

REVIEW / ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tecnología IgY: Estrategia en el tratamiento de enfermedades infecciosas humanas

IgY Technology: Strategy in the treatment of human infectious diseases

Nathaly Cruz Tipantiza¹ and Marbel Torres Arias²

DOI. 10.21931/RB/2021.06.03.30

Resumen: La aparición de microorganismos resistentes a antibióticos, el descubrimiento de nuevos agentes patógenos con potencial pandémico y el aumento de una población inmunocomprometida han dejado casi obsoleta la terapia antimicrobiana, terapia comúnmente usada para tratar enfermedades infecciosas. Por otro lado, las investigaciones acerca del uso del anticuerpo IgY para desarrollar inmunidad pasiva han demostrado el potencial que tiene la tecnología IgY para tratar enfermedades infecciosas víricas y bacterianas. Donde los anticuerpos IgY de aves se destacan por su alta especificidad, rendimiento y escalabilidad de producción a menor costo, con relación a los anticuerpos IgG de mamíferos. El objetivo de esta revisión es determinar la importancia del uso de los anticuerpos IgY como tratamiento terapéutico y profiláctico frente a los patógenos causantes de infecciones virales y bacterianas en humanos, mediante la recopilación de ensayos clínicos, productos comerciales y patentes registradas en el período de 2010-2021. Finalmente, con este estudio se estableció que la tecnología IgY es una herramienta biotecnológica versátil y eficaz para tratar y prevenir enfermedades infecciosas, al reducir los síntomas y la carga del patógeno.

Palabras clave: Anticuerpo IgY, bacteria, terapia pasiva, virus.

Abstract: The emergence of antibiotic-resistant microorganisms, the discovery of new pathogens with pandemic potential, and the rise of an immunocompromised population have rendered antimicrobial therapy, a commonly used therapy to treat infectious diseases, almost obsolete. On the other hand, research into the use of IgY antibodies to develop passive immunity has demonstrated the potential of IgY technology to treat viral and bacterial infectious diseases. Avian IgY antibodies stand out for their high specificity, performance, and scalability at a lower cost relative to mammalian IgG antibodies. This review aims to compile information on the use of IgY antibodies as therapeutic and prophylactic treatment against pathogens causing viral and bacterial infections in humans by collecting clinical trials, commercial products, and patents registered in 2010-2021. Finally, this study established that IgY technology is a versatile and effective biotechnological tool to treat and prevent infectious diseases by reducing symptoms and pathogen burden.

Key words: IgY antibody, bacteria, passive therapy, virus.

Introducción

Cuando un hospedero se encuentra en desequilibrio disminuye la capacidad de protección del sistema inmunológico permitiendo la entrada de microorganismos. Estos patógenos desencadenan una infección, que se define como "la presencia y multiplicación de un microorganismo en los tejidos, fluidos o cavidades de un huésped"¹. La colonización de los patógenos en conjunto con otros factores ambientales permiten la invasión del huésped generando daños a nivel local o sistémico, causando un infección².

Durante el siglo XIX era común el uso de sueros de origen animal (sueros heterólogos) para tratar enfermedades infecciosas, sin embargo la idea fue abandonada por la toxicidad asociada a su administración y la introducción de la quimioterapia antimicrobiana en 1909³. A pesar de todo, las infecciones virales y bacterianas siguen siendo las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo, representando aún un desafío en la salud humana⁴. La pérdida de eficacia de la quimioterapia antimicrobiana se atribuye al aumento de individuos inmunodeprimidos, la reaparición de enfermedades que se consideraban ya erradicadas (sarampión, viruela), nuevos agentes infecciosos (SARS COV-2) y el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (RAM)^{5,6}. Por esta razón, se busca

un tratamiento capaz de reconocer epítomos específicos, y así evitar la entrada, propagación, y neutralización de factores de virulencia sin dañar las células huésped. Permitiendo que el sistema inmunológico elimine los patógenos y evite desarrollar una infección crónica.

Por otro lado surge el interés por el uso de sueros de origen animal, generado por el sistema inmune de aves, dada su capacidad para generar anticuerpos que brindan inmunidad pasiva a su descendencia^{7,8}. Existen tres isotipos de inmunoglobulinas aviares: IgA e IgM presentes en la clara, e IgY presente en la yema; siendo este, el de principal interés terapéutico por su alta especificidad contra antígenos de mamíferos altamente conservados⁹. Fue así que desde 1995 se asigna el término "tecnología IgY" al proceso de producción y aplicación de anticuerpos IgY aviares¹⁰, reportándose aplicaciones en el área veterinaria, inmuno-diagnóstica y de investigación¹¹.

En el año 2010 empieza el apogeo de esta tecnología en la medicina humana como alternativa al uso de antibióticos y por su bajo costo de producción¹². Se ha documentado la eficacia del uso de IgY para tratar y prevenir infecciones bacterianas y víricas causantes de patologías como caries dental, periodontitis, gastritis, diarrea, entre otras¹³. De forma general se ha visto

¹ Departamento de Ciencias de la Vida y la Agricultura, Carrera de Ingeniería en Biotecnología, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, Ecuador.

² Departamento de Ciencias de la Vida y la Agricultura, Carrera de Ingeniería en Biotecnología, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, Ecuador y Laboratorio de Inmunología y Virología, CENCINAT, GISAH, Universidad de las Fuerzas Armadas, ESPE, Ecuador.

que IgY facilita la eliminación del patógeno a través del intestino, evitando la replicación y propagación del mismo⁹. Se ha evaluado la administración sistémica del anticuerpo IgY aviar en comparación con IgG de mamíferos, evidenciándose una acción más rápida y local¹⁴. Asimismo, la inmunoterapia oral con IgY demostró su versatilidad y seguridad de uso al poder ser aplicada como fármaco y nutracéutico en un rango amplio de pacientes, desde recién nacidos, adultos, embarazadas hasta pacientes con inmunodeficientes e infecciones activas¹⁵.

Tras una breve descripción de la tecnología IgY, sus ventajas y aplicaciones, esta revisión resume el uso potencial de IgY aviar como inmunoterapia contra infecciones bacterianas y virales en humanos. Para ello se recopiló mediante páginas web oficiales y bases de datos científicas los principales ensayos clínicos, patentes y productos comerciales disponibles en el período de 2010-2021.

Tecnología IgY

En 1893 el científico Felix Klemperer reporta el primer uso de IgY aviar (IgY antitoxina tetánica) para generar inmunidad pasiva en ratones, permitiendo que estos sobrevivan a dosis consideradas letales de esta toxina¹⁶. Sin embargo, fue hasta el año 1959 donde el bienestar animal se convierte en una preocupación ética para la comunidad científica, lo que atrae nuevamente el interés por el experimento de Klemperer¹⁷. Fue entonces, que desde la década de 1980 se empieza a desarrollar una amplia gama de aplicaciones para IgY, principalmente en investigación, diagnóstico e inmunoterapia en medicina veterinaria^{12,18}.

En 1995, el Doctor Claus Staak, asigna el término "tecnología IgY" al proceso de producción y aplicación de anticuerpos IgY aviares¹⁰. De forma paralela en 1996, el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (CEVMA) recomienda el uso de IgY como alternativa al uso de IgG de mamífero, convirtiendo la tecnología IgY en una práctica internacionalmente aceptada¹⁹. Por último, a partir del año 2010 y hasta la actualidad se ha evidenciado un incremento del uso de IgY en la medicina humana como herramienta de diagnóstico e inmunoterapia^{11,15}.

Inmunoglobulina IgY vs Inmunoglobulina IgG

IgY es un isotipo de inmunoglobulina secretada por aves, anfibios, reptiles y peces pulmonados²⁰, es considerado el precursor evolutivo de IgG e IgE de mamíferos por su similitud funcional con ambos anticuerpos y a nivel estructural con IgE²¹. A nivel inmunológico IgY es el equivalente de IgG de mamíferos, sin embargo, difieren en aspectos funcionales y estructurales. Por ejemplo, IgY posee una masa molecular (~180 kDa) en comparación a IgG (~160 kDa)²² ya que posee cuatro dominios constantes en la cadena pesada (CH1-CH4) mientras que IgG solo posee tres (CH1-CH3). Asimismo, IgY carece de la región bisagra entre el dominio CH1 y CH2 al igual que IgE de mamífero¹⁰. Esta ausencia otorga a IgY una flexibilidad restringida en comparación a IgG afectando su capacidad de precipitar antígenos multivalentes^{23,24}. No obstante, su limitada flexibilidad le ha permitido reconocer mejor los antígenos, es decir tener una alta especificidad, y además le ha otorgado una mayor resistencia a la degradación y fragmentación proteolítica, manteniéndose estable a temperaturas de entre 30-70°C y un pH de 3,5-11²⁵.

Estas diferencias estructurales y funcionales entre los anticuerpos IgY aviar y su homólogo IgG de mamífero le han concedido ciertas ventajas, como (1) generar una mayor respuesta inmune contra epítomos de proteínas conservadas y proteínas

que evaden el sistema inmune de mamíferos²⁶, (2) disminuir la reactividad cruzada²⁷, (3) no activa el sistema complemento humano, y por último, (4) IgY reduce los falsos positivos en pruebas clínicas al carecer de los sitios de unión en la región Fc, por ejemplo, no reacciona con el factor reumatoide (RF)²⁸, tampoco con los receptores Fc bacterianos (proteína A y G)²⁹ ni con los aglutinógenos eritrocitarios A y B³⁰.

Modo de acción de IgY

En la actualidad, aún se desconocen los mecanismos específicos que emplea la inmunoglobulina IgY para proteger al huésped contra los patógenos³¹, pero se sabe de forma general que combina las funciones de IgG: opsonizar y fijar antígenos e IgE: mediar reacciones anafilácticas, específicamente las de hipersensibilidad de tipo I o inmediato³²; por lo que se han propuesto mecanismos de acción generales para explicar las funciones efectoras que permiten la protección al huésped (Figura 1), como:

Agglutinación

IgY actúa como un "pegamento biológico", al aglutinar e inmovilizar los patógenos y facilitar su eliminación por el intestino¹¹. Esto se afirma con el estudio de Tsubokura *et al.*³³ al desarrollar IgY-anti *Campylobacter jejuni* y registrar una disminución del 99% de bacterias en el intestino, y un aumento del 80-95% de bacterias en los recuentos bacterianos fecales.

Bloqueo de adherencia

Mecanismo principal de IgY, aprovecha su alta especificidad y permite unirse a epítomos particulares del patógeno, inhibiendo la adherencia de este a la superficie celular y previniendo la propagación intercelular (mecanismo común en virus)³⁴. Por ejemplo, Xu *et al.*⁹ propone que si IgY se une a un antígeno de superficie (proteínas de la membrana, fimbrias o flagelos) que sea crucial para la colonización bacteriana, se lograría afectar las funciones normales de crecimiento, producción y liberación de toxinas.

Neutralización de toxinas

IgY puede evitar el desarrollo de una infección sin inhibir directamente al patógeno, al neutralizar las toxinas secretadas por los mismos y evitar el desarrollo de efectos fisiopatológicos que estos podrían desencadenar³⁵. Por ejemplo, la patente WO2013009843 describe las composiciones de IgY anti-LPS contra bacterias gastrointestinales en animales, demostrando ser eficaces en la disminución de toxinas y patógenos del tracto digestivo, además de registrar actividad antiinflamatoria³⁶.

Opsonización

La unión IgY-patógeno, genera alteraciones estructurales en el patógeno tornándolo más susceptible a fagocitarse. Por ejemplo, en el estudio in vitro de Lee *et al.*³⁷ se encontró que IgY- anti *Salmonella typhimurium* se unía a un antígeno de superficie de la membrana celular, generando alteraciones estructurales en la superficie bacteriana. Por otro lado se propone que IgY puede mejorar la capacidad fagocítica de las células inmunes del hospedero, pese a carecer del sitio de unión de la región Fc. Esto se evidenció en el estudio de Zhen *et al.*³⁸ donde la IgY- anti *Escherichia coli* mejoró la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos.

