

Candida-ren Aurkako Txertaketa Estrategien Erronkak eta Aurrerapenak

(Challenges and Advances in Candida Vaccination Strategies)

Ander Díez Villalba*

Infekzio Fungiko Inbaditzailearen Ikerketa Taldea (GEIFI),
Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila (UPV/EHU)

LABURPENA: *Candida* spp. onddoak legamia komentsalak dira normalean, eta kolonizazio endogenoek infekzioak eragin ditzakete, baina transmisio exogenoa ere gerta daiteke. Infekzioak forma azalekoetatik inbaditzaileetara alda daitezke. Kandidiasia, batez ere kandidiasi inbaditzailea, osasun publikoarentzako arrisku handia da, hilkortasun-tasa altuak eragiten baititu. Espainiako ospitaleetan, kandidiasiak infekzio nosokomialen % 8 inguru eragiten du, eta, mundu osoan, milioi erdi pertsonari eragiten dio kandidemiak (odol-infekzio larria) urtero. Tratamendua antifungikoetan oinarritzen da, baina onddoek garatutako erresistentziak eta toxikotasunak arazoak sortzen dituzte. Testuinguru honetan, immunizazioa alternatiba itxaropentsu gisa agertu da, eta txerto profilaktikoak eta antigorputzen bidezko immunizazioak aztertzen dira. Hala ere, txertoen garapena erronka handia da, kontuan hartu behar direlako *C. albicans*-en morfologia-plastikotasuna, tolerantzia immunologikoa eta espezieen aniztasuna. Txerto esperimentalak hainbat estrategiatan oinarritzen dira, hala nola aहुलदutako zelula bizien txertoak, zelula hilen txertoak, proteina birkonbinatuen txertoak, peptido-txertoak eta nanopartikulak. Txertaketa-estrategia hauek kandidasiaren kontrolerako ikuspegi berritzaileak eskaintzen dituzte; izan ere, saiakuntza klinikoen fasera iritsi dira bi txerto: NDV-3A eta PEV7. Hala ere, gaur egun ez dago merkatuan eskuragarri gizakietan erabiltzeko baimendutako *Candida*-ren aurkako txertorik.

GAKO-HITZAK: *Candida*, kandidiasi inbaditzailea, txertoak, immunizazioa, immunoeskasia.

ABSTRACT: *Candida* species are common commensals, and endogenous colonization is the primary cause of infections, although exogenous transmission can also occur. Infections can range from superficial to invasive forms. Candidiasis, especially invasive candidiasis, poses a significant public health risk, with high mortality rates. In Spanish hospitals, candidiasis accounts for approximately 8% of nosocomial infections, and globally, it affects half a million people each year with candidemia (a severe bloodstream infection). Treatment relies on antifungal drugs, but fungal resistance and drug toxicity pose significant challenges. In this context, immunization has emerged as a promising alternative, with both prophylactic vaccines and antibody-based immunization being explored. However, vaccine development presents a major challenge due to the morphological plasticity of *C. albicans*, immune tolerance, and species diversity. Experimental vaccines are based on various strategies, including live attenuated cell vaccines, inactivated cell vaccines, recombinant protein vaccines, peptide vaccines, and nanoparticles. These vaccination strategies offer innovative approaches to candidiasis control, as two vaccines, NDV-3A and PEV7, have reached the clinical trial phase. However, at present, no vaccine against *Candida* has been approved for human use and is available on the market.

KEYWORDS: *Candida*, invasive candidiasis, vaccines, immunization, immune deficiency.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Ander Díez Villalba, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila. Sarriena auzoa, z/g (48940 Leioa).  <https://orcid.org/0000-0002-3250-4962>, andez@ehu.es

Nola aipatu/How to cite: Díez Villalba, Ander (2025). «*Candida*-ren Aurkako Txertaketa Estrategien Erronkak eta Aurrerapenak», *Ekaia*, 48, 2025, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27449>

Jasoa: martxoak 25, 2025; Onartua: maiatzak 16, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Milioika dauden onddo-espezieen artean, gutxi gorabehera 300 dira gizakientzat patogenoak, eta arrisku larria osasun publikorako [1]. Kandidiasia, aspergilosia, mukormikosia eta kriptokokosia bezalako gaixotasunek hilkortasun-tasa handiak dituzte, GIBaren eta tuberkulosiaren antzekoak, eta malariaren zein minbizi mota batzuen tasak gainditzen dituzte [2].

Espainiako ospitaleetan, kandidiasiak infekzio nosokomialen % 8 inguru eragiten du, eta, izan ere, onddoek eragindako gaixotasunak ohikoenak dira ospitaleratuta dauden pazienteetan [3]. Urtero, kandidemiak, kandidiasi inbaditzailearen (KI) forma larriak, gutxienez milioi erdi pertsonari eragiten dio mundu osoan, baina benetako kopurua handiagoa izan liteke, erabilgarri dauden teknika diagnostikoak egokiak ez direlako [4]. Gainera, krisi globala larriagotu egin du *Candida auris* bezalako espezie erresistenteen agerpenak eta *Nakaseomyces glabratus* (lehen, *Candida glabrata*), *C. parapsilosis* eta *C. tropicalis* espezieek eragindako infekzioak areagotzeak [5]. Guztira, *Candida* generoko 17 espezie baino ez dira gizakien patogeno gisa erregistratu. Izan ere, espezieen % 65 inguru ez dira gai 37°C-an hazteko, ezinbesteko baldintza gizakietan infekzio bat sortzeko [6]. Infekzioen % 90 bost espeziek soilik eragiten dituzte: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* eta *C. krusei* [7]. Generoko espezierik isolatuena *C. albicans* da: isolamenduen %50 osatzen du [2].

