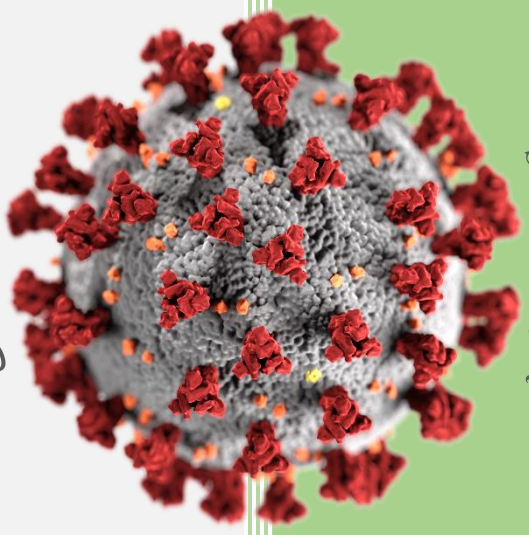
دانشگاه تربیت مدرس

دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



نقش مهندسی ژنتیک گیاهی در برابر کرونا

دکتر آرمان بیرقدار کشکولی[۱]، دکتر علیرضا بابایی[۲]

[۱]استادیار مهندسی متابولیک گیاهان دارویی، گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی

a.beyraghdar@modares.ac.ir

[۲]دانشیار بیوتکنولوژی گیاهان زینتی، گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی

دانشگاه تربیت مدرس

برای دسترسی به آرشیو گزارش‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

https://modares.ac.ir/~covid

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

۳ تیر ۱۳۹۹

گروه مطالعات علم و فناوری – ۴۹

مقدمه

سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس (SARS-CoV-2) یک نوع جدید از ویروس کرونا است که عامل همه‌گیری‌های انسانی در دوره کنونی از تاریخ بشر گردیده است. بشر نیازمند رهبری و همبستگی علمی برای شکست این ویروس می‌باشد. محققین بخش علوم گیاهی نیز نقش قابل توجهی در مبارزه با این بیماری ایفا نموده‌اند و در همکاری مستمر با سایر گروه‌های علمی و شرکت‌های معتبر جهانی چندملیتی در تلاش جهت مبارزه با این بیماری می‌باشند. این تلاش‌ها توسط محققان بیوتکنولوژی گیاهی در جهت تولید و عرضه سریع آنتی‌ژن‌های پروتئین و آنتی‌بادی‌های کیت‌های تشخیصی و سیستم‌های با قابلیت تولید وسیع تجاری برای تولید سریع و بهینه واکسن‌ها و داروهای ضد ویروسی توسط روش‌های نوآورانه بیوتکنولوژی گیاهی می‌باشد. در ادامه به برخی کاربردها و تلاش‌ها در زمینه بیوتکنولوژی گیاهی و کاربرد آن در مبارزه با بیماری کرونا پرداخته می‌شود.

بیوتکنولوژی گیاهی و کمک به مقابله با بیماری کرونا ویروس

بیماری کرونا (COVID-19) در اواخر سال ۲۰۱۹ در کشور چین (استان هوبئی به مرکزیت ووهان) شیوع بالقوه کشنده یافته و در مدت زمان کوتاهی به یک همه‌گیری جهانی در قرن حاضر تبدیل شده است. تبعات بهداشتی اقتصادی این پاندمی به نحوی بوده است که بسیاری از کشورها در تلاش برای انجام اقدامات مراقبتی جهت کنترل و مهار سریع این ویروس بر آمده‌اند. باور بر این است که محققانی که در پروژه‌های کاربردی گیاهی (به خصوص حوزه مهندسی ژنتیک و متابولیت) فعالیت می‌کنند می‌توانند در این زمان مهم از دانش و زیرساخت‌های خود به عنوان ابزاری برای توسعه و تولید روش‌های تشخیصی، پیشگیری و درمانی استفاده نمایند. باور محققین علوم تجربی بر این است که ممکن است تنها گیاهان بتوانند بستری کاربردی جهت ساخت مقادیر گسترده روش‌های شناسایی، درمان و پیشگیری در بازه زمانی کوتاه (چند هفته تا چند ماه) ارائه دهند. این در حالی است که بسیاری از شرکت‌های معتبر تولیدی (برای مثال واکسن) با استفاده از سایر سیستم‌های سلولی، بهترین زمان ممکن جهت تولید انبوه را حداقل ۱۲ تا ۱۸ ماه (در صورت دستیابی) ذکر نموده‌اند.