Productividad de IgY de la yema del huevo

IgY es el único anticuerpo aviar capaz de transferirse de la sangre de su progenitora a los oocitos maduros, otorgando

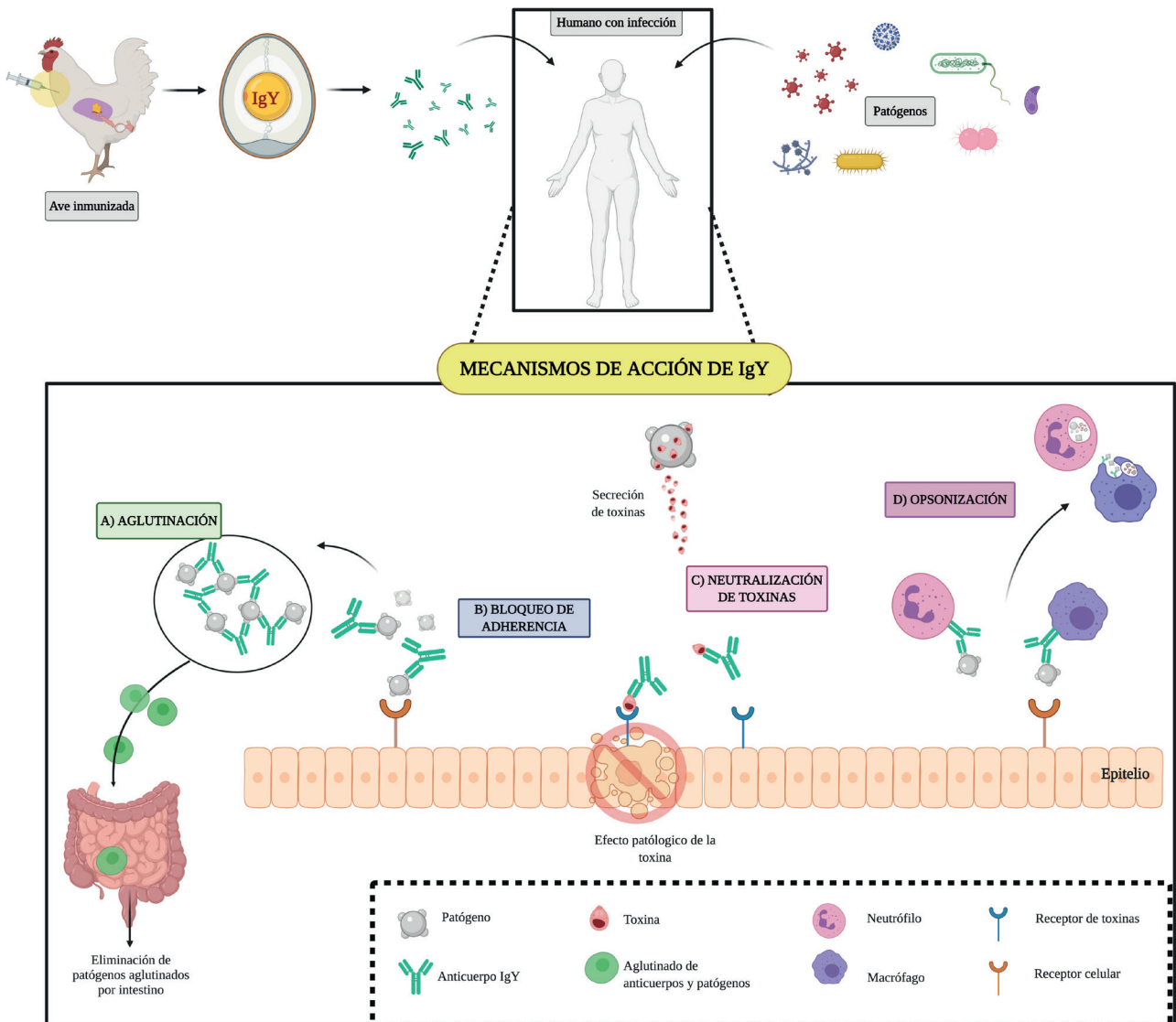


Figura 1. Mecanismos de acción de anticuerpos IgY.

protección al embrión de posibles infecciones patológicas³⁹. En base a este principio inmunológico y considerando que la yema de huevo es una fuente económica y accesible para obtener anticuerpos, la tecnología IgY desarrolla una metodología práctica, repetible, segura y de bajo costo para la producción de IgY³⁰. Se comienza por inmunizar a las gallinas (por vía subcutánea, intramuscular o intradérmica), con el fin de desarrollar una respuesta inmunológica adaptativa humoral⁴⁰. Para ello se pueden utilizar diferentes tipos de antígenos como patógenos inactivados, proteínas recombinantes o proteínas obtenidas de ADN plasmídico⁴¹. Una vez inmunizada el ave, el antígeno se procesa y genera los anticuerpos IgY que por inmunidad pasiva se transfieren del plasma sanguíneo a la yema del huevo, este traspaso se da a partir del quinto o sexto día post inoculación⁴². Tras obtener el huevo, se separa la yema de la clara y se procede a remover la fracción lipídica por delipidación⁴³. Se recupera la fracción acuosa y se precipita con polietilenglicol o sales de amonio y sodio, obteniendo un pellet de proteínas totales en donde se encuentran las IgY⁴⁴. Por último se realiza una purificación por técnicas cromatográficas o de ultrafiltración, y se cuantifica la concentración de anticuerpo IgY obtenido⁴⁵.

La eficiencia de producción de la tecnología IgY para obtener un anticuerpo con alto rendimiento, pureza y activi-

dad depende de varios aspectos como (1) la raza y dieta de las aves, siendo las mejores razas de gallinas ponedoras ISA Brown y Lohmann Selected Leghorn. Por otro lado Villaguala *et al.*⁴⁶ propone evaluar la relación yema:albúmina, independientemente de la raza al considerar una relación directa para obtener una concentración mayor de IgY. (2) La modulación de la respuesta humoral donde se vio que la vía intramuscular produce niveles más altos que la subcutánea⁴⁷. (3) El uso o no de inmunoestimulantes o adyuvantes, donde los adyuvantes a base de aceite, como el adyuvante completo de Freund (FCA) y el incompleto (FIA) siguen siendo los adyuvantes de elección en producción⁴⁸, sin embargo, se sabe que estos desencadenan efectos secundarios en el ave. Lévesque *et al.*⁴⁹ ha propuesto la adición de inmunoestimulantes CpG ODN en conjunto con el adyuvante FIA, al conseguir aumentar la producción de IgY específica hasta en un 480%. (4) El tiempo y refuerzo del antígeno, considerando que la concentración en la yema es directamente proporcional al tiempo de exposición del antígeno en el ave⁵⁰. Y por último, (5) el método de purificación aplicado, las técnicas de cromatografía y UF son útiles a nivel de laboratorio, sin embargo, la aplicación de estos métodos para la producción de IgY a gran escala se limita por problemas relacionados con la seguridad alimentaria y los altos costos⁵¹. A ni-

vel industrial se emplean coagulantes polisacáridos naturales como pectina, alginato de sodio, goma xantana, carboximetilcelulosa y carragenina, obteniéndose una precipitación de más del 90% de las lipoproteínas de la yema⁴⁸. De esta forma, la Tecnología IgY ha reportado altos rendimientos de producción, obteniendo 300-325 huevos al año por gallina inmunizada de los que se extraen de 100-150 mg de IgY por yema con una especificidad del 5 al 10% contra el antígeno inoculado^{31,52}.

Por otro lado, IgY se puede conservar por hasta 6 meses a temperatura ambiente, por hasta 3 meses a temperaturas de hasta 50°C, y de 5-10 años a 4°C¹¹. A largo plazo se recomienda conservarlas a un máximo de -20°C⁵³ o liofilizadas⁴⁴. En la industria farmacéutica y alimenticia es común almacenar las IgY en forma pulverizada, tras aplicar un secado por atomización⁵⁴; además, se suelen adicionar estabilizadores como carbohidratos, azúcares, polioles y otros complejos, para aumentar la estabilidad térmica y de pH de IgY⁵⁵.

Aplicaciones de IgY

La tecnología IgY ha evolucionado drásticamente en los últimos años, y es gracias a su estructura, propiedades y características lo que la han convertido en uno de los principales anticuerpos terapéuticos y profilácticos contra enfermedades en animales y humanos²⁴. Ha logrado abarcar una gran variedad de campos, desde el área de diagnóstico e investigación, hasta la de producción alimenticia y farmacológica¹³. A continuación, se abordará de forma rápida algunas aplicaciones potenciales del anticuerpo IgY (Figura 2), para una revisión más detallada, véanse las ref. 10, 13 y 48.

IgY para inmunoensayos

La alta sensibilidad, especificidad y avidez de IgY la han convertido en un componente esencial para inmunoensayos cuantitativos y cualitativos³⁸. Se ha utilizado IgY como biomarcador de calidad ambiental y seguridad alimentaria⁵⁶, permitiendo detectar sustancias como: fármacos residuales, alérgenos, hormonas, toxinas, antígenos (de origen viral, bacteriano, parasitario, vegetal o animal)⁵⁷⁻⁵⁹, entre otros. También se ha utilizado como reactivo inmunodiagnóstico, donde la avidez de IgY con proteínas conservadas de mamíferos la han convertido en el sustituto de IgG en pruebas clínicas al eliminar falsos positivos y disminuir interferencias¹⁰, incluso se ha usado en la detección y cuantificación de biomarcadores de cáncer gástrico⁶⁰, cáncer de mama y ovario⁶¹. Además, Zhang *et al.*⁶² demostró que IgY se puede utilizar como un anticuerpo secundario, al ser capaz de conjugarse con las enzimas (peroxidasa e isotiocianato), reaccionar con el anticuerpo primario (IgG de ratón) y amplificar las señales antígeno-anticuerpo.

En consecuencia, IgY ya se aplica a varios formatos de inmunoensayos, tales como: ELISA⁶³, Western blot⁴⁵, cromatografía⁶⁴, ensayos inmunoenzimáticos⁶⁵, ensayos de fluorescencia⁶⁶, entre otros.

IgY como suplemento

El interés del consumidor por llevar un estilo de vida más sano, ha permitido que durante los últimos 20 años se produzca y utilice de forma masiva anticuerpos IgY en forma de suplemento funcional¹³. Se han desarrollado suplementos nutricionales, cosméticos y farmacéuticos que se pueden ingerir de forma segura, mejoran la calidad de vida de humanos y animales domésticos⁶⁷.

IgY como agente antitoxinas

La administración sistemática de IgY ha reportado una nula inflamación inespecífica y un bajo índice de efectos se-

cundarios⁶⁸, que en combinación con su función efectora de neutralización de toxinas la han convertido en una estrategia perfecta para el desarrollo de antídotos⁶⁹. Por ejemplo, en países tropicales y subtropicales la mordedura de serpientes venenosas, escorpiones y arañas representan aún un peligro para la salud pública⁷⁰, comúnmente se utilizan inyecciones con sueros producidos en caballos, cabras y ovejas, pero estos inducen efectos secundarios como la enfermedad del suero o shock anafiláctico⁷¹. Thalley *et al.*⁷² demostró a nivel *in vivo* el uso de IgY como antitoxina contra serpientes cascabel y escorpiones, siendo esta capaz de neutralizar los efectos letales y actuar como antídoto de amplio espectro. De igual forma, LeClaire *et al.*⁷³ reportó el desarrollo y uso de IgY anti-enterotoxina B estafilocócica (SEB), un agente microbiano letal utilizado en guerras biológicas, donde IgY actuó como agente anti bioterrorista al reducir la cantidad de citotoxinas inflamatorias y proteger a ratones y simios de dosis letales de SEB administradas en forma de aerosol.

