків у хлоропластах.

Для одержання фармацевтичних сполук використовують не лише цілі рослини, але й суспензійні культури рослинних клітин [20]. Перший рослинний фармацевтичний препарат Елелісо був вироблений у суспензійних культурах клітин тютюну та моркви, що доводить ефективність даної технології.

Таким чином, основними технологіями, що використовуються для виробництва фармацевтичних сполук у трансгенних рослинах, є генетична трансформація ядерної ДНК, що забезпечує стабільну або тимчасову експресію трансгенів, трансформація ДНК хлоропластів, застосування суспензійних культур трансформаних рослинних клітин.

Виробництво рекомбінантних білків людини

Завдяки досягненням генної інженерії створені трансгенні рослини, що здатні синтезувати різноманітні антитіла ссавців і людини, фактори росту, цитокіни, інтерферони, фактори згортання крові, гормони (інсулін, соматотропін, еритропоєтин, кальцитонін), ферменти, колаген, альбумін та інші рекомбінантні білки [8, 21–24].

В якості продуцента рекомбінантних білків людини найчастіше використовують тютюн, оскільки дана рослина швидко нарощує біомасу і є зручним об'єктом для генетичної трансформації. Два види тютюну *N. benthamiana* та *N. tabacum* застосовують як для стабільної, так і для тимчасової експресії трансгенів.

У 2000 р. була розроблена технологія синтезу колагену людини у трансгенному тютюні. Для генетичної трансформації рослини використовували метод агроінфільтрації. Продуктивність синтезу колагену становила 200 мг/кг листя, що значно перевищує показники інших технологій. Ізраїльська компанія CollPlant Inc. успішно застосовує технологію виробництва рекомбінантного колагену людини на основі клітинної лінії тютюну [9]. Наведені дані підтверджують той факт, що трансгенні рослини є альтернативним джерелом рекомбінантного колагену для потреб медичної і косметичної галузей.

На сьогодні більше 100 рекомбінантних білків людини можна одержувати за допомогою трансгенних рослин. Генетично модифікований тютюн здатний синтезувати епідермальний фактор росту людини [19] та інсулін [23]. Трансгенний рис є продуцентом альфа-1-антитрипсину людини, що застосовується у терапії емфіземи легень і захворювань печінки [21]. Антикоагулянт гірудин синтезується генетично модифікованими сортами ріпаку, тютюну та гірчиці. Канадська компанія SemBioSys вирощує трансгенний ріпак для виробництва гірудину [9].

Гени багатьох регуляторних білків були експресовані у рослинах: еритропоєтину, інтерлейкінів, енкефалінів, цитокінів, факторів росту та ін. [24].

Українські вчені з Інституту клітинної біології та генетичної інженерії НАН України створили генетично модифіковані томати, що синтезують людський альфа-інтерферон [25]. Активність альфа-інтерферону у листі томатів становила 800 000 МО/г. Дослідження, проведені на тваринах, підтвердили високу біологічну активність та ефективність противірусної дії альфа-інтерферону рослинного походження. Плоди трансгенних томатів, що містять альфа-інтерферон, можуть бути доступними і ефективними противірусними засобами, що не

втрачають захисної дії навіть після тривалого зберігання.

Незважаючи на суттєві переваги рослин як альтернативних продуцентів рекомбінантних білків людини, поки що вони не в змозі конкурувати з традиційними системами експресії на основі клітин мікроорганізмів та ссавців, оскільки останні достатньо вивчені та охарактеризовані з точки зору нормативно-правових аспектів їх застосування у промислових умовах.

Синтез моноклональних антитіл

Традиційними продуцентами моноклональних антитіл є гібридоми – штучні гібридні клітини, створені шляхом злиття В-лімфоцитів людини та клітин мієломи. Застосування трансгенних рослин у якості продуцентів моноклональних антитіл дозволить суттєво знизити вартість їх одержання.