در ادامه دو حوزه مهم در مقابله با بیماری کرونا را با تمرکز بر بیوتکنولوژی گیاهی و ظرفیت مهندسی ژنتیک و متابولیک گیاهان که شامل تولید واکسن‌های نوترکیب (پیشگیری) و تولید داروهای ضد ویروس در گیاهان است را با استفاده از روش‌های زیست‌فن‌آورانه مورد بحث و بررسی قرار می‌دهیم.

تاریخچه استفاده از گیاهان و کمک به علم پزشکی

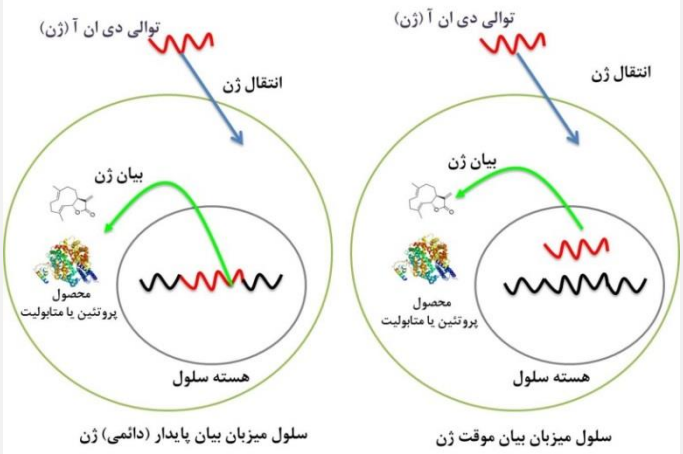
مواد زیستی فعال دارویی مبتنی بر پروتئین، به دلیل ترکیبی از زیست‌فعال بودن، اختصاصی بودن، ایمنی و میزان موفقیت به طور فزاینده‌ای اهمیت یافته‌اند. باکتری اشریشیا کولی، مخمر و سلول‌های حیوانی به طور سنتی به عنوان سیستم بیان نابجا برای تولید پروتئین‌های دارویی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال، این سیستم‌های بیان، اغلب توسط عواملی از جمله هزینه‌های بالای تولید، خطرات احتمالی آلودگی محصول و پیچیدگی و اختلاف مقیاس تا تولید صنعتی محدود می‌شوند. گیاهان به‌عنوان یک سیستم بیان جایگزین امیدوارکننده برای تولید پروتئین‌های دارویی ظهور کرده‌اند. دلیل محبوبیت سیستم‌های بیان گیاهی را می‌توان به مزایای بالقوه آن‌ها از جمله هزینه‌های پایین تولید، سهولت دستیابی به مقادیر تجاری و کاهش خطر آلودگی محصول توسط ویروس و یا سموم خطرناک پستانداران بیان نمود. امروزه استفاده از گیاهان به عنوان کارخانه‌ای برای تولید پروتئین‌های دارویی نوترکیب، از جمله آنزیم‌های صنعتی، و متابولیت‌های ثانویه دارویی به عنوان کشاورزی مولکولی (Molecular farming) شناخته می‌شود.