IgY como agente antitumoral

La supresión de la respuesta del sistema apoptótico en conjunto con la auto-renovación y supervivencia de las células tumorales, generan resistencia a la quimioterapia, tratamiento común para tumores⁷⁴. Es aquí donde IgY se muestra como un potencial agente antitumoral al inducir la apoptosis en células cancerosas. Por ejemplo, Xiao *et al.*⁷⁵ demostró que IgY anti-HER2 conjugadas con nanotubos de carbono permiten la destrucción selectiva de células de cáncer de mama. Por otro lado, Chávez *et al.*⁷⁶ evidenció que IgY-anti-abrina ejercía actividad citotóxica contra el biomarcador de células (CD133) en glioblastoma.

IgY como agente antiobesidad

La obesidad es una enfermedad grave de la sociedad actual, considerada como un trastorno metabólico de lípidos y enzimas; por ello se han propuesto desarrollar fármacos con inhibidores de lipasa pancreática, tanto naturales como sintéticos⁷⁷. Hace poco Hirose *et al.*⁷⁸ desarrolló una IgY anti-lipasa, que tras probarse a nivel *in vivo* e *in vitro*, redujo el tejido adiposo y el nivel de grasa hepática en sangre. IgY actuó como agente antiobesidad, al inhibir y reducir la absorción intestinal de lipasa, y aumentar la excreción fecal de triglicéridos.

IgY como agente antiinfeccioso

La prevención y tratamiento temprano de enfermedades infecciosas es indispensable para combatir la morbilidad y la mortalidad asociada a patógenos como: virus, bacterias, parásitos y hongos³. La capacidad de IgY para neutralizar y eliminar patógenos a través del intestino lo han convertido en un potencial agente antiinfeccioso. Por ejemplo, la inmunoterapia antimicótica con IgY se ha vuelto atractiva como complemento a los fármacos antimicóticos existentes, asociada a micosis invasiva⁷⁹. Se han desarrollado preparaciones a base de IgY que inhiben la adhesión y disminuyen la colonización del hongo *Candida albicans*⁸⁰, un gel de uso oral desarrollado por Takeuchi *et al.*⁸¹. Asimismo se ha reportado el uso de IgY en parasitología, como método de diagnóstico temprano^{82,83}. Thirumalai *et al.*³¹ demostró que las preparaciones de IgY policlonal son la forma más experimentada y adecuada de inmunoterapia, puesto que se pueden aislar grandes cantidades con una alta especificidad. Por ejemplo, Sampaio *et al.*⁸² y Grando *et al.*⁸⁴ evaluaron el potencial terapéutico de IgY-anti *Trypanosoma*, a nivel *in vitro* e *in vivo*, reportando un aumento en la viabilidad de las células y la supervivencia de los animales infectados. Asimismo Espín *et al.*⁸⁵ desarrolló una IgY anti- Leishmania

mexicana, que permite detectar concentraciones mínimas (5-50 µg/mL) del parásito.

IgY para contrarrestar respuestas autoinmunes

IgY ha demostrado un potencial para disminuir las respuestas autoinmunes asociadas a enfermedades y alérgenos. Husby *et al.*⁸⁶ desarrolló una IgY anti-gliadina (glicoproteína presente en cereales) para tratar la enfermedad celíaca, enfermedad generada por la intolerancia al glúten, consiguiendo inhibir la absorción de gliadina y evitar la respuesta inflamatoria. Worledge *et al.*⁸⁷ reportó el uso de IgY anti- TNF α (factor de necrosis tumoral) para tratar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, consiguiendo un efecto preventivo y más eficaz que los fármacos antiinflamatorios. Incluso se ha desarrollado una IgY (IgY- anti α Gal) que evita el rechazo de xenotrasplantes en primates, al impedir que los anticuerpos naturales xenoreactivos interactúan con el tejido porcino trasplantado⁸⁸. Por último, se ha empleado IgY como agente anti-alérgico (Figura 2), Wei-xu *et al.*⁸⁹ evaluó el efecto de IgY- anti IL- β 1/TNF- α en cobayas con rinitis alérgica, donde observó una reducción del número de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en los pulmones.

IgY como terapia de infecciones humanas

En la actualidad se exige una constante demanda de terapias que desarrollen inmunidad inmediata y a largo plazo, con una producción continua y escalable, que garantice pureza y suministro constante⁹⁰. Los anticuerpos IgY se muestran como una inmunoterapia pasiva prometedoras y eficaz en el tratamiento de muchas infecciones⁹¹, principalmente del sistema

respiratorio, digestivo y oral⁹². A continuación, se abordará el uso de IgY para la prevención y terapia de infecciones bacterianas y virales, mediante la recopilación de ensayos clínicos registrados (Tabla 1), patentes (Tabla 2) y productos comerciales (Tabla 3) desarrolladas en el periodo de 2010-2021.

Infecciones bacterianas

Los patógenos bacterianos se caracterizan por su capacidad de replicarse de forma autónoma y por secretar factores de virulencia fácilmente propagables como: toxinas, pigmentos, proteínas y moléculas de señalización⁹³. Que en conjunto con la aparición de bacterias multirresistentes, por el uso indiscriminado de antibióticos, ha convertido las infecciones bacterianas en una amenaza para la salud pública en todo el mundo⁹⁴. Como alternativa al uso de antibióticos se propone utilizar anticuerpos IgY, puesto que su capacidad de adhesión disminuye y previene la colonización bacteriana, sobre todo en la etapa inicial, impidiendo que se transformen en infecciones crónicas¹⁰.

Se ha evaluado el uso de IgY contra patógenos de la cavidad oral, tales como *Prevotella intermedia*⁹⁵, *Fusobacterium nucleatum*⁴², *Streptococcus mutans*⁹⁶, *Porphyromonas gingivalis*⁹⁷, entre otras. Tras la administración oral de IgY en pastillas, sprays y enjuagues bucales (Tabla 1) se evitó desarrollar caries, acumular placa dental y posibles reinfecciones, incluso trataron la periodontitis y gingivitis⁹⁸. También, se ha administrado IgY de forma intranasal contra patógenos del tracto respiratorio, tales como *Mycobacterium tuberculosis*⁹⁹, *Staphylococcus aureus*¹⁰⁰ y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰¹. Donde IgY neutralizó los patógenos en el tracto respiratorio y pulmones,

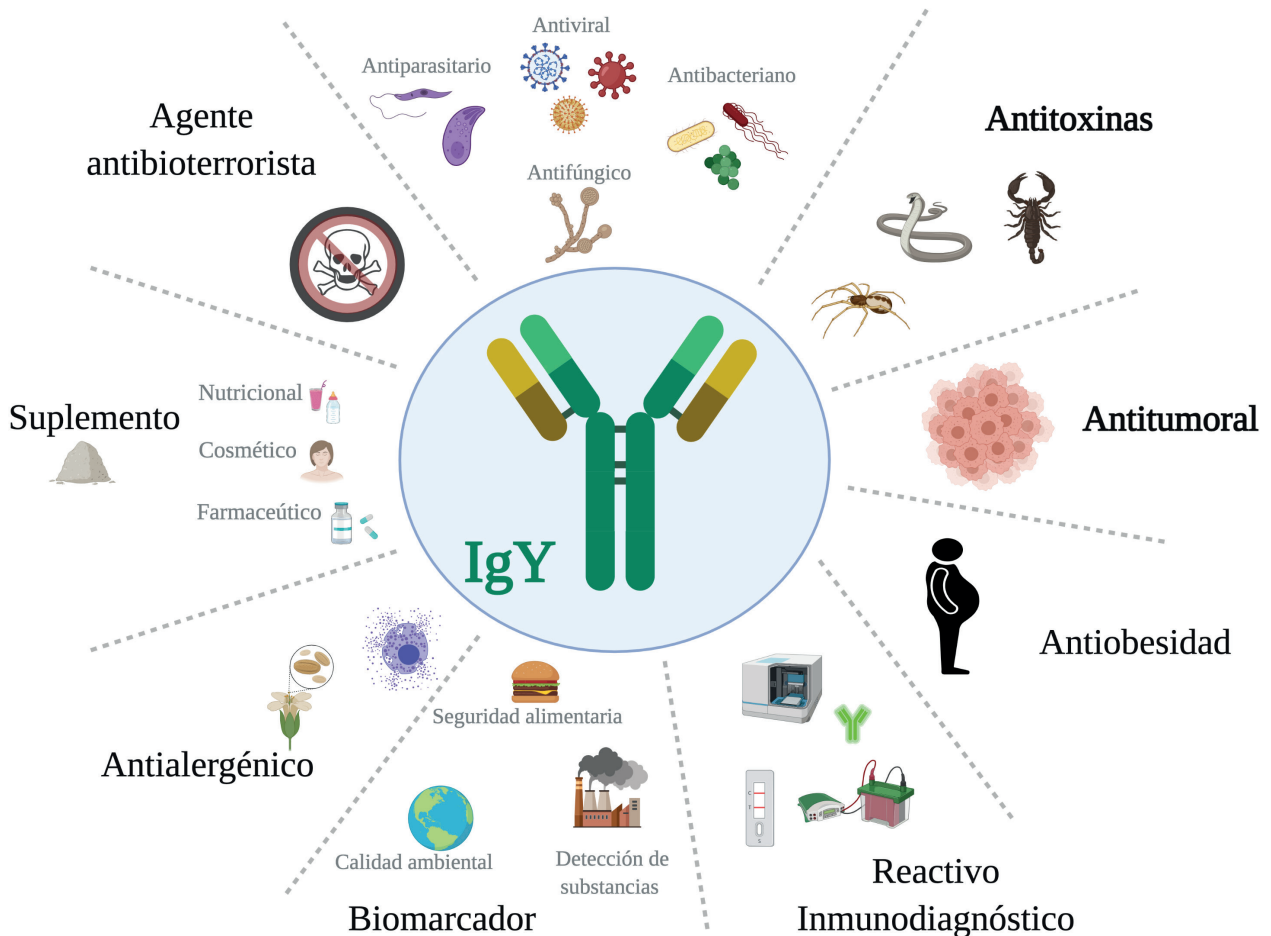


Figura 2. Aplicaciones del anticuerpo IgY.

además se vio que al utilizar IgY como adyuvante de antibióticos este permite reducir la colonización en los pulmones¹⁰².

Por otro lado, los principales patógenos asociados a intoxicaciones alimentarias y gastritis son las bacterias gastrointestinales *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*¹⁰³, *Clostridium difficile*¹⁰⁴, *Helicobacter pylori*^{105,106}, *Vibrio cholerae*¹⁰⁷, entre otras. Es necesario eliminar patógenos del estómago para evitar que se desarrollen afecciones más severas como úlceras y cáncer de estómago¹⁰⁸. Se han realizado ensayos clínicos para investigar el efecto de IgY por administración oral, en fármacos (GastimunHP y GastimunHp Plus) y suplementos dietéticos (IM-01) (Tabla 1), donde se evidencia de forma general que estos brindan protección contra enterobacterias y mejoran los síntomas clínicos como la diarrea¹⁰⁹. Asimismo, se ha evaluado el uso de IgY contra bacterias asociadas al desarrollo de acné (*Propionibacterium acnes*) y dermatitis atópica (*Staphylococcus aureus*)¹¹⁰, donde IgY ha permitido controlar la secreción de enterotoxinas y mejorar la barrera cutánea¹⁰⁰.

Finalmente, se ha evaluado el uso de IgY contra bacterias resistentes a antibióticos betalactámicos como *Acinetobacter baumannii*¹¹¹, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (Tabla 1), logrando erradicar el transporte intestinal de las enzimas BLEE (betalactamasas de espectro extendido) responsables de generar resistencia a este tipo de antibióticos¹².

Infecciones Virales

Los virus son organismos contagiosos con una alta capacidad de adaptabilidad y potencial pandémico, que se caracterizan por utilizar las vías del propio huésped para replicarse y propagarse¹¹². Pese a que ya se disponen de vacunas para algunas enfermedades virales, estas generan incertidumbre acerca de su eficacia, capacidad de producción y entrega masiva¹¹³. Es así, que en 1990 el desarrollo de IgY anti-rotavirus¹¹⁴ válida el uso de la tecnología IgY como tratamiento de infecciones virales, puesto que, responde a la necesidad urgente de producir anticuerpos contra componentes virales específicos en un corto tiempo, un bajo costo y sin dañar las células huésped⁹².