Candida spp. *onddoak* legamia komentsalak dira, eta gizakiaren azaleko zein heste-hodiko mikrobiotaren parte dira; izan ere, pertsona osasuntsuen % 60rainoko kopuruan atzeman daitezke [8]. Infekzioaren iturri nagusia endogenoa izan ohi da, pazienteen azaleko edo mukosetako aurreko kolonizazio batetik eratorria. Hala ere, transmisio exogenoa ere gerta daiteke osasun-langileen, beste pazienteen edo material kutsatuen bidez. *Candida*-k eragindako infekzioak azaleko formatatik (bulbobaginitisa, estomatitisa edo kandidiasi mukokutaneoak) forma larrietaraino alda daitezke, hala nola KI. Azken horrek odol-zirkulazioan sartzea eta ehun sakonen kolonizazioa dakar, eta, ondorioz, kandidemia gara daiteke, hilkortasun-tasa handiekin lotutako egoera. Oro har, KI gehiegizko kolonizazioaren eta ostalariaren defentsa sistemiko edo lokalaren gabezien ondorioz agertzen da [9]. Arrisku handiko taldeak dira, besteak beste, gaixo immunoeskasak, hala nola onkohematologikoak, tumore solidoak dituztenak edo GIBa duten pazienteak. Gainera, traumatismoek, ebakuntzek edo gailu inbaditzaileen erabilerak (adibidez, kateterrak) onddoa odol-zirkulaziora sartzea errazten dute.

KIren diagnostiko goiztiarra zaila da, sintoma espezifikorik ez duelako eta bakterio-infekzioekin nahas daitekeelako. Horrek atzeratu egiten du tratamendua eta heriotza-tasa modu kezkagarrian areagotu: %40 helduetan eta % 15 jaioberri eta haurretan [10].

Candida-ren infekzioen tratamendua antifungikoen erabileran oinarritzen da, hala nola polienoetan, ekinokandinetan eta azoloetan [11]. Nahiz eta botika hauek eraginkorrak direla frogatu den, muga handiak dituzte; besteak beste, toxikotasun handia, erresistentzien agerpena, infekzio inbaditzaileei lotutako hilkortasun handia eta osasun-sistementzako kostu altua. Oztopo terapeutiko hauek, immunitate-sistema ahulduta duten pertsonen kopurua handitzearekin batera, prebentzio-estrategia eraginkorragoen beharra jartzen dute agerian.

Azaleko kandidiasiak ez dira osasun-arazo nabarmena, baina Klek, al-diz, erikortasun- eta heriotza-tasa handiak dituzte. Gaur egun, ospitalerata dauden pazienteen laugarren infekzio hematologiko ohikoena dira, eta horrek agerian jartzen du prebentzio-neurrien eta estrategia terapeutiko berrien premia, intzidentzia eta tratamendu antifungikoen porrotak murrizteko [6, 12-14].

Testuinguru honetan, alternatiba itxaropentsu gisa agertu da immunizazioa. Bai txerto profilaktikoak bai immunizazio pasiboko estrategiak, anti-gorputzen bidezkoak, aztertu dira *Candida* generoko espezieek eragindako infekzio oportunistak eta endemikoak prebenitzeko. Azken urteotan, hainbat txerto-kandidatuk eraginkortasuna erakutsi dute animalia-ereduetan, eta segurtasuna hasierako entsegu klinikoetan, eta horrek zenbait strategiaren garapena bultzatu du, KIren intzidentzia eta hilkortasuna murriztea delarik helburu.

Artikulu honek *Candida*-ren aurkako txertoen garapenean egindako azken aurrerapenak aztertzen ditu, baita infekzio fungikoen aurkako immunizazio eraginkorra lortzeko oraindik gaingitu beharreko erronka zientifiko eta teknikoak ere.

2. KANDIDIASIAREN AURKAKO TXERTOAK GARATZEKO ERRONKAK ETA ETORKIZUNEN IKUSPEGIAK

Txertoak funtsezkoak dira gaixotasunak prebenitzeko eta ospitale-ratzeak eta heriotzak saihesteko. Azken ikerketa baten arabera, azken 50 urteetan txertoek gutxi gorabehera 154 milioi bizitza salbatu dituzte, hau da, urtero sei bizitza minutuko [15]. Hala ere, eragina positiboa izan arren, ez da oraindik gizakietan erabiltzeko *Candida*-ren aurkako txertorik onartu.

Azken hamarkadetan, hainbat txerto esperimental aztertu dira. Hala ere, txerto hauek diseinatzea erronka handia da, *Candida*-ren eta ostalaria-ren arteko harreman biologiko konplexuagatik, horrek eraginkortasun orokorreko irtenbideen diseinua zailtzen baitu.

2.1. *Candida albicans*-en morfologia-plastikotasuna

Candida albicans polimorfismoa erakusten duen onddoa da, legamia, pseudohifak eta hifak tartekatzeko gaitasuna duena. Hifek funtsezko zeregina dute zelula epitelialealei atxikitzeko eta inbaditzeko. Legamia-formak, aldiz, mikrobiota komentsalaren parte gisa onartu ohi dira. Plastikotasun genetiko eta morfologiko honek erantzun immunea saihesteko ahalmena ematen dio, eta, hortaz, zaildu egiten du txerto baten diseinua.

2.2. Tolerantzia immunologikoa eta harreman komentsala

C. albicans-en biologia konplexuak, egokitzeko gaitasunak eta immunitatearen aurkako erresistentzia garatzeko zailtasunek, patogenoaren rol komentsala aldatu gabe, zaildu egiten dute txertoaren garapena. Gizakiekin batera eboluzionatu duen heinean, *C. albicans*-ek tolerantzia immunologiko maila bat garatu du ostalarian, batez ere mukosetan eta heste-hodiko mikrobiota normalaren parte gisa. Horrek zaildu egiten du txertoaren garapena; izan ere, erantzun immunologiko egokia aktibatu behar du, ondorio kaltegarriak sortu gabe.