Найчастіше для синтезу моноклональних антитіл людини використовують генетично модифіковані сорти тютюну, картоплі, сої, люцерни, рису і кукурудзи [26–27]. Моноклональні антитіла, синтезовані у трансгенних рослинах, не поступаються за ефективністю дії антитілам, одержаним на основі гібридів. Це підтверджують дані клінічного дослідження химерного антитіла IgG–IgA рослинного походження та його аналога, синтезованого гібридом. Обидва антитіла були ефективним проти поверхневого антигену основного збудника карієсу *Streptococcus mutans* і запобігали повторній колонізації *S. mutans* [8].

Розроблені рослинні технології синтезу моноклональних антитіл проти ентеровірусу, в експериментах на тваринах була доведена ефективність їх дії [28]. У 2015 р. вперше отримані моноклональні антитіла проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) із використанням генетично модифікованих рослин тютюну [29–30].

На основі трансгенного тютюну *N. benthamiana* створений фармацевтичний препарат ZMapp – комплекс моноклональних антитіл проти лихоманки Ебола. Під час пандемії COVID-19 застосування систем тимчасової експресії трансгенів у рослинах дозволило у стислі терміни одержати моноклональні антитіла та суб'єдиничні вакцини проти SARS-CoV-2 та забезпечило можливість швидкого реагування [15, 18].

Трансгенні рослини забезпечують високий рівень продуктивності моноклональних антитіл: генетично модифікована кукурудза здатна виробляти до 1 кг антитіл з 0,4 га посівної площі. Потенційні можливості виробництва становлять до 10 кг антитіл на 1 га [6]. Навіть після тривалого зберігання трансгенних рослин, антитіла, виділені з них, не втрачають своїх властивостей. Було підраховано, що вартість виробництва 1 кг моноклональних антитіл у соєвих бобах на рівні експресії 1 % від загального білка становить приблизно 100 доларів США [24].

Таким чином, застосування генетично модифікованих рослин в якості продуцентів моноклональних антитіл людини відкриває нові можливості забезпечення людства цінними терапевтичними засобами з мінімальними економічними витратами.

Виробництво вакцин на основі трансгенних рослин

Трансгенні рослини здатні синтезувати антигени мікроорганізмів, що використовуються як компоненти вакцин. Так наприклад, трансгенні томати є продуцентами антигенів вірусів папіломи людини, гепатиту В, ВІЛ та ін. [31]. Основними перевагами виробництва вакцин рослинного походження є економічна ефективність, безпечність і термостабільність компонентів вакцин, що значно спрощує вимоги до їх зберігання і транспортування. Найдорожчим етапом у виробництві рекомбінантних білків у рослинах є очищення синтезованих продуктів. Однак цей етап можна не здійснювати, якщо для виробництва антигенів використовувати харчові культури, що можуть бути основою їстівних вакцин [32]. Сучасні методи генетичної інженерії дозволяють забезпечити високий рівень експресії антигенів у рослинах, що є достатнім для формування імунної відповіді при пероральному введенні вакцини. Наразі тривають клінічні дослідження новітніх розробок у даній галузі. У Японії науковці Токійського університету провели випробування на людях пероральної вакцини MusoRice-СТВ проти холери на основі трансгенного рису. Рослини продукували фрагмент холерного токсину В, який розпізнається імунною системою людини. За результатами клінічного дослідження введення пероральної вакцини призвело до синтезу антитіл IgA та IgG, специфічних до холерного токсину В, що підтвердило ефективність імунізації [33]. На відміну від існуючих вакцин проти холери, їстівна вакцина не потребує охолодження при зберіганні та має низьку вартість, що обумовлює її доступність та зручність у використанні.

Вчені працюють над розробкою їстівних вакцин на основі овочів та фруктів. У якості продуцентів антигенів використовують томати, картоплю, моркву, салат латук, яблука, банани та ін. При споживанні сирих овочів та фруктів вакцинні антигени потрапляють до організму людини, активуючи імунний захист.