Se ha propuesto el uso de IgY para tratar infecciones causadas por virus altamente contagiosos y mortales como el ébola¹¹⁵, hepatitis¹¹⁶, dengue^{117,118}, zika¹¹⁹, entre otros; donde la IgY ha permitido neutralizar la replicación viral, atenuar la infección y disminuir la letalidad en infecciones leves y asintomáticas.

Además la administración oral de IgY para tratar infecciones gastrointestinales asociadas a rotavirus y norovirus. En el ensayo clínico del producto PTM202 con IgY- anti rotavirus que se probó en niños con diarrea, tras su aplicación se mejoraron los síntomas asociados como la diarrea y fiebre (Tabla 1)¹²⁰. Por otro lado, Dai *et al.*¹¹⁴ evaluó la producción a gran escala de IgY anti-norovirus, obteniéndose en tan solo 3 meses concentraciones de 4,7-9,2 mg/mL de yema de huevo, demostrando el potencial antiviral y diagnóstico de IgY.

En infecciones respiratorias virales los primeros informes de utilización de la tecnología IgY fue hace 20 años, al aplicar IgY por administración intranasal en modelos animales y tener éxito en virus como: virus sincitial respiratorio, virus de la gripe, virus de Sendai, entre otros⁹. Posteriormente se logró llegar a ensayos clínicos en humanos para los virus de la influenza A (H1N1¹²¹ y H5N1¹²²), influenza B¹²³, Hantavirus^{124,125}, SARS⁵⁴, entre otros. Donde IgY consiguió neutralizar la infectividad y reducir la replicación de estos virus en los pulmones, previniendo síndromes respiratorios agudos y graves.

IgY como potencial inmunoterapia para el COVID-19

En diciembre de 2019 en Wuhan-China se reportó un gru-

po de pacientes con neumonía asociada al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)¹²⁶, virus que ha mostrado una alta letalidad infecciosa y significativa mortalidad. Esta infección respiratoria se caracteriza por su alto grado de propagación y adaptabilidad, que en conjunto con las malas prácticas de bioseguridad ejecutadas por la población han permitido que se desarrolle la actual pandemia del COVID-19⁹². En consecuencia ha sido de suma urgencia el desarrollo de terapias y profilácticos efectivos¹²⁷. En base a la experiencia con el tratamiento del SARS, Fu *et al.*⁵⁴ propone una combinación de vacuna, inmunización pasiva y fármacos, para controlar de forma eficaz este tipo de infecciones.

La proteína pico (S) del SARS está compuesta por dos subunidades, la subunidad S1 que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) y la subunidad S2 que media la fusión entre el virus y la célula huésped¹²⁸. Por esta razón la proteína S se ha convertido en el principal epítipo para desarrollar medicamentos antivirales, vacunas y anticuerpos¹²⁹. Tomando en cuenta esta noción, la tecnología IgY se muestra como un potencial material clínico antiinfeccioso. Lu *et al.*¹³⁰ desarrolló IgY-S específica para el epítipo SIIAYTMSL de la proteína S, epítipo que se superpone a la región de escisión de las subunidades S1 y S2. IgY-S exhibió una alta inmunorreactividad en ensayos ELISA y su uso permitiría prevenir la infección de las células mediante un bloqueo físico. Es decir, IgY- S evita el acceso de las enzimas proteolíticas al sitio de escisión S1/S2 y se evade la fusión de la membrana de las células y el virus. Somasundaram *et al.*¹³¹ propone desarrollar un anticuerpo recombinante de fragmento variable de cadena única (scFv) contra la subunidad S1, puesto que, IgY monoclonal ha demostrado ser más específica en comparación con IgY policlonal al reconocer un único epítipo. Se propone obtener esta IgY monoclonal anti S1 mediante tecnología de presentación de fagos ya que esta tecnología es más estandarizada, reproducible y adecuada para la producción a gran escala. Asimismo, a nivel preclínico se ha desarrollado el aerosol nasal IGY-110 que busca neutralizar el SARS-CoV-2 en la cavidad nasal, área primaria de infección¹³². Por otro lado, se ha empezado a reclutar pacientes para probar la seguridad y tolerabilidad de IgY anti-SARS-CoV-2 (Tabla 1) administrada por vía intranasal en participantes sanos, con el fin de prevenir la infección.

Patentes de IgY

IgY ha demostrado a lo largo de la historia tener un amplio potencial para desarrollar aplicaciones a base de inmunización pasiva, a partir del año 2000 el aumento de investigaciones y publicaciones¹². Leiva *et al.*¹⁴³ menciona que a partir del 2010 se empiezan a generar patentes de IgY asociadas al diagnóstico, terapia y profilaxis en medicina humana, principalmente en patologías como periodontitis, gingivitis, úlceras gástricas, infecciones asociadas al virus del papiloma humano, disbiosis, problemas nutricionales y metabólicos.

Hay que considerar que la estructura de la inmunoglobulina IgY no es patentable, no obstante, es posible patentar el método de preparación de IgY (obtención, purificación y conservación), su forma de producción y el producto a base de IgY¹⁸. Por ejemplo, la solicitud de patente WO2016191389 establece un nuevo método para preparar IgY contra las bacterias causantes de periodontitis (*Porphyromonas gingivalis* / *Streptococcus mutans*/ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) mediante la inmunización de gallinas con polipéptidos sintéticos¹⁴⁴. Asimismo, la solicitud de patente WO2014011853 describe el método para la producción a gran escala de IgY-anti-NoV P (proteína de la cápside de norovirus) mediante la inmuniza-

Producto / Antígeno	Función	Fase / Estatus	Efecto	Identificador / Referencia
Gotero IgY-anti- <i>SARS-CoV-2</i>	Prevenir el síndrome respiratorio agudo y grave	Fase I / Reclutamiento	No disponible	NCT04567810 / ¹¹⁷
PTM202 IgY- anti -rotavirus <i>/Escherichia coli</i> <i>/Salmonella / Shigella</i>	Mejorar la diarrea infantil aguda y el peso de los niños	No aplicable/ Completado	Reducción en la duración de la diarrea aguda no sanguinolenta.	NCT02385773 / ¹¹⁸
IM-01 IgY-anti- toxinas A y B / esporas de <i>Clostridium difficile</i>	Mejorar síntomas clínicos de diarrea	Fase II /Reclutamiento	No disponible	NCT04121169 / ¹¹⁹
Pastilla IgY- anti- gingipaina <i>Porphyromona gingivalis</i>	Tratar la periodontitis	No aplicable / Completado	Reducción de carga bacteriana e índice de sangrado gingival.	NCT02705885 / ¹²⁰
Aoliding spray IgY- anti- <i>Streptococcus mutans</i>	Prevenir caries en niños en edad preescolar	Fase III / Activo	No disponible	NCT02341352 / ¹²¹
GastimunHP IgY-anti- ureasa <i>Helicobacter pylori</i>	Tratar la gastritis crónica	No aplicable/ Completado	No disponible	NCT02721355 / ¹²²
GastimunHp Plus IgY- anti- <i>Helicobacter pylori</i>	Apoyar el tratamiento de úlcera péptica	No aplica / Reclutamiento	No disponible	NCT04025983 / ¹²³
Enjuague bucal IgY-anti- <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Evitar infecciones bucales en pacientes con fibrosis quística	Fase II / Completado	Disminución del tiempo para contraer una nueva infección por bacterias u hongos oportunistas.	NCT00633191 / ¹²⁴
Enjuague bucal IgY- anti- <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Prolongar tiempo de reinfección tras infección aguda o intermitente	Fase III / Completado	Buen perfil de tolerancia; pero no demostró beneficio en pacientes con fibrosis quística.	NCT01455675 / ¹²⁵
Solución oral IgY- anti- ESBL- <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>	Erradicar el transporte intestinal con BLEE	Fase II / Completado	No disponible	EudraCT : 2009-011446-26 / ¹²⁶

Tabla 1. Principales ensayos clínicos de anticuerpos IgY como tratamiento terapéutico y profiláctico de infecciones víricas y bacterianas en humanos. Se incluyó únicamente ensayos clínicos registrados en las bases de datos gubernamentales de Clinical Trials de EEUU, Europa y Japón durante el período de 2010-2021. Esta lista incluye ensayos clínicos registrados en bases de datos de organizaciones gubernamentales de EEUU (<https://clinicaltrials.gov/>), Japón (<https://www.umin.ac.jp/ctr/>) y Europa (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), las bases de datos se accedieron por última vez el 15 de enero de 2021.

ción de las gallinas con partículas recombinantes de norovirus, además estandariza las condiciones en las que IgY se logra mantener estable (70 °C durante 30 minutos o a un pH de 4-9 por 3 h¹⁴⁵). En el caso de productos patentados a base de IgY tenemos la solicitud de patente CN104739719, una fórmula de una pasta de dientes a base de IgY anti-*S. mutans* con compuestos como lisozima y extractos de plantas.

En la tabla 2 se presentan más patentes de IgY como inmunoterapia de infecciones virales y bacterianas en humanos, para ello, se revisaron las patentes registradas entre 2010-2021 en la base de datos Patentscope.

Productos comerciales de IgY

Desde hace más de 20 años se ha registrado un incremento en la comercialización de IgY a nivel mundial buscando promover la salud de los seres humanos y animales¹⁵⁵, donde se

ha visto que los fundadores, líderes y expertos en tecnología IgY son los países asiáticos tales como Corea del Sur, Japón, China y Vietnam. Este incremento en la comercialización de IgY se refleja con la variedad de ensayos clínicos con resultados alentadores que se han logrado patentar y llevar al mercado como fármacos y suplementos nutracéuticos, basados en formulaciones mono-específicas o mixtas de IgY (Tabla 3)^{67,68}. La administración parenteral de IgY mediante formulaciones orales e intranasales son las más comunes, ya que permiten mantener estable IgY a temperatura ambiente por más tiempo. Además, cuentan con un registro de perfil de seguridad al usar IgY en forma de huevo entero en polvo, la yema entera en polvo o únicamente la IgY purificada¹³.

En el ámbito veterinario se ha utilizado IgY en animales domésticos para mejorar la eficiencia de su alimentación, la tasa de crecimiento y de forma general la salud del animal¹⁵⁶. Aquí

Producto / Antígeno	Compañía	Efecto	Uso	Ref.
Ovopron® IgY- anti- ureasa <i>Helicobacter pylori</i>	Pharma Foods International Co., Ltd.	Erradica y previene infección, úlceras gástricas y duodenales.	Yogurt, tabletas	135
i26® IgY- contra 26 patógenos entéricos humanos	Arkion Life Sciences	Mejora la función digestiva, equilibra la flora intestinal y regula el estrés inflamatorio intestinal.	Tabletas, cápsulas	130
Ovalgen® HP IgY-anti- <i>Helicobacter pylori</i>	EW Nutrition & Corporación Ghen	Fortalece sistema inmune intestinal, evitando la gastritis	Yogurt, comprimidos, cápsulas	136
Ovalgen® DC IgY-anti- <i>Streptococcus mutans</i>		Cuidado bucal y salud dental, evitando caries	Yogurt, tabletas, dulces, enjuague bucal, pasta de dientes	
Ovalgen® PG IgY-anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i>		Cuidado bucal, salud de las encías, evitando periodontitis y gingivitis.	Cosméticos, tabletas, goma de mascar, enjuagues bucales, pasta de dientes	
Ovalgen® FL IgY-anti-Influenza		Prevención y mitigación de infecciones del tracto respiratorio, principalmente gripe estacional	Tabletas, goma de mascar, filtros de aire, mascarillas	
Ovalgen® CA IgY-anti-Candida albicans		Cuidado bucal y de la piel	Gel dental, cosméticos	
Ovalgen® RV IgY-anti- rotavirus humano		Fortalecimiento intestinal de niños	Leche de fórmula para bebé	
Ovalgen® CS IgY-anti-Cronobacter sakazakii		Fortalecimiento intestinal de niños	Leche de fórmula para bebé	
Muno-IgY™ --	Life Sciences	Suplemento dietético de recuperación inmunológica	Tabletas	137
Ulcer lock® IgY- anti- ureasa- <i>Helicobacter pylori</i> / anti - O157: H7- <i>Escherichia coli</i> /anti- <i>Salmonella</i>	DAN Biotech Inc.	Erradica y previene infecciones, mejorando las úlceras gástricas e intoxicación alimentaria	Aditivo alimentario en polvo y líquido	138
Gasto lock® IgY-anti-rotavirus/ anti- <i>Escherichia coli</i> /anti- <i>Salmonella</i>		Fortalecimiento intestinal de neonatos y niños, mejorando la diarrea aguda	Leche de fórmula para bebé, aditivo alimentario en productos lácteos y postres.	139
Cleanato® IgY-anti- <i>Staphylococcus aureus</i>		Mejora la barrera cutánea y controla las enterotoxinas estafilocócicas en dermatitis atópica.	Spray, cremas, jabones, cosméticos	140