2.3. Espezieen eta antigenoen aniztasuna

Nahiz eta *C. albicans* izan ikerketa gehienek ardatza, patogeno garrantzitsuak dira beste espezie batzuk, hala nola *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *C. tropicalis* eta beste. Espezie bakoitzak alde nabarmenak ditu antigenoen konposizioan eta patogenotasun-mekanismoetan, eta hori erronka handia da *Candida* espezie guztien aurkako txerto eraginkor bat diseinatzeko orduan.

2.4. Immunitate-sistema ahulduta duten populazio zaurgarriak

KI izateko arrisku handiena duten pazienteek, hala nola minbizia dutenek edo transplante hartzaileek, ahulduta izaten dute immunitate-sistema, eta horrek murriztu egin dezake txerto tradizionalean eraginkortasuna. Horrez gain, ahuldutako anduietan oinarritutako txertoek arrisku gehigarriak dakartzate paziente horientzat eta, mugatu egiten dute, beraz, aplikazio klinikoa. Hori dela eta, erronka nagusietako bat arrisku-talde hauentzako immunizazio segurua eta eraginkorra garatzea da.

Zailtasun horiek gorabehera, estrategia batzuek emaitza onak eman dituzte animalia-ereduetan. Azpiunitateetan oinarritutako txertoek (Als3, Hyr1) immunogenizitatea erakutsi dute, eta antigeno fungikoekin toxoide bakterianoak konbinatzeak erantzun immunea indartu dezake. Halaber, β -glukanoen bidezko immunitate entrenatuak infekzioen aurkako memoria hobetu dezake. Egungo mugak gainditzeko, teknologia berriak ere az-

tertzen ari dira; esaterako, ARNm txertoak. Gainera, txerto multibalentek *C. albicans* eta *non-albicans* espezieen aurkako babesza zabaltzera bideratzen ari dira. Aldi berean, txerto panfungikoek askotariko onddo generoen aurkako babes gurutzatua emateko gaitasuna dute. Beste ikuspegi batzuk ere aztertzen ari dira, hala nola immunoterapia pasiboa, immunoahuldu-tako pazienteentzako aukera alternatibo gisa. Hala ere, estrategia horietako bakoitzak hainbat oztopo ditu; besteak beste, formulazioak optimizatzeko beharra eta eraginkortasuna ebaluatzea immunogutxitutako eredu bidez.

3. **CANDIDA-ren AURKAKO TXERTOEN GARAPENERAKO ESTRATEGIAK**

Candida-ren aurkako txertoak hainbat estrategia esperimentaletan oinarritu dira, bakoitzak bere abantailak eta erronkak dituelarik. Jarraian, ikuspegi nagusiak aurkezten dira.

3.1. **Ahuldutako zelula bizien txertoak**

Candida-ren andui ahulduak erabiltzen dira —hau da, patogeno baten forma ahuldu edo eraldatua erabiltzen duen txertoa—, erantzun immunitario babeslea gaixotasuna eragin gabe estimulatzeko. Hurbilketa hau arrakastatsua izan da kandidiasian; izan ere, *C. albicans*-en andui ahuldu batzuek babesza eman dute animalia-ereduetan berezko erantzun immunea eta erantzun immune humoralak eraginez [16, 17].

Genetikoki eraldatutako *C. albicans*-en *tet-NRG1* anduia diseinatu da, non NRG1 filamentazio-errepresorea doxiziklinaren bidez gainadierazi daitekeen, birulentzia eta morfologia kontrolatzeko. Txerto honek saguak infekzio sistemiko hilgarritik babesten dituela frogatu da [18]. Era berean, saguak babesteko gai izan dira *C. albicans*-en hainbat andui ahul, hala nola CNC13 (MAP HOG1 kinasa ezabatua duena), RML2U (ECM33 hormako proteina genean ezabatua eta zelula endotelial eta epitelialekin elkarrekin-tzan akatsa duena), CM1613 (mitogenoek aktibatutako MKC1 proteina kinasa mutantea), CNC13 (MAP HOG1 kinasa mutantea) eta 92' andui akastuna [4]. PCA-2 izeneko *C. albicans* andui eraldatu batek erantzun immune naturala eragin zuen saguen immunizazioan eta, ondorioz, nabarmen hantitu zuen zelula polimorfonuklearren eta makrofagoen kopurua eta kandidiasiarekiko babesza [19].

Hala ere, estrategia honek zenbait erronka dakartza, hala nola immunoeskasia duten pazienteetan erabiltzeko mugak, ahuldutako anduien segurtasunik eza, genetikoki eraldatutako anduien ezegonkortasuna, birulentzia fenotipo batera itzultzeko arrisku potentziala, emaitzen aldakortasuna eta ekoizpen eta banaketarekin lotutako zailtasun logistikoak, egonkortasun

biologikoaren mugek sortuak. Gainera, birulentzia txikiko andui guztiek ez dute txerto gisa balio, erantzun immunea piztea epitopo antigeniko zehatz batzuen espresioaren araberakoa delako.

3.2. Zelula hilen txertoak

Hildako zeluletan oinarritutako txertoek beroarekin, substantzia kimikoekin edo erradiazioarekin inaktibatutako mikroorganismoak erabiltzen dituzte. Ez dira patogenoak, mikroorganismoak inaktibatuta daudelako eta ez dutelako ostalarian erreplikatzeko edo gaixotasuna eragiteko gaitasunik. Egonkortasun handia dute, ahuldutako bizi-txertoekin alderatuta hobeto kontserbatzen dira eta murrizketa gutxiago eskatzen dituzte hozte-katean. Ekoizpena ere erraza da, kantitate handietan fabrikatu baitaitezke ondo ezarritako metodologiaren bidez. Hala ere, bizi-txertoekin alderatuta, erantzun immune ahulagoa sortzen dute, eta, horregatik, maiz adjubanteen laguntza behar izaten dute immunogenikotasuna indartzeko eta, kasu batzuetan, beharrezkoak izan daitezke errefortzu-dosiak ere.