На основі трансгенних томатів була розроблена субодинична вакцина проти респіраторно-синцитіального вірусу [34]. На основі трансгенної картоплі, здатної синтезувати антигени ентеротоксигенної *E. Coli*, створена вакцина проти бактерій, які викликають діарею. Досліджується можливість розробки їстівної вакцини проти гепатиту В на основі генетично модифікованого салату. Тривають спроби створити їстівні вакцини проти холери та аутоімунного діабету [35]. У перспективі будуть створені вакцини для немовлят на основі трансгенних бананів. Результати наукових досліджень підтверджують можливість використання бананів для розробки вакцин проти кору, поліомієліту, дифтерії, жовтої лихоманки та деяких типів вірусної діареї [36].

Крім низької вартості виробництва, перевагами вакцин на рослинній основі є стабільність, безпечність та ефективність. Рослинні вакцини не містять патогенів, здатних інфікувати клітини людини. Трансгенні рослини можуть синтезувати фрагменти антигенів з меншою токсичною дією,

що знижує несприятливі ефекти при застосуванні пероральних вакцин. Сучасні методи генетичної інженерії рослин дозволяють створювати багатокомпонентні рослинні вакцини.

Висновки

Метою проведеного огляду було охарактеризувати сучасні досягнення біофармацевтики та з'ясувати потенціал трансгенних рослин як альтернативних засобів для виробництва терапевтичних і профілактичних рекомбінантних білків. Трансгенні рослини є альтернативними засобами економічно ефективного виробництва рекомбінантних білків фармацевтичного призначення: гормонів, факторів росту, інтерферонів, факторів згортання крові, ферментів, антитіл та ін.

Рослини мають як економічні, так і технічні переваги порівняно зі звичайними системами експресії для виробництва фармацевтичних продуктів. Системи тимчасової експресії трансгенів у рослинах дозволяють в короткі терміни здійснювати виробництво моноклональних антитіл і компонентів вакцин проти нових інфекцій, що забезпечує можливість швидкого реагування медичної і фармацевтичної галузей на виклики під час пандемій, зокрема COVID-19.

Розробка технологій створення пероральних вакцин на основі трансгенних рослин відкриває нові можливості для здійснення потужної імунізації населення особливо в країнах, що розвиваються.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів регуляції експресії трансгенів у рослинах. Реалізація і впровадження технологій синтезу фармацевтичних сполук на основі рослинних систем експресії у виробництво в промислових масштабах потребує розробки відповідного нормативно-правового забезпечення.

Конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів щодо викладу та результатів досліджень.

References

1. Awasthi, A. (2021). An overview on transgenic plants as biopharmaceutical factories. *Asian Journal of Multidimensional Research*, 10 (11), 183–188. <https://doi.org/10.5958/2278-4853.2021.01081.8>
2. Burnett, M. J. B., & Burnett, A. C. (2019). Therapeutic recombinant protein production in plants: Challenges and opportunities. *Plants, People, Planet*, 2 (2). <https://doi.org/10.1002/ppp3.10073>
3. Schillberg, S., & Finnen, R. (2021). Plant molecular farming for the production of valuable proteins – Critical evaluation of achievements and future challenges. *Journal of Plant Physiology*, 258–259, 153359. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2020.153359>
4. Xu, J. (2023). Harnessing the power of plants: A green factory for bioactive compounds. *Life*, 13 (10), 2041. <https://doi.org/10.3390/life13102041>
5. Giddings, G., Allison, G., Brooks, D., & Carter, A. (2000). Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*, 18 (11), 1151–1155. <https://doi.org/10.1038/81132>
6. Schillberg, S., Raven, N., Spiegel, H., Rasche, S., & Buntru, M. (2019). Critical analysis of the commercial potential of plants for the production of recombinant proteins. *Frontiers in Plant Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00720>