در دهه‌های اخیر، پیشرفت در زیست‌شناسی مولکولی و مهندسی ژنتیک فرصت‌هایی را برای گسترش استفاده از گیاهان برای طیف بسیار وسیع‌تری از محصولات با اهمیت پزشکی ایجاد کرده است. در حقیقت، کشاورزی مولکولی با استفاده از گیاهان تراریخته به عنوان یک رویکرد نوین، نوید بخش تولید محصولات زیست دارویی ازجمله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، واکسن‌ها، فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها و آنزیم‌ها گردیده است. پیشگامان کشاورزی مولکولی در ابتدا مهمترین مزیت گیاهان را اقتصاد، مقیاس‌پذیری و ایمنی می‌دانستند، زیرا گیاهان می‌توانند در مقیاس وسیع ارزان کشت شوند و از رشد پاتوژن‌های انسانی نیز پشتیبانی نمی‌کنند. اولین مزیت در مورد سیستم‌های گیاهی توانایی انجام اصلاحات مولکولی بعد از فرایند ترجمه از مولکول RNA به پروتئین یوکاریوتی مانند گلیکوزیلاسیون و تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی است که اغلب برای فعالیت بیولوژیکی بسیاری از پروتئین‌های پستانداران ضروری است. مزیت دیگر خطر بسیار پایین آلودگی توسط پاتوژن‌های انسانی (و یا سایر پستانداران) است که همواره هنگام استفاده از سلول‌های کشت پستانداران به عنوان بیوراکتور نگران کننده بوده‌است. از سوی دیگر نیازهای رشد گیاه نسبت به سیستم‌های کشت سلولی سنتی به نسبت ساده‌تر و ارزان قیمت می‌باشد و همچنین امکان مقیاس‌پذیری ارزان و تقریباً نامحدود را فراهم می‌آورد. کشت سلول‌های گیاهی نیازهای رشد بسیار ساده‌تری نسبت به کشت سلولی پستانداران یا حشرات دارند که قادر به استفاده از نور به عنوان منبع اصلی انرژی بوده و در نهایت کاهش هزینه‌ها را به همراه دارد. مزیت نسبی دیگر سیستم‌های گیاهی مقاومت بالا و اثر نسبتاً پایین بر روی پروتئین‌ها و متابولیت‌های نوترکیب

می‌باشد که امکان فرایندهای پایین دستی از جمله خالص‌سازی و همچنین استفاده مستقیم به صورت مصرف خوراکی با حداقل میزان پردازش و فرمولاسیون را فراهم می‌آورند.

بیان موقت ژن‌ها (Transient gene expression) در گیاهان روشی مفید و در برخی موارد جایگزینی مناسب برای تراریختی پایدار به ویژه در غلات، گیاهان درختی و گیاهانی است که باززایی و یا تراریختی آن‌ها با مشکل مواجه است. در این روش در زمانی کوتاه تعداد زیادی از نسخه‌های ژن خارجی وارد سلول گیاهی شده، رونویسی و ترجمه می‌شوند. چون توالی DNA در ژنوم میزبان وارد نمی‌شود، بیان ژن تحت تأثیر فرایندها و تغییرات اپی‌ژنتیکی قرار نمی‌گیرد. بیان موقت ژن‌های خارجی در سلول‌های گیاهی روشی مفید و کارآمد در مطالعات بررسی عملکرد ژن‌ها مانند افزایش بیان ژن، خاموش‌سازی ژن، شبکه بیانی ژن‌ها، تعیین محل استقرار پروتئین، بررسی پروموتر و شناسایی مسیرهای بیوسنتزی است. همچنین استفاده از این روش در صنایع بیوتکنولوژی همچون تولید پروتئین‌های نوترکیب (آنتی‌بادی‌ها، واکسن‌ها و ترکیبات دارویی) مورد استفاده قرار گرفته است. انتقال ژن در گیاهان با روش‌های مختلفی انجام می‌شود که در بسیاری از موارد این روش‌ها با هم هم‌پوشانی داشته و از تلفیق آن‌ها برای بیان موقت در گیاهان استفاده می‌شود. بیان موقت ژن‌ها می‌تواند از طریق ناقل‌های ویروسی یا ناقل‌های دوتایی باکتریایی انجام شود که به قابلیت بیان ویروسی و یا سیستم انتقال از طریق اگروباکتریوم برای انتقال ژن وابسته است. در ماه می سال ۲۰۱۲ نخستین پروتئین دارویی تولید شده در گیاه تنباکو تأییدیه‌های لازم را برای استفاده در انسان به دست آورد. این آنزیم برای درمان بیماری Gaucher در چندین آزمایش بالینی با موفقیت به کار رفته است.