Adibide aipagarrien artean, *Escherichia coli*-ren toxina termolabilarekin (R192G) aldatutako *C. albicans* inaktibatuaren txertoa dago, animalia-ereduetan babesa eragin duena, nahiz eta mukosa mailan aplikazio-mugak dituen [20, 21]. Bestalde, bero bidez inaktibatutako *Saccharomyces cerevisiae* legamien (HKY) immunizazio subkutaneoak babes gurutzatua erakutsi du *C. albicans* eta beste onddo patogeno batzuen aurka, baina mekanismo immunologikoa oraindik ez da guztiz argitu [22]. Gainera, MV140 eta V132ren txerto-formulazio konbinatua probatu da bakterioen infekzio genitourinarioak eta onddoek eragindako infekzioak prebenitzeko [23]. MV140 beroaren bidez inaktibatutako osagaietan oinarritutako prestakin bakteriano polibalente bat da, infekzio urinario errepikakorrek prebenitzeko erabiltzen dena, eta V132, berriz, *C. albicans* beroaren bidez inaktibatutako txertoa da, baginako kandidiasi errepikakorren aurkakoa. Txerto hauen konbinazioak modu eraginkorrean estimulatzen ditu giza zelula dendritikoak, IFN- γ eta IL-17A ekoizten dituzten T zelulen sorrera eragiteko.

3.3. Txerto konjugatuak

Ikuspegi berritzailea dira immunizazioaren arloan, non antigenoak garraiatzaile edo euskarri immunologiko indartsuekin konbinatzen diren. Txerto mota hau bereziki baliagarria da infekzio fungikoen aurka; izan ere, askotan onddo-zelulek ez dute gaitasunik sistema immunologikoaren detekzioa saihesteko edo beren kabuz erantzun nahikoa indartsua sortzeko.

Txerto panfungikoen adibideen artean daude laminarina (zenbait ondoren zelula-hormatik eratorritako polisakaridoa) toxina difterikoarekin

(CRM197) konjugatuta dutenak: babes eraginkorra erakutsi dute animalia-ereduetan, bai KIren bai aspergilosiaren aurka. Txerto hauek erantzun immunitario indartsua eragiten dute, immunitate humorala zein zelularra aktibatzen baitute, eta horrek erraztu egiten du patogeno-onddoen eliminazio eraginkorra [24, 25]. Gainera, *Candida* oinarritzat hartzen duten txerto konjugatuak ere garatu dira, hala nola β -1,2-manotriosarekin. *C. albicans*-en zelula-hormako polisakarido espezifikoa hau gizakientzat onartutako adjuvante batekin —toxina tetanikoarekin (MF59)— konjugatu da, erantzun immune babeslea sustatzeko. Frogatu da β -1,2-manotriosa toxina tetanikoarekin konjugatzeak antígeno honen immunogenikotasuna nabarmen handitzen duela B eta T zelulen aktibazio sendoa sustatuz, zelula horiek funtsezkoak baitira, izan ere, *Candida* infekzioen aurkako babeserako [26]. Bestalde, glukanoetan oinarritutako beste txerto bat laminarina eta toxina difterikoaren (CRM197) konjugatu bat da, MF59rekin batera administratzen dena. Kasu honetan, infekzioa zuten saguetan hilkortasuna murriztu zela ikusi da. Transferentzia pasiboaren bidez egindako esperimenduek erakutsi dute txerto horrek eragindako KIren babesa antigorputzen bidez gautzen dela [27].

3.4. Proteina birkonbinatuzko txertoak

Proteina hauek DNA birkonbinatzailearen teknologiaren bidez lortzen dira, eta gaitasuna dute patogeno osoa erabili gabe erantzun immunea eragiteko. Abantaila esanguratsuak eskaintzen dituzte segurtasunaren eta espezifikotasunaren aldetik, nabarmen murrizten delako albo-ondorioen edo infekzioen arriskua. Gainera, patogenoaren proteina espezifikoetan zentratzeak erantzun immune zuzendua eta eraginkorra eragiten du, immunitate humorala zein zelularra aktibatzen baitu. Ekoizpenari dagokionez, txerto tradizionalekin alderatuta, azkarragoa eta kontrolatuagoa dute fabrikazioa.

Hautagai itxaropentsuenen artean, Als (Agglutinin-like sequence) proteinak nabarmentzen dira, hala nola Als1 eta Als3, zeinak funtsezkoak baitira *C. albicans*-ak ostalarian atxikitzeke. Proteina hauek eraginkortasuna erakutsi dute KIren animalia-ereduetan [28, 29]. Als3-n oinarritutako NDV-3A formulazioa II. fase klinikoan dago bulbobaginako kandidiasi errepikakorren tratamendurako [30], eta frogatu da eraginkorra dela immunogutxitutako saguak *C. auris*-ek eragindako infekzio barreiatu hilgarritik babesteko, erantzun immune humorala zein zelularra indartzen baitu [31].

Sap2 proteinak funtsezko eginkizuna betetzen du infekzioen patogenezian, erraztu egiten baitu ehunetara atxikitzea eta inbasioa, bai eta erantzun immunea saihestea. Sap2 proteina birkonbinatuak eraginkortasuna erakutsi du kandidiasi baginalaren babeserako animalia-ereduetan [32]. Gainera, proteina honen bertsio moztua, PEV7 izenekoa, saiakuntza klinikoetara iritsi da bulbobaginako kandidiasi errepikakorren tratamendurako [32].

Bestalde, Hsp90 proteina *C. albicans* eta beste onddo patogeno batzuetan dagoen funtsezko txaperona molekularra da. Proteina honen eginkizuna onddoaren biziraupen eta birulentziarako beharrezko diren proteinak egonkortzea da. Ikerketa preklinikoetan, Hsp90-ren fragmentu birkonbinatu batek (Mycograb) anfoterizina B-rekin (antifungikoa) konbinatuta animalia-ereduetan babes osoa erakutsi du, eta horrek adierazten du Hsp90 birkonbinatuak antifungikoen ekintza indartu eta haien eraginkortasuna hobetu dezakeela eta, ondorioz, beharrezkoa den dosia murriztu dezakeela [33]. Hala ere, 2006an EMEAk baztertu egin zuen merkaturatzea, anfoterizina B-rekin konbinatuta arrisku/onura erlazio negatiboa zegoelako. Ondoren, Mycograb C28Y deribatu bat garatu da, baina animalia-ereduetan egindako ikerketek erakutsi dute formulazio hau ez dela hain eraginkorra [34, 35].