Tabla 2. Patentes de IgY como inmunoterapia de infecciones bacterianas y víricas en humanos. Abreviaturas NoV P: proteína de la cápside de norovirus; VPH: virus del papiloma humano ; L1: proteína de la cápside del virus del papiloma humano ; E6/E7: oncoproteínas del virus del papiloma humano.

encontramos empresas como Aova Technologies que ofrece la línea de productos BIG™ para ganado y peces utilizados en acuicultura¹⁵⁷. PRN Pharmacal con el suplemento alimenticio GastroMate® que apoya la salud digestiva de perros y cachorros¹⁵⁸. BIOINNOVO con el polvo IgY DNT que se incorpora a la dieta láctea de terneros para controlar agentes como rotavirus A, coronavirus, *Escherichia coli* y *Salmonella*¹⁵⁹. Trouw Nutrition con la línea Protimax® para ganado con productos como: Protimax®-T Forte para aumentar el peso y prevenir infecciones por patógenos entéricos como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, rotavirus, coronavirus y *Cryptosporidium*; y EggMotion como suplemento alimenticio para la salud intestinal de mascotas¹⁶⁰.

Igualmente, en el ámbito de la salud humana se han desarrollado una variedad de productos de consumo diario que van desde lácteos y pastillas hasta cremas, jabones y mascarillas (Tabla 3). Básicamente estos productos fortalecen el sistema inmune y previenen la adhesión de patógenos en la boca, tracto gastrointestinal y rostro^{67,161}. Existen empresas que han desarrollado productos para uso humano y animal. Pharma Foods International Co. Ltd con el ingrediente funcional Ovopron IgY para el tratamiento y prevención de infecciones asociadas a *Helicobacter pylori* en humanos (Tabla 3). Arkion Life Sciences con su línea i26® Companion para mascotas que ayuda en la salud bucal y sensibilidad digestiva, mejorando la salud de articulaciones, piel y pelaje. Suplementos para humanos como i26® un suplemento probiótico y Muno-IgY™ como suplemento dietético¹⁶² (Tabla 3). También tenemos a EW Nutrition con la línea Globigen® para mejorar la nutrición y el estado de salud intestinal de rumiantes y porcinos jóvenes durante el período de destete. Dentro de esta línea encontramos productos como: Globigen Jump Start, Globigen Sow y Globigen Life Start. Por otro lado, desarrolló el suplemento alimenticio y cosmético Ovalgen® para el cuidado de la salud humana. Se ha utilizado Ovalgen® como ingrediente funcional de la serie de productos IgYGate®: GastimunHP y GastimunHP Plus para el tratamiento de gastritis y úlceras gástricas, IgYGate®-F contra gripes estacionales, y como herramienta de apoyo al tratamiento de caries y gingivitis IgYGate® DC-PG¹⁶³ (Tabla 3). Por último, Dan Biotech Inc. con su línea Ig-Lock® permite prevenir y controlar infecciones intestinales asociadas a *Escherichia coli*, parvovirus, coronavirus y adenovirus en animales domésticos como perros, aves de corral, ganado vacuno y porcino. Por otro lado, para humanos desarrollo la línea Cleanato® para el cuidado de la piel y Ulcer lock® / Gasto lock® para el fortalecimiento gastrointestinal¹⁶⁴ (Tabla 3).

Ventajas de la Tecnología IgY

Como se ha visto el uso de tecnología IgY en relación a anticuerpos convencionales traen un serie de ventajas como: (1) reemplaza el sangrado de los animales por la recolección de huevos, promoviendo el bienestar animal y disminuyendo el sufrimiento asociado a manipulaciones dolorosas¹⁵⁵, (2) se necesita una baja carga de antígeno para inducir una respuesta inmune específica¹⁵⁶, (3) tiene una alta escalabilidad de producción a un menor costo y tiempo, aproximadamente cinco semanas desde el período de inmunización⁴⁴, (4) gracias a su especificidad y acción in situ, no inducen resistencia bacteriana o alteraciones en la flora microbiana normal⁶⁷, (5) no genera efectos secundarios tóxicos ya que al estar purificada no contiene albúmina, por lo que, puede incluso utilizarse en pacientes con alergia al huevo³⁴, (6) al ser una tecnología de inmunización pasiva es aplicable en un rango de edad amplio de pacientes, desde recién nacidos hasta adultos incluidos pa-

cientes inmunodeficientes y embarazadas⁹², (7) posee una mayor estabilidad en comparación a anticuerpos mamíferos, esto gracias a su composición genética más sencilla¹⁷¹, (8) tiene una amplia versatilidad permitiendo utilizarse como anticuerpo policlonal, monoclonal, fragmentado o quimérico¹⁷², y por último (9) ejerce un efecto antimicrobiano e inmunoestimulante adicional gracias a la presencia de proteínas bioactivas encontradas en las preparaciones de IgY en forma de huevo entero en polvo o yema entera en polvo, tales como fosfoproteína fosvitina¹⁷³ y derivados del ácido siálico (propiedades antivirales)¹⁷⁴.

Conclusiones

Como se ha visto desde los años 80 hasta la actualidad la tecnología IgY se ha empleado como una herramienta diagnóstica, terapéutica y profiláctica, logrando posicionarse a nivel industrial y comercial en todo el mundo. El uso de huevos como fuente de anticuerpos IgY ha permitido desarrollar una metodología de producción práctica, escalable y de bajo costo. Estos anticuerpos IgY aviar han atraído cada vez más la atención de la comunidad científica para reemplazar a los anticuerpos IgG de mamíferos, puesto que, sus particularidades estructurales y funcionales le han otorgado una mayor especificidad, baja reactividad cruzada y alta vida media circulante. En cuanto a su modo de acción se han descubierto los mecanismos de acción general, donde si bien IgY no ejerce una erradicación microbiana total permite reducir significativamente la carga de patógenos hasta el punto en el que la propia inmunidad del paciente puede erradicarlos. Se han propuesto que las funciones efectoras de IgY son: el bloqueo de adherencia del patógeno, neutralización de epitopos específicos incluidos toxinas, opsonización del patógeno y formación de aglutinados de anticuerpos-anticuerpos para eliminarlos a través del intestino.

Desde 2010 se registra una mayor acogida de la tecnología IgY en la medicina humana gracias a sus propiedades antiinfecciosas, antitumorales, antitoxinas, antiinflamatorias y antiobesidad. Afirmando que el uso de anticuerpos IgY permite tratar y prevenir infecciones víricas y bacterianas. Este hecho se evidencia con el incremento de ensayos clínicos, patentes y productos a base de IgY, por ejemplo, ya se comercializan una gran variedad de productos de consumo diario, tales como: fármacos, cosméticos, filtros de mascarilla, suplementos y nutracéuticos. Además el uso de IgY en lugar de antibióticos para tratar este tipo de infecciones responde a la grave problemática de salud que representa el desarrollo de patógenos resistentes a antimicrobianos.

Por último, como hemos visto el mundo se enfrenta a uno de los mayores desafíos sanitarios con la actual pandemia del COVID-19, evidenciando la necesidad urgente de nuevas o mejoradas terapias. Y como alternativa del uso de la tecnología IgY como herramienta biotecnológica segura, eficaz, económica y versátil para disminuir la incidencia, prevalencia y severidad de varias enfermedades infecciosas.

Referencias bibliográficas

1. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine (Baltimore) 2010; 10: 3251–3264.

Antígeno	Título	Patente	Ref
IgY- anti- <i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Citrobacter</i> / <i>Corynebacteria</i> / <i>Klebsiella</i>	Composición de productos farmacéuticos y cosméticos	WO2002002642	143
IgY- anti-toxina- <i>Clostridium tetani</i>	Antitoxina tetánica (de origen de yema de huevo de gallina)	IN1907/MUM/2006	144
IgY-anti- <i>Helicobacter pylori</i>	Composición farmacéutica que comprende anticuerpos IgY anti- <i>H. pylori</i> ureasa y un inhibidor de la secreción de ácido gástrico	EP1172116	145
IgY-anti- <i>Bacillus cereus</i>	Generación de anticuerpos de pollo contra patógenos microbianos <i>Bacillus cereus</i> de uñas humanas	IN201941048986	146
IgY- anti - <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Anticuerpo anti-vibrio parahaemolyticus de yema de pollo, método de preparación y aplicación del mismo	CN101343320	147
IgY-anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Preparación inmune de anticuerpos específicos IgY y su aplicación en la prevención y el tratamiento de la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	CN1569231	148
IgY.-anti- <i>Streptococcus mutans</i>	Combinación de IgY contra la caries dental	US20040126384	149
IgY - anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> / <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Enjuague bucal para prevenir la gingivitis y el mal aliento preparado con anticuerpo IgY específico anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i>	CN102860932	150
IgY- anti- toxinas A y B <i>Clostridium difficile</i>	Composiciones contra toxinas bacterianas	WO2013009843	151
IgY-anti- <i>Rotavirus A</i>	IgY contra el rotavirus	KR1020010016599	152
IgY anti- <i>SARS-CoV</i>	Anticuerpo contra SARS-CoV IgY y su método de preparación	CN1621417	153
IgY-anti-partícula P- <i>Norovirus</i>	IgY de partículas de norovirus P y sus derivados	US20140017257	154
IgY-anti-VPH	Nuevo preparado anti-virus del papiloma humano (VPH) y endometritis	CN104056268	155
IgY-anti-VPH-L1-E6-E7 (proteínas del Virus del Papiloma Humano)	Anti-HPV-L1 y E6 / E7- IgY de amplio espectro , anticuerpo de molécula pequeña y aplicación del mismo	CN110054686	156

Tabla 3. Productos suplementados con IgY para uso humano. Datos tomados de la base de datos Patentscope.