7. Verma, A., & Singh, D. (2021). Transgenic plants role in agriculture and biopharmaceuticals. *Asian Journal of Multidimensional Research*, 10 (11), 176–182. <https://doi.org/10.5958/2278-4853.2021.01080.6>
8. Daniell, H., Streatfield, S. J., & Wycoff, K. (2001). Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends in Plant Science*, 6 (5), 219–226. [https://doi.org/10.1016/s1360-1385\(01\)01922-7](https://doi.org/10.1016/s1360-1385(01)01922-7)
9. Zahmanova, G., Aljabali, A. A. A., Takova, K., Minkov, G., Tambuwala, M. M., Minkov, I., & Lomonosoff, G. P. (2023). Green biologies: Harnessing the power of plants to produce pharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (24), 17575. <https://doi.org/10.3390/ijms242417575>
10. Zimran, A., Gonzalez-Rodriguez, D. E., Abrahamov, A., Cooper, P. A., Varughese, S., Giraldo, P., Petakov, M., Tan, E. S., & Chertkoff, R. (2018). Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 68, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.005>
11. Kulshreshtha, A., Sharma, S., Padilla, C. S., & Mandadi, K. K. (2022). Plant-based expression platforms to produce high-value metabolites and proteins. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1043478>
12. Shanmugaraj, B. I. Bulaon, C. J., & Phoolcharoen, W. (2020). Plant molecular farming: A viable platform for recombinant biopharmaceutical production. *Plants*, 9 (7), 842. <https://doi.org/10.3390/plants9070842>
13. Eidenberger, L., Kogelmann, B., & Steinkellner, H. (2023). Plant-based biopharmaceutical engineering. *Nature Reviews Bioengineering*, 1, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s44222-023-00044-6>
14. Moon, K.-B., Park, J.-S., Park, Y.-I., Song, I.-J., Lee, H.-J., Cho, H. S., Jeon, J.-H., & Kim, H.-S. (2019). Development of systems for the production of plant-derived biopharmaceuticals. *Plants*, 9 (1), 30. <https://doi.org/10.3390/plants9010030>
15. Tusé, D., Nandi, S., McDonald, K. A., & Buyel, J. F. (2020). The Emergency response capacity of plant-based biopharmaceutical manufacturing-what it is and what it could be. *Frontiers in Plant Science*, 11, 594019. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.594019>
16. Hager, K. J., Pérez Marc, G., Gobeil, P., Diaz, R. S., Heizer, G., Llapur, C., Makarkov, A. I., Vasconcellos, E., Pillet, S., Riera, F., Saxena, P., Geller Wolff, P., Bhutada, K., Wallace, G., Aazami, H., Jones, C. E., Polack, F. P., Ferrara, L., Atkins, J., & Boulay, I. (2022). Efficacy and safety of a recombinant plant-based adjuvanted Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 386 (22). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201300>
17. Jamal, Q. M. S. (2022). Antiviral potential of plants against COVID-19 during outbreaks-an update. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (21), 13564. <https://doi.org/10.3390/ijms232113564>
18. Rosales-Mendoza, S. (2020). Will plant-made biopharmaceuticals play a role in the fight against COVID-19? *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1–4. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1752177>
19. Wang, Y., Fan, J., Wei, Z., & Xing, S. (2023). Efficient expression of fusion human epidermal growth factor in tobacco chloroplasts. *BMC Biotechnology*, 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s12896-022-00771-5>
20. Xu, J., PerezSanchez, P., & Sadravi, S. (2025). Unlocking the full potential of plant cell-based production for valuable proteins: Challenges and innovative strategies. *Biotechnology Advances*, 79, 108526. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2025.108526>
21. Mirzaee, M., Osmani, Z., Frébortová, J., & Frébort, I. (2022). Recent advances in molecular farming using monocot plants. *Biotechnology Advances*, 107913. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107913>
22. Kolotilin, I. (2022). Plant-produced recombinant cytokines IL-37b and IL-38 modulate inflammatory response from stimulated human PBMCs. *Scientific Reports*, 12 (1), 19450. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23828-z>