Hyr1 proteina *C. albicans*-eko adhesina bat da, garrantzi handia duena onddoak duen ahalmenean ostalariari atxikitze eta ehunen inbasiorako. Ikerketa preklinikoetan, Hyr1-N-rekin egindako txertaketak, aluminioa duen adjuvante batekin batera, karga fungikoa nabarmen gutxitzen du eta biziraupena hobetzen du, *C. albicans*-en aurka ez ezik, baita beste *Candida* espezie batzuen aurrean ere, hala nola *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* eta *C. tropicalis*, bai sagu immunogaietan bai neutropenikoetan [36].

Azkenik, *C. albicans*-en Eno1 proteina funtsezkoa da ostalaria kolonizatze eta bertan irauteko. Eno1p forma birkonbinatua antigeno immunogeniko oso indartsua dela frogatu da, eta ikerketa preklinikoetan, animalia-ereduetan, Eno1p-rekin egindako txertaketak erantzun immune eraginkorra indutitzen du, humorala zein zelularra, eta babes aipagarria ematen du infekzio inbaditzaileen aurka. Ikerketa oraindik fase preklinikoetan dagoen arren, oso agerikoa da Eno1p antigenoan oinarritutako txertoek duten ahalmena, batez ere immunoeskasia duten pazienteei begira edo infekzio errepikakorrak eta tratatzeko zailak dituztenei begira [37].

3.5. Peptido-txertoak

Patogenoaren antigeno espezifiketatik eratorritako peptido sintetikoaren erabileran oinarritzen dira. Epitopo espezifikoen erabilerak abantaila batzuk eskaintzen ditu proteina osoen aldean, hala nola immunitate espezifikoagoa eragitea, zuzendutako erantzunak eragiten baititu eta aktibazio ez-desiragarriak saihestu. Gainera, erreakzio kaltegarriak murrizten ditu eta segurtasuna hobetzen du, hanturazko efektuak edo tolerogenikoenak ezabatzen baititu. Beste abantaila garrantzitsu bat produkzioaren erraztasuna eta eskalagarritasuna da, epitopoen sintesia sinpleagoa, errepikagarria eta merkeagoa baita. Era berean, ikuspegi multiepitopikoa ahalbidetzen du, antigeno ezberdinak konbinatuz askotariko patogeno espezieen aurkako babesa asetzeko.

Zenbait peptido-txerto probatu dira animalia-ereduetan KI prebenitzeko. Peptido-glukokonjugatueta (β -(Man)3-Fba, β -(Man)3-Hwp1, β -(Man)3-Met6) oinarritutako zelula dendritikoen bidezko immunizazioak diseinatu dira, eta KIren aurreko babesa erakutsi dute, biziraupen handiagoz eta ondoko-kargaren murrizketaz [38, 39]. Ikerketa berri batek frogatu duenez, peptido konplexu batek (3P-KLH), *C. albicans*-en Als3, Hwp1 eta Met6 antigenoen epitopoak dituenak, KIren aurkako babesa eskaintzen du biziraupena eta karga fungikoa ebaluatzean odoletik eragindako kandidiasia duen eredu murino batean [40]. Tarang eta lankideek *Candida*-ren proteoma (6030 proteina) aztertu zuten eta I. motako HLAekin, II. motako HLAekin eta B zelulekin erreakzionatzen duten epitopo espezifikoak hautatu zituzten. Txertoaren eraginkortasuna hobetzeko, *C. albicans*-en aurkako proteina birkonbinatzaile multibalente (mvPC) bat diseinatu zuten itxaropentsu diren 18 epitopo eta laguntzaile sintetiko (RS09) bat gehituz [41]. Hala ere, txerto honen eraginkortasuna animalia-ereduetan edo saiakuntza klinikoetan probatu behar da oraindik.

3.6. DNA txertoak

Patogenoaren antigeno espezifikoak kodetzen dituzten DNA sekuentziak erabiltzen dituzten txertoak dira. Sekuentzia hauek ostalariaren zeluletan sartzen dira plasmidoen bidez, eta zelula horiek antigenoa ekoizteko gai bihurtzen dira, horrela erantzun immune humorala eta zelularra abiarazteko.

Abantailen artean, egonkortasuna eta ekoizpenaren erraztasuna nabarmentzen dira, termoegonkorrak direlako eta eskala handian fabrikatzeko errazak direlako. Erantzun immune iraunkorra eragiteko gaitasuna dute, eta, horrela, immunitate zelular sendoa sortzeko, funtsezko ahalmena infekzio fungikoen aurkako babesean. Beste abantaila bat da DNA txertoen diseinuak duen malgutasuna, patogenoen aldaera berrietara azkar egokitzeko aukera ematen baitu.

Ikerketa batean frogatu zen hsp90-CA proteina oinarri zuen txerto batek % 64 luzatu zuela saguen biziraupena KIaren aurrean, baina aintzat hartu behar da emaitzak aldakorrak izan zirela administrazio-bidearen arabera [42]. Hala ere, aplikazio klinikoak erronkak ditu oraindik, hala nola eraginkortasuna lortzea DNAren garraioan eta erantzun immune optimoa gizakietan.

3.7. Antigorputzetan oinarritutako txertoak

Antigorputzetan oinarritutako txertoek erantzun immune humorala bakarrik indultzatzea dute helburu; alegia, patogeno zehatzak neutralizatu edo ezabatzeke gai diren antigorputzak aktibatzea.