امکان انتقال یک یا چند ژن به یک سلول گیاهی با استفاده از تراریختی گذرا و مطالعه برهمکنش آن‌ها در یک بازه زمانی کوتاه موجب سرعت بخشیدن به تحقیقات مربوط به عملکرد ژن‌ها شده و چشم‌انداز روشنی را پیش روی محققان و اصلاح‌گران قرار داده است. همچنین با استفاده از بیان موقت برای تولید انبوه پروتئین‌های دارویی با هزینه کمتر، در زمان کوتاه‌تر و بدون نگرانی از وجود آلودگی به عوامل بیماری‌زا از یک سو و تولید سریع واکسن‌ها در زمان شیوع بیماری‌ها و کنترل بیماری‌های همه‌گیر در زمان مناسب از سوی دیگر پیش‌بینی می‌شود که این روش در آینده با استقبال



شکل ۱. تفاوت بیان موقت و بیان پایدار ژن در سلول گیاهی جهت تولید متابولیت ثانویه و یا پروتئین (برای مثال واکسن‌ها)

بیشتری از سوی محققان و همچنین تولیدکنندگان دارویی و صنایع روبرو شود. سیستم بیان موقت بر پایه اگروباکتریوم برخلاف روش بیان دائم که زمان بر و مستلزم کار زیاد می‌باشد، روشی سریع و انعطاف‌پذیر در روش‌های اعمال می‌باشد. تفاوت بیان موقت و دائم در شکل یک و مزایای انتقال موقت در برابر انتقال دائم ژن به سلول گیاهی در جدول زیر به صورت خلاصه بیان گردیده است. در ادامه به دو حوزه کلی تولید واکسن و تولید داروهای ضد ویروس توسط مهندسی ژنتیک گیاهان پرداخته می‌شود.

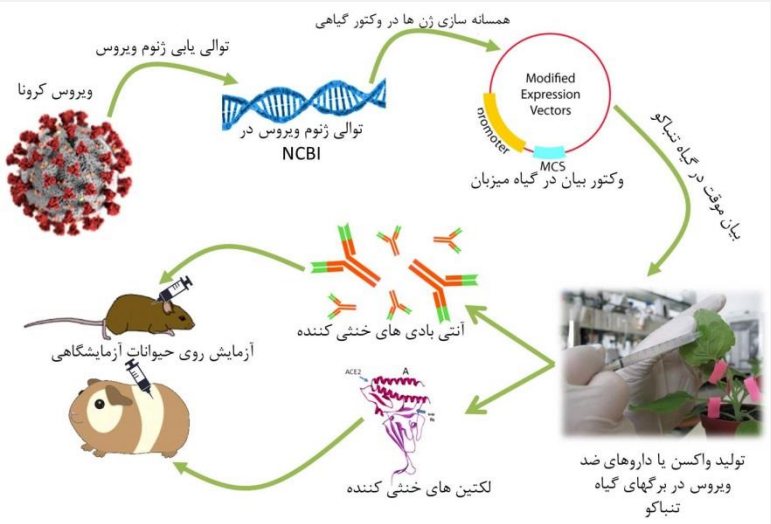
مقایسه کلی روش انتقال دائم ژن و بیان موقت ژن در گیاهان

انتقال ژن پایدار (دائمی) به سلول گیاهی	انتقال ژن موقت (بیان موقت ژن) در سلول گیاهی
قرارگیری ژن در ژنوم گیاهی	عدم قرارگیری ژن در ژنوم گیاهی
بیان دائمی ژن در بافت‌های گیاهی حتی در نسل‌های بعد	بیان کوتاه مدت ژن در بافت گیاهی (۷ تا ۱۰ روز)
انتقال ژن تکثیر شده به نسل‌های بعد	عدم انتقال ژن به نسل‌های بعدی گیاه
پیچیدگی‌های خاص انتقال دائم به بافت گیاهی	سهولت نسبی انتقال ژن به بافت گیاهی
زمان‌بر بودن فرایند تولید متابولیت یا پروتئین	امکان تولید سریع پروتئین یا متابولیت در مدت زمان کوتاه