- Dobson AP, Carper ER. Infectious Diseases and Human Population History: Throughout history the establishment of disease has been a side effect of the growth of civilization. *BioScience* 1996; 46: 115-126.
- Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 200-208.
- Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 35-56.
- Nii-Trebi NI. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 5245021.
- Oral HB, Ozakin C, Akdiş CA. Back to the future: antibody-based strategies for the treatment of infectious diseases. *Mol Biotechnol* 2002; 21: 225-239.
- Patterson R, Youngner JS, Weigle WO, Dixon FJ. Antibody Production and Transfer to Egg Yolk in Chickens. *J Immunol* 1962; 89: 272-278.
- Thomsen K, Christophersen L, Bjarnsholt T, Jensen PØ, Moser C, Høiby N. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* IgY antibodies augment bacterial clearance in a murine pneumonia model. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2016; 15: 171-178.
- Xu Y, Li X, Jin L, Zhen Y, Lu Y, Li S et al. Application of chicken egg yolk immunoglobulins in the control of terrestrial and aquatic animal diseases: a review. *Biotechnol Adv* 2011; 29: 860-868.
- Schade R, Calzado EG, Sarmiento R, Chacana PA, Porankiewicz-Asplund J, Terzolo HR. Chicken egg yolk antibodies (IgY-technology): a review of progress in production and use in research and human and veterinary medicine. *Altern Lab Anim ATLA* 2005; 33: 129-154.
- Thu HM, Myat TW, Win MM, Thant KZ, Rahman S, Umeda K et al. Chicken Egg Yolk Antibodies (IgY) for Prophylaxis and Treatment of Rotavirus Diarrhea in Human and Animal Neonates: A Concise Review. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2017; 37: 1-9.
- Leiva CL, Gallardo MJ, Casanova N, Terzolo H, Chacana P. IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine: A review of patents and clinical trials. *Int Immunopharmacol* 2020; 81: 106269.
- Hatta H, Horimoto Y. Chapter 16: Applications of Egg Yolk Antibody (IgY) in Diagnosis Reagents and in Prevention of Diseases. In: *Eggs as Functional Foods and Nutraceuticals for Human Health*. 2019, pp 305-328.
- Rahman S, Van Nguyen S, Icatto Jr. FC, Umeda K, Kodama Y. Oral passive IgY-based immunotherapeutics. *Hum Vaccines Immunother* 2013; 9: 1039-1048.
- Muller S, Schubert A, Dyck T, Oelkrug C. IgY antibodies in human nutrition for disease prevention. *Nutr J* 2015; 14: 109.
- Klemperer F. Ueber natürliche Immunität und ihre Verwerthung für die Immunisirungstherapie. *Arch Für Exp Pathol Pharmacol* 1893; 31: 356-382.
- Schade R, Hlinak A. Egg Yolk Antibodies. State of the Art and Future Prospects. *ALTEX* 1996; 13: 5-9.
- Schade R, Terzolo H. IgY-technology: application and trends. [Internet]. 2006. Available from: https://www.researchgate.net/publication/267702265_IgY-technology_application_and_trends
- Schade R, Staak C, Hendriksen C, Erhard M, Hugl H, Koch G et al. La producción de anticuerpos aviares (yema de huevo): IgY: Informe y recomendaciones del taller ECVAM 21 1,2. *Altern Lab Anim* 1996; 24: 925-934.
- Warr G, Magor K, Higgins D. IgY: clues to the origins of modern antibodies. *Immunol Today* 1995; 16: 392-398.
- Pereira EPV, Van Tilburg MF, Florean EOPT, Guedes MIF. Egg yolk antibodies (IgY) and their applications in human and veterinary health: A review. *Int Immunopharmacol* 2019; 73: 293-303.
- Sun S, Mo W, Ji Y, Liu S. Preparation and mass spectrometric study of egg yolk antibody (IgY) against rabies virus. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM* 2001; 15: 708-712.
- Faith RE, Clem LW. Passive cutaneous anaphylaxis in the chicken. *Immunology* 1973; 25: 151-164.
- Spillner E, Braren I, Greunke K, Seismann H, Blank S, du Plessis D. Avian IgY antibodies and their recombinant equivalents in research, diagnostics and therapy. *Biologicals* 2012; 40: 313-322.
- Hernández Castillo LM, Duque Restrepo AM, Martínez Delgado CM. Tecnología IgY para el control de enfermedades infecciosas como la caries dental. Tesis [Internet]. Universidad CES. 2015. Available from: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/390>
- Sesarman A, Mihai S, Chiriac MT, Oлару F, Sitaru AG, Thurman JM et al. Binding of avian IgY to type VII collagen does not activate complement and leucocytes and fails to induce subepidermal blistering in mice. *Br J Dermatol* 2008; 158: 463-471.
- Chacana P, Terzolo H, Gutierrez E. Tecnología IgY o aplicaciones de los anticuerpos de yema de huevo de gallina. *Rev Med Vet* 2004; 85: 179-189.
- Nguyen HH, Tumpey TM, Park H-J, Byun Y-H, Tran LD, Nguyen VD et al. Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Avian Antibodies Against Influenza Virus H5N1 and H1N1 in Mice. *PLoS ONE* 2010; 5. doi:10.1371/journal.pone.0010152.
- Carlander D, Ståhlberg J, Larsson A. Chicken Antibodies: A Clinical Chemistry Perspective. *Ups J Med Sci* 1999; 104: 179-189.
- Contreras VT, Lima ARD, Navarro MC, Arteaga RY, Graterol D, Cabello L et al. Producción y purificación de anticuerpos (IgY) a partir de huevos de gallinas inmunizadas con epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. *Salus* 2005; 9: 21-27.
- Thirumalai D, Visaga Ambi S, Vieira-Pires RS, Xiaoying Z, Sekaran S, Krishnan U. Chicken egg yolk antibody (IgY) as diagnostics and therapeutics in parasitic infections - A review. *Int J Biol Macromol* 2019; 136: 755-763.
- Lundqvist ML, Middleton DL, Radford C, Warr GW, Magor KE. Immunoglobulins of the non-galliform birds: Antibody expression and repertoire in the duck. *Dev Comp Immunol* 2006; 30: 93-100.
- Tsubokura K, Berndtson E, Bodgstedt A, Kaijser B, Kim M, Ozeki M et al. Oral administration of antibodies as prophylaxis and therapy in *Campylobacter jejuni*-infected chickens. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 451-455.
- Abbas AT, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Azhar EIA. IgY antibodies for the immunoprophylaxis and therapy of respiratory infections. *Hum Vaccines Immunother* 2018; 15: 264-275.
- Arimitsu H, Sasaki K, Kohda T, Shimizu T, Tsuji T. Evaluation of Shiga toxin 2e-specific chicken egg yolk immunoglobulin: Production and neutralization activity. *Microbiol Immunol* 2014; 58: 643-648.
- Mittens BM, Phillips C, Inventors; Camas Incorporated, assignee: Compositions Against Bacterial Toxins. World Intellectual Property Organization patent WO 2013009843. 2013 Jan 7.
- Lee EN, Sunwoo HH, Menninen K, Sim JS. In vitro studies of chicken egg yolk antibody (IgY) against *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium*. *Poult Sci* 2002; 81: 632-641.
- Zhen Y-H, Jin L-J, Guo J, Li X-Y, Lu Y-N, Chen J et al. Characterization of specific egg yolk immunoglobulin (IgY) against mastitis-causing *Escherichia coli*. *Vet Microbiol* 2008; 130: 126-133.
- Murai A. Maternal Transfer of Immunoglobulins into Egg Yolks of Birds. *J Poult Sci* 2013; 50: 185-193.
- Ferreira Á, Santos JP, Sousa L de O, Martin I, Alves EGL, Rosado IR. *Gallus gallus domesticus*: immune system and its potential for generation of immunobiologics. *Ciênc Rural* 2018; 48. doi:10.1590/0103-8478cr20180250.
- Nakamura R, Pedrosa-Gerasmio IR, Alenton RRR, Nozaki R, Kondo H, Hirono I. Anti-PirA-like toxin immunoglobulin (IgY) in feeds passively immunizes shrimp against acute hepatopancreatic necrosis disease. *J Fish Dis* 2019; 42: 1125-1132.
- Xu FX, Xu YP, Jin LJ, Liu H, Wang LH, You JS et al. Effectiveness of egg yolk immunoglobulin (IgY) against periodontal disease-causing *Fusobacterium nucleatum*. *J Appl Microbiol* 2012; 113: 983-991.
- Barroso P, Murcia H, Vega N, Pérez G. Purification of IgY against *Salvia bogotensis* lectin. *Biomédica* 2005; 25: 496-510.
- Pauly D, Chacana PA, Calzado EG, Brembs B, Schade R. IgY Technology: Extraction of Chicken Antibodies from Egg Yolk by Polyethylene Glycol (PEG) Precipitation. *J Vis Exp JoVE* 2011. doi:10.3791/3084.