Azken urteotan, *C. albicans*-en aurkako antigorputz monoklonalak garatu dira, sagu-ereduetan jarduera antifungikoa erakutsi dutenak. Adibide aipagarri bat IgG1 anti-manano (M1g1) antigorputz birkonbinatua da, kandidiasi sistemikoaren aurka babes-efektua erakutsi duena. Antigorputz honek *C. albicans*-en fagozitosia eta ezabaketa estimulatzen ditu, eta, horrela, osagarriaren osagaien bidezko opsonizazioa bultzatzen du eta infekzioaren kontrola erraztu [43].

Beste antigorputz monoklonal nabarmen bat C7 da, Als3 adhesinaren aurka zuzendua. Antigorputz honek hiru anti-*Candida* jarduera erakutsi ditu *in vitro* entseuetan: onddoak aho-mukosako zelula epitelialetara atxikitzea inhibitzen du, legamiaren eta mizelioaren arteko trantsizioa eragozten du eta eragin fungizida zuzena du [44, 45]. Halaber, IgM eta IgG isotipoetako antigorputz monoklonalek, β -(1,2)-manotriosa epitopo zehatz bat ezagutzen dutenek, saguetan kandidiasiaren aurkako babesak erakutsi dute, fagozitosia eta zelula fungikoen heriotza areagotzen dituenak. Aldiz, α -mananoa ezagutzen duen IgM antigorputz monoklonalak ez du babesik eskaini. Antigorputz hauek konplementua finkatzen duten eta zelula-azaleko mananoarekiko espezifikoak diren aglutininak dira; hala ere, babes-efektua duten antigorputzek β -mananoa ezagutzen dute, eta babesik ematen ez duen antigorputza α -mananoarekiko espezifikoa da. Horrek erakusten du epitopoaren espezifikotasunak funtsezko eginkizuna duela erantzun immune babeslean [46, 47].

Beste ikerketa batzuek Sap proteasa aspartikoaren aurkako antigorputzen presentzia erakutsi dute kandidiasi sistemiko eta baginalen kasuan [48]. Saguekin egindako esperimentuetan, Sap2-ren aurkako antigorputz monoklonalak edo baginako fluidoetako anti-Sap2 antigorputzek babes partziala erakutsi dute Klren aurka [49, 50].

3.8. Txerto multifuntzionalak eta panfungikoak

Txerto multifuntzionalak diseinatzeko, patogeno berean edo infekzioaren fase desberdinetan, hala nola atxikipenean, inbasioan edo erantzun immunean. Horrek erantzun immunologikoa optimizatzea ahalbidetzen du, haren eraginkortasuna hobetzen baita eta arrakasta-aukerak areagotzen baitira onddoen infekzioen prebentzio eta tratamenduan. Bestalde, panfungikoak diren txertoek hainbat onddo-espezieren aurka immunizatzea dute helburu, hala nola *Candida*, *Aspergillus* eta *Cryptococcus* generoko antígeno komun edo egitura-epitopo partekatuak erabiliz. Antzekotasun molekular hauek baliatuta, panfungikoak diren txertoek hainbat onddo-espezieren aurkako erantzun immune babeslea eragin dezakete.

Beroarekin inaktibatutako *Saccharomyces cerevisiae* legamietan (HKY) oinarritutako txerto batek gaitasuna erakutsi du *Candida* spp., *As-*

pergillus spp. eta *Cryptococcus* spp. ondoek eragindako infekzioen aurka babesteko [22]. Halaber, ikerketek erakutsi dute KIren aurkako erantzun humoral babeslea sustatzen duela ondoak ostalariaren zelulei atxikitzea erregulatzen duen manano-frakzio baten bidez saguak immunizatzeak [51, 52]. Bestalde, bero bidez inaktibatutako *fbp1Δ* proteina (*Cryptococcus*-en birulentzia-faktore bat, ostalariarekin dituen interakzioak erregulatzen dituena) erabiliz egindako immunizazioak hainbat patogeno fungikoren aurkako babes gurutzatua eman du, hala nola *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* eta *A. fumigatus*-en aurka, Th1 motako erantzun immune babeslea sortu baitu, eraginkortasun txikiagoa izan badu ere *C. albicans*-en aurka [53].

3.9. Nanopartikulak txerto gisa

Nanopartikulak antigenoen egonkortasuna, immunogenikotasuna eta administrazioa hobetzeko estrategia eraginkor gisa agertu dira. Patogenoen egiturak imitatzea eta antigenoen askapen kontrolatua erraztu dezakete, eta, horrela, erantzun immune zelularra edo humorala modu espezifikoan modulatzeko aukera eman. Gainera, tamaina nanometrikoari esker, antigenoak dituzten zelulek errazago harrapatzen dituzte, eta, ondorioz, indartu egiten da immunitate-erantzuna. Halaber, adjubanteen ko-administrazioa ahalbidetzen dute, eta txertoaren eraginkortasuna hobetzen da horrela. Ikerketa preklinikoetan, frogatu da erantzun immune sendoek eragin eta infekzio fungikoen aurkako babesa eskaini dutela.

Han eta Cutler-ek liposomak erabili zituzten *C. albicans*-etik eratorritako manano adhesina zati bat garraiatzeko [51]. Horrek erantzun immune eraginkorra sortu zuen sagu immunogai eta immunoeskasetan *C. albicans* eta *C. tropicalis* infekzioen aurrean. Gainera, immunizatutako saguen serumetik antigorputz monoklonal espezifiko bat isolatu zen, MAb B6.1, zeinak infekzio fungikoetatik babesteko gaitasuna erakutsi baitzuen, baginako kandidiasi errepikakorretik babestea barne [46]. Bestalde, *C. albicans*-en erribosometan oinarritutako txerto bat aztertu da, dimiristoil fosfatidilkolinaz eta dimiristoil fosfatidilglizerolez osatutako liposometan kapsulatutakoa. Immunizazioaren ondoren, animalien %60 inguruk bizirik iraun zuten KI hilgarri baten aurrean, eta horrek iradokitzen du liposoma horiek administrazio-sistema eraginkorra izan daitezkeela infekzioaren aurrean immunitate babeslea indartzeko [54].