تولید واکسن نوترکیب با استفاده از مهندسی ژنتیک گیاهان

واکسن‌ها و آنتی‌بادی‌های بسیاری با استفاده از بیان موقت ژن در گیاهان تولید شده که بخشی از آن‌ها به بازار عرضه شده است. یک مثال جالب در این زمینه تولید داروی ZMapp در گیاه *Nicotianna benthamiana* برای درمان بیماری ابولا است. به هنگام شیوع این بیماری در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴ این دارو به طور آزمایشی بر روی هفت بیمار با موفقیت آزمایش شد و در اوایل سال ۲۰۱۵ تأییدیه‌های لازم را از FDA به عنوان یک داروی جدید دریافت نمود. گسترش سریع COVID-19 نه تنها تقاضای ناگهانی و عظیمی برای کیت‌های تشخیصی ایجاد کرده است بلکه به دلیل دانش ناکافی از محتوی ژنتیکی ویروس، دانشمندان را در مورد ساخت واکسن‌های احتمالی در ابتدا دچار مشکل نموده بود. بخش عمده‌ای از این مشکل با توالی‌یابی این ویروس و ثبت در پایگاه داده ملی داده‌های بیوتکنولوژی (NCBI Reference Sequence: NC_045512.2) رفع گردید و به دانشمندان و محققان امکان بررسی بیشتر ویروس مورد نظر از جنبه‌های مختلف را فراهم آورد. برای تولید واکسن ویروس کرونا دو رویکرد کلی متعارف مبتنی بر سویه‌های غیر فعال

یا تضعیف شده از Covid-19 خواهد بود؛ اما این رویکردها برای تولید مواد کافی، زمان‌بر بوده و از طرفی واکسن‌ها دارای معایب و عوارض جانبی زیادی از جمله خطر ابتلا مجدد هستند. به نظر می‌رسد جایگزین سریع‌تر و ایمن‌تر، تولید واکسن‌های زیر واحد بر اساس پروتئین‌های منحصربفردی است که می‌تواند به صورت آنتی‌ژن‌های اختصاصی SARS-CoV-2 در یک برنامه ترکیبی تقویتی مورد استفاده قرار گیرد. این روش یک استراتژی واکسیناسیون است که در آن برای ایجاد یک پاسخ قوی یک دوز اولیه با یک یا چند دوز تقویت کننده بعدی تکمیل می‌شود. روش دیگر استفاده از ذرات شبه ویروس است که ساختارهایی یکسان یا نزدیک به ویروس هستند، اما فاقد ژنوم اصلی ویروس بوده و قادر به تکثیر نمی‌باشد. امکان تولید این ذرات مبتنی بر ویروس‌های گیاهی، با بیان پروتئین‌های کپسید در گیاهان وجود دارد. واکسن‌ها (برای مثال هموگلوتینین و نورآمینیداز) با استفاده از وکتورهای بیان گیاهی بر پایه ویروس موزائیک توتون و تنباکو طی سه هفته پس از انتقال ژن از طریق آگروفیلتراسیون با استفاده از Agrobacterium tumefaciens تولید می‌گردند. این روش فن‌آوری انتقال ژن بیش از دو دهه است مورد استفاده قرار گرفته است. بر اساس تحقیقات گذشته امکان تولید تا ۲۰۰ میلی‌گرم پروتئین خالص (برای مثال واکسن) در هر کیلوگرم برگ تازه گیاه وجود دارد. بر اساس گزارش‌های غیر رسمی تصور می‌شود یک شرکت تنباکوی آمریکایی-انگلیسی در حال تولید واکسن COVID-19 بر مبنای بیان زیرواحدهای پروتئین SARS-CoV-2 در گیاه تنباکو در کنتاکی آمریکا می‌باشد. هرچند جزئیات این طرح به‌صورت واضح و عمومی در دسترس نمی‌باشد اما به نظر می‌رسد دنباله پروتئین S1 ویروس کرونا به عنوان یک پلی پپتید کامل یا دامنه اتصال گیرنده کوچکتر در درون این پروتئین باشد. توسعه ذرات شبه ویروس که آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 را به‌عنوان واکسن تولید می‌کنند دارای مزایای مختلفی از جمله کوچک بودن ذرات - که به دلیل اندازه آنها که باعث جذب موثرتر توسط سلول‌های حاوی آنتی ژن می‌گردد - و در عین حال فعال‌سازی سیستم ایمنی سازگار می‌باشد. استفاده از این ذرات در گیاهان توتون و تنباکو در یک شرکت کانادایی مورد استفاده قرار گرفته است و در یک مورد بیش از ده میلیون واکسن