45. Tong C, Geng F, He Z, Cai Z, Ma M. A simple method for isolating chicken egg yolk immunoglobulin using effective delipidation solution and ammonium sulfate. *Poult Sci* 2015; 94: 104–110.
46. Villaguala C, González C, Pastene E, Fariás C, Sáez K, Retamal-Díaz A et al. Obtención de inmunoglobulinas de yema de huevo contra *Helicobacter pylori* producidos en gallinas araucanas. *Arch Med Vet* 2016; 48: 79–88.
47. Chang HM, Ou-Yang RF, Chen YT, Chen CC. Productivity and some properties of immunoglobulin specific against *Streptococcus mutans* serotype c in chicken egg yolk (IgY). *J Agric Food Chem* 1999; 47: 61–66.
48. Kovacs-Nolan J, Mine Y. 17 - Using egg IgY antibodies for health, diagnostic and other industrial applications. In: Van Immerseel F, Nys Y, Bain M (eds). *Improving the Safety and Quality of Eggs and Egg Products*. Woodhead Publishing, 2011, pp 346–373.
49. Lévesque S, Martinez G, Fairbrother JM. Improvement of adjuvant systems to obtain a cost-effective production of high levels of specific IgY. *Poult Sci* 2007; 86: 630–635.
50. Agrawal R, Hirpurkar SD, Sannat C, Gupta AK. Comparative study on immunoglobulin Y transfer from breeding hens to egg yolk and progeny chicks in different breeds of poultry. *Vet World* 2016; 9: 425–431.
51. Hatta H, Kapoor MP, Juneja LR. Bioactive Components in Egg Yolk. In: *Egg Bioscience and Biotechnology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2008, pp 185–237.
52. Amro WA, Al-Qaisi W, Al-Razem F. Production and purification of IgY antibodies from chicken egg yolk. *J Genet Eng Biotechnol* 2018; 16: 99–103.
53. Rose ME, Orlans E, Buttress N. Immunoglobulin classes in the hen's egg: Their segregation in yolk and white. *Eur J Immunol* 1974; 4: 521–523.
54. Fu C-Y, Huang H, Wang X-M, Liu Y-G, Wang Z-G, Cui S-J et al. Preparation and evaluation of anti-SARS coronavirus IgY from yolks of immunized SPF chickens. *J Virol Methods* 2006; 133: 112–115.
55. Yokoyama H, Peralta RC, Diaz R, Sendo S, Ikemori Y, Kodama Y. Passive protective effect of chicken egg yolk immunoglobulins against experimental enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in neonatal piglets. *Infect Immun* 1992; 60: 998–1007.
56. Mudili V, Makam SS, Sundararaj N, Siddaiah C, Gupta VK, Rao PVL. A novel IgY-Aptamer hybrid system for cost-effective detection of SEB and its evaluation on food and clinical samples. *Sci Rep* 2015; 5: 15151.
57. Caza J, Fernandez R, Torres M, Muñoz D, Ortiz Tirado J, Bangepagari M et al. The development, purification and characterization of anti-vitellogenin antibodies raised in hens (*Gallus gallus domesticus*) against tilapia (*Oreochromis niloticus*) vitellogenin protein. *J Microbiol Biotechnol Food Sci* 2018. doi:10.15414/jmbfs.2019.8.5.1165-1168.
58. He J, Hu J, Thirumalai D, Schade R, Du E, Zhang X. Development of indirect competitive ELISA using egg yolk-derived immunoglobulin (IgY) for the detection of Gentamicin residues. *J Environ Sci Health B* 2016; 51: 8–13.
59. Li C, Zhang Y, Eremin SA, Yakup O, Yao G, Zhang X. Detection of kanamycin and gentamicin residues in animal-derived food using IgY antibody based ic-ELISA and FPIA. *Food Chem* 2017; 227: 48–54.
60. Noack F, Helmecke D, Rosenberg R, Thorban S, Nekarda H, Fink U et al. CD87-positive tumor cells in bone marrow aspirates identified by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Int J Oncol* 1999; 15: 617–623.
61. Pan Z-L, Ji X-Y, Shi Y-M, Zhou J, He E, Skog S. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1193–1199.
62. Zhang Q, He D, Xu L, Ge S, Wang J, Zhang X. Generation and evaluation of anti-mouse IgG IgY as secondary antibody. *Prep Biochem Biotechnol* 2020; 50: 788–793.
63. Ferreira Júnior A, Santos JP, Bassi PB, F.F. Bittar J, Bittar ER. IgY-Technology Applied to Studies of *Toxoplasma gondii* Infection. *Toxoplasmosis* 2017. doi:10.5772/67997.
64. Nagaraj S, Ramlal S, Kingston J, Batra HV. Development of IgY based sandwich ELISA for the detection of staphylococcal enterotoxin G (SEG), an egg toxin. *Int J Food Microbiol* 2016; 237: 136–141.
65. He J, Wang Y, Sun S, Zhang X. Evaluation of Chicken IgY Generated Against Canine Parvovirus Viral-Like Particles and Development of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Immunochromatographic Assay for Canine Parvovirus Detection. *Viral Immunol* 2015; 28: 489–494.
66. Silva A dos S da, Vasconcelos GALBM de, Kappel LA, Pinto MA, Paula VS de. An immunoenzymatic assay for the diagnosis of hepatitis A utilising immunoglobulin Y. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107: 960–963.
67. Rahman S, Nguyen S, Icatlo F, Umeda K, Kodama Y. Oral passive IgY-based immunotherapeutics. *Hum Vaccines Immunother* 2013; 9. doi:10.4161/hv.23383.
68. Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 8421–8431.
69. Araújo AS, Lobato ZIP, Chávez-Olortegui C, Velarde DT. Brazilian IgY-Bothrops antivenom: Studies on the development of a process in chicken egg yolk. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2010; 55: 739–744.
70. Gutiérrez JM, Theakston RDG, Warrell DA. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. *PLoS Med* 2006; 3: e150.
71. Alvarez A, Montero Y, Jimenez E, Zerpa N, Parrilla P, Malavé C. IgY antibodies anti-Tityus caripitensis venom: purification and neutralization efficacy. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2013; 74: 208–214.
72. Thalley BS, Carroll SB. Rattlesnake and scorpion antivenoms from the egg yolks of immunized hens. *Biotechnol Nat Publ Co* 1990; 8: 934–938.
73. LeClaire RD, Hunt RE, Bavari S. Protection against Bacterial Superantigen Staphylococcal Enterotoxin B by Passive Vaccination. *Infect Immun* 2002; 70: 2278–2281.
74. Yang J, Jin Z, Yu Q, Yang T, Wang H, Liu L. The selective recognition of antibody IgY for digestive system cancers. *Chin J Biotechnol* 1997; 13: 85–90.
75. Xiao Y, Gao X, Taratula O, Treado S, Urbas A, Holbrook RD et al. Anti-HER2 IgY antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes for detection and selective destruction of breast cancer cells. *BMC Cancer* 2009; 9: 351.
76. Chavez Cortez E-G, Vargas Felix G, Rangel López E, Sotelo J, Martínez-Canseco C, Pérez-de la Cruz V et al. Production and Evaluation of an Avian IgY Immunotoxin against CD133+ for Treatment of Carcinogenic Stem Cells in Malignant Glioma: IgY Immunotoxin for the Treatment of Glioblastoma. *J Oncol* 2019. doi:10.1155/2019/2563092.
77. Rb B, Kk B. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discov Today* 2007; 12: 879–889.
78. Hirose M, Ando T, Shofiqur R, Umeda K, Kodama Y, Nguyen SV et al. Anti-obesity activity of hen egg anti-lipase immunoglobulin yolk, a novel pancreatic lipase inhibitor. *Nutr Metab* 2013; 10: 70.
79. Datta K, Hamad M. Immunotherapy of Fungal Infections. *Immunol Invest* 2015; 44: 738–776.
80. Kamikawa Y, Fujisaki J, Nagayama T, Kawasaki K, Hirabayashi D, Hamada T et al. Use of *Candida*-specific chicken egg yolk antibodies to inhibit the adhering of *Candida* to denture base materials: prevention of denture stomatitis. *Gerodontology* 2016; 33: 342–347.
81. Takeuchi S, Motohashi J, Kimori H, Nakagawa Y, Tsurumoto A. Effects of oral moisturising gel containing egg yolk antibodies against *Candida albicans* in older people. *Gerodontology* 2016; 33: 128–134.
82. Sampaio LCL, Baldissera MD, Grando TH, Gressler LT, Capeleto D de M, de Sa MF et al. Production, purification and therapeutic potential of egg yolk antibodies for treating *Trypanosoma evansi* infection. *Vet Parasitol* 2014; 204: 96–103.
83. Wolf Nassif P, DE Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA et al. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Parasitology* 2017; 144: 995–1004.
84. Grando TH, Baldissera MD, de Sá MF, do Carmo GM, Porto BCZ, Aguirre GSV et al. Avian antibodies (IgY) against *Trypanosoma cruzi*: Purification and characterization studies. *J Immunol Methods* 2017; 449: 56–61.

85. Espín Arroba S, Ayala L, Ortíz M, Seqqat R, Torres Arias M. Characterization and Immunologic Response of IgY Against Leishmania Mexicana. *Appl Med Res* 2021; 8: 86–89.
86. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
87. Worledge KL, Godiska R, Barrett TA, Kink JA. Oral administration of avian tumor necrosis factor antibodies effectively treats experimental colitis in rats. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2298–2305.
88. Fryer J, Firca J, Leventhal J, Blondie B, Malcolm A, Ivancic D et al. IgY anti-porcine endothelial cell antibodies effectively block human anti-porcine xenoantibody binding. *Xenotransplantation* 1999; 6: 98–109.
89. Wei-xu H, Wen-yun Z, Xi-ling Z, Zhu W, Li-hua W, Xiao-mu W et al. Anti-Interleukin-1 Beta/Tumor Necrosis Factor-Alpha IgY Antibodies Reduce Pathological Allergic Responses in Guinea Pigs with Allergic Rhinitis. *Mediators Inflamm* 2016. doi:10.1155/2016/3128182.
90. Bentes GA, Lanzarini NM, Lima LRP, Manso PP de A, da Silva Ados S, Mouta S da Se et al. Using immunoglobulin Y as an alternative antibody for the detection of hepatitis A virus in frozen liver sections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110: 577–579.
91. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1995; 21: 150–161.
92. Constantin C, Neagu M, Diana Supeanu T, Chiurciu V, A. Spanidos D. IgY - turning the page toward passive immunization in COVID-19 infection (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20: 151–158.
93. Bebbington C, Yarranton G. Antibodies for the treatment of bacterial infections: current experience and future prospects. *Curr Opin Biotechnol* 2008; 19: 613–619.
94. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 2016; 4. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
95. Hou Y-Y, Zhen Y-H, Wang D, Zhu J, Sun D-X, Liu X-T et al. Protective effect of an egg yolk-derived immunoglobulin (IgY) against *Prevotella intermedia*-mediated gingivitis. *J Appl Microbiol* 2014; 116: 1020–1027.
96. Bachtiar EW, Bachtiar BM, Soejoedono RD, Wibawan IW, Afdhal A. Biological and Immunogenicity Property of IgY Anti *S. mutans* ComD. *Open Dent J* 2016; 10: 308–314.
97. Sandoval R. Inmunoterapia sintética para infecciones por bacterias gram-positivas y gram-negativas. *Ecuad ES Calid Rev Científica Ecuat* 2020; 7. doi:10.36331/revista.v7i1.93.
98. Schade R, Zhang X-Y, Terzolo HR. Use of IgY Antibodies in Human and Veterinary Medicine. In: Huopalahti R, López-Fandiño R, Anton M, Schade R (eds). *Bioactive Egg Compounds*. Springer: Berlin, Heidelberg, 2007, pp 213–222.
99. Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW, Koerniasari. The Activity of Immunoglobulin Y Anti-*Mycobacterium tuberculosis* on Proliferation and Cytokine Expression of Rat Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Pharmacogn Res* 2017; 9: S5–S8.
100. Guimarães MCC, Amaral LG, Rangel LBA, Silva IV, Matta CGF, Matta MF de R. Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by chicken egg yolk antibodies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 377–382.
101. Norouzi F, Behrouz B, Ranjbar M, Mousavi Gargari SL. Immunotherapy with IgY Antibodies toward Outer Membrane Protein F Protects Burned Mice against *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *J Immunol Res* 2020; 2020: 7840631.
102. Sugita-Konishi Y, Shibata K, Yun SS, Hara-Kudo Y, Yamaguchi K, Kumagai S. Immune Functions of Immunoglobulin Y Isolated from Egg Yolk of Hens Immunized with Various Infectious Bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 886–888.
103. Esmailnejad A, Abdi-Hachesoo B, Hosseini Nasab E, Shaikori M. Production, purification, and evaluation of quail immunoglobulin Y against *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis*. *Mol Immunol* 2019; 107: 79–83.
104. Marjorie Pizarro-Guajardo, Díaz-González F, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Characterization of Chicken IgY Specific to *Clostridium difficile* R20291 Spores and the Effect of Oral Administration in Mouse Models of Initiation and Recurrent Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7. doi:10.3389/fcimb.2017.00365.
105. Hong KS, Ki M-R, Ullah HMA, Lee E-J, Kim YD, Chung M-J et al. Preventive effect of anti-VacA egg yolk immunoglobulin (IgY) on *Helicobacter pylori*-infected mice. *Vaccine* 2018; 36: 371–380.
106. Malekshahi ZV, Gargari SLM, Rasooli I, Ebrahimzadeh W. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in mice with oral administration of egg yolk-driven anti-UreC immunoglobulin. *Microb Pathog* 2011; 51: 366–372.
107. Pu M. Generation and Characterization of specific Chicken Egg Yolk Antibodies (IgY) against Microbial Bio-terroristic Agent (*Vibrio cholerae*). *Res J Anim Vet Fish Sci* 2014; 2: 2320–6535.
108. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789.
109. Gordon G, Morán G, Ayala L, Seqqat R, Fernández R, Torres M. Generation and Characterization of IgY antibodies from Lohmann Brown Hens Immunized with *Salmonella* spp. for their Subsequent Application in Nanotherapy. *Biol Med* 2016; 80. doi:10.4172/0974-8369.1000284.
110. Revathy J, Karthika S, Sentila R, Michael A. In vitro evaluation of the efficacy of chicken egg yolk antibodies (IgY) generated against *Propionibacterium acnes*. *Int J Cosmet Sci* 2014; 36: 68–73.
111. Shi H, Zhu J, Zou B, Shi L, Du L, Long Y et al. Effects of specific egg yolk immunoglobulin on pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 1734–1742.
112. Shahani L, Heredia EJ, Chemaly RF. Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 401–415.
113. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccines Immunother* 2013; 9: 1763–1773.
114. Dai Y-C, Zhang X-F, Tan M, Huang P, Lei W, Fang H et al. A Dual Chicken IgY Against Rotavirus and Norovirus. *Antiviral Res* 2013; 97: 293–300.
115. Zhang Y, Wei Y, Li Y, Wang X, Liu Y, Tian D et al. IgY antibodies against Ebola virus possess post-exposure protection and excellent thermostability. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.05.21.108159.
116. Chen DCP., Inventor; Asia Hepato Gene Co., assignee: Compositions and Methods for Treating Hepatitis Virus Infection. World Intellectual Property Organization patent WO 2012016429. 2012 Feb 9.
117. Fink AL, Williams KL, Harris E, Alvine TD, Henderson T, Schiltz J et al. Dengue virus specific IgY provides protection following lethal dengue virus challenge and is neutralizing in the absence of inducing antibody dependent enhancement. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11. doi:10.1371/journal.pntd.0005721.
118. O'Donnell KL, Fink A, Nilles ML, Bradley DS. Dengue NS1-specific IgY antibodies neutralizes dengue infection without inducing antibody dependent enhancement. *J Immunol* 2017; 198: 225.3–225.3.
119. O'Donnell KL, Meberg B, Schiltz J, Nilles ML, Bradley DS. Zika Virus-Specific IgY Results Are Therapeutic Following a Lethal Zika Virus Challenge without Inducing Antibody-Dependent Enhancement. *Viruses* 2019; 11. doi:10.3390/v11030301.
120. Wang X, Song L, Tan W, Zhao W. Clinical efficacy of oral immunoglobulin Y in infant rotavirus enteritis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98. doi:10.1097/MD.00000000000016100.
121. Yang Y, Wen J, Zhao S, Zhang K, Zhou Y. Prophylaxis and therapy of pandemic H1N1 virus infection using egg yolk antibody. *J Virol Methods* 2014; 206: 19–26.
122. Wallach MG, Webby RJ, Islam F, Walkden-Brown S, Emmoth E, Feinstein R et al. Cross-Protection of Chicken Immunoglobulin Y Antibodies against H5N1 and H1N1 Viruses Passively Administered in Mice. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 1083–1090.
123. Wen J, Zhao S, He D, Yang Y, Li Y, Zhu S. Preparation and characterization of egg yolk immunoglobulin Y specific to influenza B virus. *Antiviral Res* 2012; 93: 154–159.
124. Brocato R, Josleyn M, Ballantyne J, Vial P, Hooper JW. DNA Vaccine-Generated Duck Polyclonal Antibodies as a Postexposure Prophylactic to Prevent Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). *PLoS ONE* 2012; 7. doi:10.1371/journal.pone.0035996.