Proteina birkonbinatuak nanopartikulekin konbinatzea ere aztertu da. Ikerketa batean, HSP90 proteina birkonbinatua duten nanopartikulak ebaluatu ziren, nikelarekin kelatutako liposometan eta norAbuMDP adjubantearekin konbinatuta. Nanopartikulak BALB/c saguei bide intradermikoan injektatu zitzaizkien, eta Th1/Th2 erantzun immune mistoa eragin zuten [55]. Ondorengo ikerketa batean, Knotigová eta lankideek rHSP90

nikelarekin kelatutako liposomen eta pirogenorik gabeko bi adjubanteen (norAbuMDP eta norAbuGMDP) konbinazioa ebaluatu zuten, nanopartikuletan oinarritutako txerto potentzial gisa, sagu eta untxi modeloe-tan [56].

Azkenaldian, monooleinaz formulatutako liposomen erabilera aztertu da *C. albicans*-en zelula-hormako proteinen administrazioarako. Zehazki, Cht3p eta Xog1p proteinen bidez infekzioaren aurkako erantzun immu-nologikoa hobetzeko estrategia gisa proposatu zuten [57]. Ondorengo ikerketa batean, bi formulazio ebaluatu ziren, ADS1 eta ADS2, non alde bakarra zelula-hormako proteinak kargatzeko erabilitako lipido-kontzen-trazioa zen. Emaitzek erakutsi zuten ADS1 formulazioak infekzio fun-gikoaren aurkako babesa eskaintzen zuela sagu-ereduan, baina ADS2k ez [58].

Hala ere, asko dira gainditu gabeko erronkak; besteak beste, bateraga-rritasunaren optimizazioa, epe luzerako segurtasuna eta aplikazio kliniko-rako eskala handiko ekoizpenaren egokitzapena.

4. ONDORIOAK

Candida-ren aurkako txerto eraginkor baten garapena erronka konple-xua da, bereziki immunoahuldutako populazioentzat. Hala ere, immunolo-giaren eta bioteknologiaren aurrerapenak aukera berriak eta itxaropentsuak zabaldu dituzte KIren aurka; besteak beste, ARNm-etan oinarritutako txer-toak, peptido-txertoak, txerto panfungikoak eta gero eta hobeak diren ani-malia-eredu eta biomarkatzaileak.

Gaur egun, *Candida*-ren aurkako bi txerto iritsi dira I. faseko entsegu klinikoetara: NDV-3A, Als3 proteina oinarri duena eta emaitza onak di-tuena kandidiasi bagina-erraboi errepikakorrean, eta PEV7, Sap2 proteina oinarri duena eta memoria immunologikoa sortzeko gai dena albo-ondorio larri-rik gabe.

Estrategia hauek guztiak kandidiasiaren kontrolerako ikuspegi berriak eskaintzen dituzte, baina oraindik ez dago gizakietan erabiltzeko baimena duen *Candida*-ren aurkako txertorik merkatuan eskuragarri [59]. Izan ere, *Candida*-ren plastikotasun morfologikoa, espezieen aniztasuna eta pazien-teen immunoeskasia bezalako erronkei aurre egitea funtsezkoa da txerto eraginkor bat garatzeko eta erabilera klinikorako baimena lortzeko. Dena den, gaur egungo aurrerapenak etorkizuneko ikerketarako oinarri sendoa eskaintzen dute, eta horrek itxaropen handia sortzen du.

BIBLIOGRAFIA

- [1] HAWKSWORTH, D. L. eta LÜCKING, R. 2017. «Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species». *Microbiology spectrum*, **5**(4).
- [2] BROWN, G. D., DENNING, D. W., GOW, N. A., LEVITZ, S. M., NETEA, M. G. eta WHITE, T. C. 2012. «Hidden killers: human fungal infections». *Science translational medicine*, **4**(165).
- [3] PEMÁN, J., ZARAGOZA, R. eta SALAVERT, M. 2013. «Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras». *Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, **26**(4), 298-311.
- [4] TSO, G. H. W., REALES-CALDERON, J. A. eta PAVELKA, N. 2018. «The Elusive Anti-*Candida* Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future». *Frontiers in immunology*, **9**, 897.
- [5] ALLERT, S., SCHULZ, D., KÄMMER, P., GROSSMANN, P., WOLF, T., SCHÄUBLE, S., PANAGIOTOU, G., BRUNKE, S. eta HUBE, B. 2022. «From environmental adaptation to host survival: Attributes that mediate pathogenicity of *Candida auris*». *Virulence*, **13**(1), 191-214.
- [6] SCHAUER, F. eta HANSCHKE, R. 1999. «Zur Taxonomie und Ökologie der Gattung *Candida* [Taxonomy and ecology of the genus *Candida*]». *Mycoses*, **42** (1), 12-21.
- [7] VAZQUEZ, J. A. eta SOBEL, J. D. 2011. *Essentials of Clinical Mycology*. Springer, New York.
- [8] KULLBERG, B. J. eta ARENDRUP, M. C. 2015. «Invasive Candidiasis». *The New England Journal of Medicine*, **373**(15), 1445-1456.
- [9] MCCARTY, T. P., WHITE, C. M. eta PAPPAS, P. G. 2021. «Candidemia and Invasive Candidiasis». *Infectious disease clinics of North America*, **35**(2), 389-413.
- [10] PFALLER, M. A., CASTANHEIRA, M., MESSER, S. A., MOET, G. J. eta JONES, R. N. 2010. «Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009)». *Diagnostic microbiology and infectious disease*, **68**(3), 278-283.
- [11] LEE, Y., PUUMALA, E., ROBBINS, N. eta COWEN, L. E. 2021. «Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond». *Chemical reviews*, **121**(6), 3390-3411.
- [12] CASSONE, A. 2008. «Fungal vaccines: real progress from real challenges». *The Lancet. Infectious diseases*, **8**(2), 114-124.
- [13] FIDEL, P. L.jr. eta CUTLER, J.E. 2011. «Prospects for development of a vaccine to prevent and control vaginal candidiasis». *Current infectious disease reports*, **13**(1), 102-107.
- [14] SPELLBERG, B. 2011. «Vaccines for invasive fungal infections». *F1000 medicine reports*, **3**, 13.