شکل ۲. کاربرد بیوتکنولوژی گیاهی و مراحل بیان موقت ژن در راستای تولید واکسن و داروهای ضد ویروس (کرونا) در گیاه تنباکو

در برابر ویروس آنفولانزای H1N1 تولید نموده‌اند. این شرکت اخیراً از تلاش جهت ساخت واکسن ویروس کرونا از طریقی مشابه صحبت نموده است و فعالیت‌های آزمایشی خود را بر روی این ویروس آغاز نموده است. مراحل تصویری این فرایند به صورت خلاصه در شکل دو نشان داده شده است.

تولید داروهای ضد ویروس با استفاده از مهندسی ژنتیک گیاهان

آنتی‌ویروس‌ها دسته‌ای از داروها هستند که برای درمان عفونت‌های ویروسی استفاده می‌شوند. هدف از درمان ضد ویروسی به حداقل رساندن علائم و عفونت و همچنین کوتاه کردن مدت زمان بیماری است. این داروها با ممانعت از چرخه تکثیر ویروسی در مراحل مختلف عمل می‌کنند. در حال حاضر، درمان ضد ویروسی فقط برای تعداد محدودی از عفونت‌ها در دسترس است. بیشتر داروهای ضد ویروسی موجود برای درمان عفونت‌های ناشی از HIV، ویروس‌های تبخال، ویروس‌های هپاتیت B و C و همچنین ویروس‌های آنفلوانزا نوع A و B استفاده می‌شوند. از آنجا که ویروس‌ها پارازیت‌های داخل سلولی اجباری هستند، پیدا کردن اهداف دارویی بدون آسیب رساندن به سلول‌های میزبان دشوار است. بر خلاف سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد ویروس با استفاده از مکانیسم مهار همانندسازی عمل می‌کنند. به این ترتیب، آنها از افزایش بار ویروسی به حدی جلوگیری می‌کنند که از بیماری‌زایی اضافی جلوگیری کرده و به مکانیسم ایمنی ذاتی بدن اجازه می‌دهد ویروس را خنثی کند. بسیاری از داروهای ضد ویروسی مولکول‌های شیمیایی کوچکی هستند که با استفاده از فرآیندهای مصنوعی یا نیمه‌مصنوعی تولید می‌شوند. برخی پروتئین‌ها از جمله پروتئین‌های اتصال دهنده کربوهیدرات (لکتین‌ها) از گیاهان می‌توانند به عنوان داروی ضد ویروسی استفاده شوند. مشاهدات دانشمندان نشان داده است که لکتین‌ها با مسدود کردن ساختارهای گلیکان موجود در سطح ویروس، طیف گسترده‌ای از ویروس‌ها را به هم متصل کرده و غیرفعال می‌کنند. به عنوان مثال، گریفیتسین یک لکتین ۱۲۱ اسیدآمینه‌ای است که توسط جلبک‌های قرمز جنس گریفیتسیا تولید می‌شود. این ماده به عنوان مهار کننده ورود به ویروس‌های متعدد که هیچ واکسنی برای آنها در دسترس نیست از جمله ویروس ایدز، ابولا، سارس و مرس عمل می‌کند. گریفیتسین فعالیت قوی در برابر این ویروس‌ها و سمیت کم در برابر سلول‌های انسانی دارد؛ لذا یک پنجره درمانی گسترده و مؤثر را ارائه می‌دهد. فعالیت گریفیتسین بر علیه ویروس کرونای جدید مشخص نگردیده است، اما پروتئین S سطحی SARS-CoV و SARS CoV-2 بسیار محافظت شده و مشابه می‌باشند که این موضوع، نوید اثربخش بودن این ماده علیه کرونا ویروس جدید را می‌دهد. همچنین لاین‌های برنج تراریخته برای تولید پروتئین گریفیتسین و سیانووینین ایجاد و گسترش داده شده‌اند. بیان موقت در گیاهان، می‌تواند دسترسی سریع به پروتئین‌های ضد ویروسی را فراهم کند. این