125. Haese N, Brocato RL, Henderson T, Nilles ML, Kwilas SA, Josleyn MD et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9. doi:10.1371/journal.pntd.0003803.
126. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733.
127. Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* 2021; : 1–14.
128. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-2 a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 226–236.
129. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci* 2020; 257: 118056.
130. Lu Y, Wang Y, Zhang Z, Huang J, Yao M, Huang G et al. Generation of Chicken IgY against SARS-COV-2 Spike Protein and Epitope Mapping. *J Immunol Res* 2020. doi:10.1155/2020/9465398.
131. Somasundaram R, Choraria A, Antonysamy M. An approach towards development of monoclonal IgY antibodies against SARS CoV-2 spike protein (S) using phage display method: A review. *Int Immunopharmacol* 2020. doi: 85: 106654.
132. IgY Antibody Against Covid-19. Protheragen Inc. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.protheragen.com/pdf-down/igy-antibody-against-covid-19/>
133. ClinicalTrials.gov [Internet]. Stanford University. 2020 Sep 28. Identifier NCT04567810, A Phase 1 Study in Healthy Participants to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single -Ascending and Multiple Doses of an Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Chicken Egg Antibody (IgY)(cited 2 Dec2020). Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04567810>
134. ClinicalTrials.gov [Internet]. University of Colorado, Denver. 2017 Jan 4. Identifier NCT02385773, A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess the Impact of the Nutritional Product PTM202 on Acute and Long-Term Recovery From Childhood Diarrheal Disease (cited 16 Dec2020). Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02385773>
135. ClinicalTrials.gov [Internet]. ImmuniMed Inc. 2019 Oct 8. Identifier NCT04121169, Clinical Effectiveness of Egg-derived Polyclonal Antibodies (IM-01) for the Treatment of Mild-moderate Clostridium Difficile Infection (CDI) (cited 16 Dec2020). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04121169>
136. ClinicalTrials.gov [Internet]. Immunology Research Institute in Gifu. 2016 Mar 7. Identifier NCT02705885, Evaluation of IgY Antibody Effectiveness in Supportive Therapy of Periodontitis Patients (cited 13 May2021). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705885>
137. ClinicalTrials.gov [Internet]. Chen X.. 2015 Jan 13. Identifier NCT02341352, Study on Children's Dental Caries Prevention and Mechanism (cited 16 Dec2020). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02341352>
138. ClinicalTrials.gov [Internet]. Immunology Research Institute in Gifu. 2016 Aug 29. Identifier NCT02721355, Evaluation of a Health Food Supplement Containing Anti-Helicobacter Pylori Urease IgY Antibody on Patients With Chronic Gastritis in Hanoi, Vietnam (cited 16 Dec2020). Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721355>
139. ClinicalTrials.gov [Internet]. Institute of Gastroenterology and Hepatology, Vietnam. 2020 Jul 27. Identifier NCT04025983, Effectiveness of GastimunHp Plus in Supporting the Treatment of Peptic Ulcer Disease With Helicobacter Pylori Infection (cited 16 Dec2020). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04025983>
140. ClinicalTrials.gov [Internet]. Immunsystem AB. 2016 Aug 31. Identifier NCT00633191, Post Marketing Study of Anti-pseudomonas IgY in Prevention of Recurrence of Pseudomonas Aeruginosa Infections in Cystic Fibrosis (CF) Patients (cited 2 Dec2020). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00633191>
141. ClinicalTrials.gov [Internet]. Mukoviszidose Institut gGmbH. 2017 Jul 3. Identifier NCT01455675, Phase III Study to Evaluate Clinical Efficacy and Safety of Avian Polyclonal Anti-Pseudomonas Antibodies (IgY) in Prevention of Recurrence of Pseudomonas Aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis Patients (cited 2 Dec2020). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01455675>
142. ClinicalTrials.gov [Internet]. Uppsala University. 2011 Jul 4. Identifier EUCTR2009-011446-26-SE, Chicken antibodies (IgY) for the eradication of ESBL-Klebsiella pneumoniae and E coli in carriers (cited 18 Dec2020). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01802509/full?highlightAbstract=igy%7Cigi>
143. Leiva CL, Gallardo MJ, Casanova N, Terzolo H, Chacana P. Data for: IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine: a review of patents and clinical trials. 2020; 2. doi:10.17632/9ryvhgm3d2.2.
144. Nordgren R, Dias Figueiredo M., Inventors; Merial, Inc., assignee: Compositions Containing Antimicrobial IgY Antibodies, for Treatment and Prevention of Disorders and Diseases Caused by Oral Health Compromising (ohc) Microorganisms. World Intellectual Property Organization patent WO 2016191389. 2016 Dec 1.
145. Dai Y-C, Jiang X., Inventors; Children's Hospital Medical Center Dai, assignee: IgY from Norovirus P Particles and Their Derivatives. World Intellectual Property Organization patent WO 2014011853. 2014 Jan 16.
146. Pradip K M., Inventor; Immunimed Inc., assignee: Polyclonal antibodies against Clostridium difficile and uses thereof. United States patent US 154008029. 2015 Dec 24.
147. Wei S, Yiqiang A, Qing G., Inventors; Xuzhou Biotechnology Co., Ltd., assignee: Preparation method of egg yolk antibody containing helicobacter pylori resisting IgY and application. Chinese patent CN 198343666. 2017 May 10.
148. Levin M, Vani E., Inventors; Karunya Institute Of Technology And Sciences, assignee: Chicken antibody generation against microbial pathogen bacillus cereus from human nail. Indian patent IN 283165535. 2019 Nov 28.
149. Zhong Q, Wang B, Pu J, Fang X, Liao Z., Inventors; South China Agricultural University, assignee: Anti-vibrio parahaemolyticus chicken yolk antibody, preparation method and application thereof. Chinese patent CN 83537470. 2012 Jun 27.
150. Hui Z, Bai Z, Bao H, Ming H., Inventors; Jilin Modern Traditional Chinese Medicine Engineering Research Center Co., Ltd, assignee: Toothpaste capable of quickly relieving pain, diminishing inflammation, inhibiting bacteria, preventing dental caries and freshening breath. Chinese patent CN 145093694. 2015 Jul 1.
151. Jianfen C., Inventor; Shanghai Maxam Daily Chemical Co.,Ltd., assignee: Gingivitis and gingivitis ozostomia preventing mouthwash prepared by anti-porphyrmonas gingivalis and IgY antibody with fusobacterium nucleatum specificity. Chinese patent CN 85796831. 2014 May 2014.
152. Aiguo B, Tongsen L, Cheng L., Inventors; Hangzhou Yasheng Biotechnology co., Ltd., assignee: Preparation method of composite IgY against periodontal disease pathogenic bacteria. Chinese patent CN 124076022. 2015 Oct 29.
153. Xiong Y., Inventor; Guangzhou Annel Biotechnology Co., Ltd., Ltd, assignee: New anti-human papilloma virus (HPV) and endometritis preparation. Chinese patent CN 123483343. 2014 Sep 24.
154. Bao S, Yang R, Wang C, Cao T, Gong Q., Inventors; Shenzhen Yachen Intelligent Biological Engineering Co., assignee: Broad spectrum anti-HPV-L1 and E6/E7-IgY, small molecule antibody and application thereof. Chinese patent CN 250122865. 2019 Jul 26.
155. Terzolo H. Aplicaciones de tecnología de las inmunoglobulinas de yema de huevo (IgY) de gallina. *ResearchGate* 2010; : 173–183.
156. Li X, Wang L, Zhen Y, Li S, Xu Y. Chicken egg yolk antibodies (IgY) as non-antibiotic production enhancers for use in swine production: a review. *J Anim Sci Biotechnol* 2015; 6: 40.
157. Kovacs-Nolan J, Mine Y. Egg Yolk Antibodies for Passive Immunity. *Annu Rev Food Sci Technol* 2012; 3: 163–182.

158. GastroMate. PRN Pharmacal. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.prnpharmaceutical.com/products/critical-care/gastromate/>
159. Bioinnovo IgY DNT Terneros. Vetanco[Internet]. 2017. Available from: <https://www.vetanco.com/es/produto/bioinnovo-igy-dnt/>
160. Products & Services as Pet Food. Trouw Nutrition [Internet]. Available from: 2020.<https://www.trouwnutritionusa.com/en/products/>
161. Horie K, Horie N, Abdou AM, Yang J-O, Yun S-S, Chun H-N et al. Suppressive effect of functional drinking yogurt containing specific egg yolk immunoglobulin on *Helicobacter pylori* in humans. *J Dairy Sci* 2004; 87: 4073–4079.
162. About i26. I26--Health. Arkion Life Sciences [Internet]. 2016. Available from: <https://www.i26forhealth.com/i26-companion>
163. Health Food Products. EW Nutrition [Internet]. 2020. Available from: <https://ew-nutrition.com/healthfood/health-food-products/>
164. Dan Biotech [Internet]. 2016. Available from: <http://www.danbio.com/en/sub.php?menucode=0401>
165. Ovopron®. Pharma Foods International Co., Ltd. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.pharmafoods.co.jp/en/products/ovopron>
166. Muno-IgYTM .IGY Life Sciences [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ulprospector.com/es/na/Food/Detail/18617/524018/Muno-IgY>
167. Ovalgen Products. EW Nutrition [Internet]. 2020. Available from: <https://ew-nutrition.com/healthfood/health-food-products/ovalgen/>
168. Ulcer-Lock Product. Dan Biotech [Internet]. 2016. Available from: <http://www.danbio.com/en/sub.php?menucode=0402&category=0201&idx=17>
169. Gasto-Lock Product. Dan Biotech [Internet]. 2016. Available from: <http://www.danbio.com/en/sub.php?menucode=0402&category=0201&idx=20>
170. AtolB (Cosmetic effective for atopic dermatitis). Dan Biotech [Internet]. 2016. Available from: <http://www.danbio.com/en/sub.php?menucode=0402&category=0201&idx=19>
171. Jensenius JC, Andersen I, Hau J, Crone M, Koch C. Eggs: conveniently packaged antibodies. *Methods for purification of yolk IgG*. *J Immunol Methods* 1981; 46: 63–68.
172. Harley C, Vieira-Pires RS. Antibody fragment technology and avian IgY antibodies: a powerful combination. 2016; 3: 62–66.
173. Brady D, Gaines S, Fenelon L, Mcpartlin J, O'Farrelly C. A Lipoprotein-derived Antimicrobial Factor from Hen-egg Yolk is Active Against *Streptococcus* Species. *J Food Sci* 2002; 67: 3096–3103.
174. Zhang H, Mine Y. CHAPTER 11:Antiviral Properties of Egg Components. In: *Eggs as Functional Foods and Nutraceuticals for Human Health*. Royal Society of Chemistry: Reino Unido, 2019, pp 198–210.

Received: 23 Febrero 2021

Accepted: 15 Junio 2021