23. Boyhan, D., & Daniell, H. (2010). Low-cost production of proinsulin in tobacco and lettuce chloroplasts for injectable or oral delivery of functional insulin and C-peptide. *Plant Biotechnology Journal*, 9 (5), 585–598. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2010.00582.x>
24. Huebbers, J. W., & Buyel, J. F. (2021). On the verge of the market – Plant factories for the automated and standardized production of biopharmaceuticals. *Biotechnology Advances*, 46, 107681. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107681>
25. Yaroshko, O., Ovcharenko, O., Zhlobak, N., Rudas, V., Moseiko, V., Morgun, B., Shcherbak, N., & Kuchuk, M. (2022). Expression of HuINFalpha-2b gene in transgenic tomato plants of the cv. Shedevr long shelf-life variety and maintenance of physiologically active human interferon alpha-2b during fruit storage. *FEBS Open Bio*, 12, 04.4-022.
26. Donini, M., & Marusic, C. (2019). Current state-of-the-art in plant-based antibody production systems. *Biotechnology Letters*, 41 (3), 335–346. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02651-z>
27. Jin, C., Hinterdorfer, P., Lee, J. H., & Ko, K. (2025). Plant production systems for recombinant immunotherapeutic proteins. *Plant Biotechnology Reports*, 19 (1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11816-024-00956-8>
28. Rattanapisit, K., Chao, Z., Siri Wattananon, K., Huang, Z., & Phoolcharoen, W. (2019). Plant-Produced Anti-Enterovirus 71 (EV71) monoclonal antibody efficiently protects mice against EV71. *Infection. Plants*, 8 (12), 560. <https://doi.org/10.3390/plants8120560>
29. Gutierrez-Valdes, N., Cunyat, F., Balieu, J., Walet-Balieu, M.-L., Paul, M. J., de Groot, J., Blanco-Perera, A., Carrillo, J., Lerouge, P., Seters, M. J., Joensuu, J. J., Bardor, M., Ma, J., Blanco, J., & Ritala, A. (2024). Production and characterization of novel Anti-HIV Fc-fusion proteins in plant-based systems: Nicotiana benthamiana & tobacco BY-2 cell suspension. *New Biotechnology*, 83, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2024.08.499>
30. Singh, A. A., Pooe, O., Kwezi, L., Lotter-Stark, T., Stoychev, S. H., Alexandra, K., Gerber, I., Bhiman, J. N., Vorster, J., Pauly, M., Zeitlin, L., Whaley, K., Mach, L., Steinkellner, H., Morris, L., Tsekoa, T. L., & Chikwamba, R. (2020). Plant-based production of highly potent anti-HIV antibodies with engineered posttranslational modifications. *Scientific Reports*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63052-1>
31. Gaobotse, G., Venkataraman, S., Mmereke, K. M., Moustafa, K., Hefferon, K., & Makhzoum, A. (2022). Recent progress on vaccines produced in transgenic plants. *Vaccines*, 10 (11), 1861. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111861>
32. Naik, P. (2022). Edible vaccines: Current scenario and future prospects. *Future Foods*, 305–313. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91001-9.00034-7>
33. Yuki, Y., Nojima, M., Kashima, K., Sugiura, K., Maruyama, S., Kurokawa, S., Yamanoue, T., Nakahashi-Ouchida, R., Nakajima, H., Hiraizumi, T., Kohno, H., Goto, E., Fujihashi, K., & Kiyono, H. (2022). Oral MucoRice-CTB vaccine is safe and immunogenic in healthy US adults. *Vaccine*, 40 (24), 3372–3379. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.051>
34. Ward, B. J., Séguin, A., Couillard, J., Trépanier, S., & Landry, N. (2021). Phase III: Randomized observer-blind trial to evaluate lot-to-lot consistency of a new plant-derived quadrivalent virus like particle influenza vaccine in adults 18–49 years of age. *Vaccine*, 39 (10), 1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.004>
35. Stander, J., Mbewana, S., & Meyers, A. E. (2022). Plant-Derived human vaccines: Recent developments. *BioDrugs*, 36 (5), 573–589. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00544-8>
36. Su, H., van Eerde, A., Rimstad, E., Bock, R., Branza-Nichita, N., Yakovlev, I. A., & Clarke, J. L. (2023). Plant-made vaccines against viral diseases in humans and farm animals. *Frontiers in Plant Science*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1170815>

ORCID

N. Inshyna 

<https://orcid.org/0000-0002-8204-8547>



2025 Inshyna N. This is an open-access article distributed under the Creative Commons Attribution License <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.