فرایند را می‌توان در عرض چند هفته برای تولید مقادیر بسیار بالایی از آنتی ویروس مدنظر بهینه‌سازی نمود. همچنین گیاهان تراریخته پس از آن می‌توانند برای تأمین منبع دائمی‌تر برای تولید حتی در مقیاس بزرگتر مورد استفاده قرار گیرند.

سخنی با مردم

بیان موقت ژن‌ها در گیاهان یک بستر عالی برای تولید پروتئین‌های تشخیصی، واکسن و پروتئین‌های ضد ویروسی در پاسخ به ویروس‌های نوظهور مانند SARS-CoV-2 است. بیان موقت ژن‌ها در گیاهان نسبت به سیستم‌های سنتی مبتنی بر میکروب‌ها و سلول‌های پستانداران سریع‌تر می‌باشد و نیازی به ایجاد رده‌های سلولی پایدار برای تولید محصول نهایی نیست. همچنین نیازی به توسعه فرآیندهای مقیاس پذیر نیست و در این سیستم فقط به کشت گیاهان بیشتری جهت تولید نیاز است. بنابراین، بیان موقت ژن در بافت گیاهی اجازه خواهد داد تا ظرف چند هفته مواد لازم برای آزمایش بالینی تهیه شده و تولید مقیاس بزرگ مواد با درجه بالینی، با حداقل سرمایه‌گذاری و حداکثر سرعت امکان‌پذیر گردد.

سخنی با سیاست‌گذاران

در حال حاضر جامعه کشاورزی مولکولی در ایجاد فرآیندهای گیاهی برای تولید پروتئین‌های تشخیصی و درمانی برای مبارزه با COVID-19 بسیار فعال می‌باشند. برای مثال دو کنسرسیوم فعلی اتحادیه اروپا که در زیرمجموعه افق ۲۰۲۰ اتحادیه مشغول به فعالیت می‌باشند و بر کشاورزی مولکولی متمرکز هستند، پیشنهادهای خود را به اتحادیه اروپا برای کمک به تولید چنین پروتئین‌های تشخیصی-درمانی بیماری کرونای جدید ارائه نموده‌اند. امید است میدان تحقیقات مرتبط با حوزه تولید دارو و واکسن با استفاده از گیاهان تراریخته جهت کمک به صنعت دارویی کشور با رعایت قوانین ملی و بین‌المللی و پشتوانه حمایت نهادهای علمی، نظارتی و بهداشتی کشور گشوده گردد.

منابع

- Canto, T. (2016). Transient expression systems in plants: potentialities and constraints. In Advanced Technologies for Protein Complex Production and Characterization (pp. 287-301). Springer, Cham.
- Capell, T., Twyman, R. M., Armario-Najera, V., Ma, J. K. C., Schillberg, S., & Christou, P. (2020). Potential applications of plant biotechnology against SARS-CoV-2. Trends in Plant Science.
- Garrison, A. R., Giomarelli, B. G., Lear-Rooney, C. M., Saucedo, C. J., Yellayi, S., Krumpe, L. R., ... & McMahon, J. B. (2014). The cyanobacterial lectin scytovirin displays potent in vitro and in vivo activity against Zaire Ebola virus. Antiviral research, 112, 1-7.
- Habibi-Pirkoohi, M., & Mohkami, A. (2015). Recombinant vaccine production in green plants: State of art. Journal of Cell and Molecular Research, 7(1), 59-67.
- Mor, T. S. (2015). Molecular pharming's foot in the FDA's door: Protalix's trailblazing story. Biotechnology letters, 37(11), 2147-2150.
- 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.