- [15] SHATTOCK, A. J., JOHNSON, H. C., SIM, S. Y., CARTER, A., LAMBACH, P., HUTUBESSY, R. C. W., THOMPSON, K. M., BADIZADEGAN, K., LAMBERT, B., FERRARI, M. J., JIT, M., FU, H., SILAL, S. P., HOUNSELL, R. A., WHITE, R. G., MOSSER, J. F., GAYTHORPE, K. A. M., TROTTER, C. L., LINDSTRAND, A., O'BRIEN, K. L., ... BAR-ZEEV, N. 2024. «Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization». *Lancet (London, England)*, **403**, 2307-2316.
- [16] BROMURO, C., TOROSANTUCCI, A., CHIANI, P., CONTI, S., POLONELLI, L. eta CASSONE, A. 2002. «Interplay between protective and inhibitory antibodies dictates the outcome of experimentally disseminated Candidiasis in recipients of a *Candida albicans* vaccine». *Infection and immunity*, **70**(10), 5462-5470.
- [17] YANG, Y. L., WANG, C. W., CHEN, C. T., WANG, M. H., HSIAO, C. F. eta LO, H. J. 2009. «Non-lethal *Candida albicans* cph1/cph1 efg1/efg1 mutant partially protects mice from systemic infections by lethal wild-type cells». *Mycological research*, **113**, 388-390.
- [18] SAVILLE, S. P., LAZZELL, A. L., CHATURVEDI, A. K., MONTEAGUDO, C. eta LOPEZ-RIBOT, J. L. 2009. «Efficacy of a genetically engineered *Candida albicans* tet-NRG1 strain as an experimental live attenuated vaccine against hematogenously disseminated candidiasis». *Clinical and vaccine immunology: CVI*, **16**(3), 430-432.
- [19] BISTONI, F., VERDUCCI, G., PERITO, S., VECCHIARELLI, A., PUCCETTI, P., MARCONI, P. eta CASSONE, A. 1988. «Immunomodulation by a low-virulence, agerminative variant of *Candida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti-infectious protection». *Journal of medical and veterinary mycology: bi-monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, **26**(5), 285-299.
- [20] CÁRDENAS-FREYTAG, L., CHENG, E., MAYEUX, P., DOMER, J. E. eta CLEMENTS, J. D. 1999. «Effectiveness of a vaccine composed of heat-killed *Candida albicans* and a novel mucosal adjuvant, LT(R192G), against systemic candidiasis». *Infection and immunity*, **67**(2), 826-833.
- [21] CÁRDENAS-FREYTAG, L., STEELE, C., WORMLEY, F. L. JR., CHENG, E., CLEMENTS, J. D. eta FIDEL, P. L. jr. 2002. «Partial protection against experimental vaginal candidiasis after mucosal vaccination with heat-killed *Candida albicans* and the mucosal adjuvant LT(R192G)». *Medical mycology*, **40**(3), 291-299.
- [22] LIU, M., CLEMONS, K. V., JOHANSEN, M. E., MARTINEZ, M., CHEN, V. eta STEVENS, D. A. 2012. «*Saccharomyces* as a vaccine against systemic candidiasis». *Immunological investigations*, **41**(8), 847-855.
- [23] MARTÍN-CRUZ, L., ANGELINA, A., BAYDEMIR, I., BULUT, Ö., SUBIZA, J. L., NETEA, M. G., DOMÍNGUEZ-ANDRÉS, J. eta PALOMARES, O. 2022. «*Candida albicans* V132 induces trained immunity and enhances the responses triggered by the polybacterial vaccine MV140 for genitourinary tract infections». *Frontiers in immunology*, **13**.

- [24] TOROSANTUCCI, A., BROMURO, C., CHIANI, P., DE BERNARDIS, F., BERTI, F., GALLI, C., NORELLI, F., BELLUCCI, C., POLONELLI, L., COSTANTINO, P., RAPPUOLI, R. eta CASSONE, A. 2005. «A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens». *The Journal of experimental medicine*, **202**(5), 597-606.
- [25] CASSONE, A., BROMURO, C., CHIANI, P. eta TOROSANTUCCI, A. 2010. «Hyr1 protein and β -glucan conjugates as anti-*Candida* vaccines». *The Journal of infectious diseases*, **202**(12), 1930.
- [26] PIETRELLA, D., RACHINI, A., TOROSANTUCCI, A., CHIANI, P., BROWN, A. J., BISTONI, F., COSTANTINO, P., MOSCI, P., D'ENFERT, C., RAPPUOLI, R., CASSONE, A. eta VECCHIARELLI, A. 2010. «A beta-glucan-conjugate vaccine and anti-beta-glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as assessed by a novel in vivo imaging technique». *Vaccine*, **28**(7), 1717-1725.
- [27] BROMURO, C., ROMANO, M., CHIANI, P., BERTI, F., TONTINI, M., PROIETTI, D., MORI, E., TOROSANTUCCI, A., COSTANTINO, P., RAPPUOLI, R. eta CASSONE, A. 2010. «Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines». *Vaccine*, **28**(14), 2615-2623.
- [28] SPELLBERG, B., IBRAHIM, A. S., YEAMAN, M. R., LIN, L., FU, Y., AVANESIAN, V., BAYER, A. S., FILLER, S. G., LIPKE, P., OTOO, H. eta EDWARDS, J. E. jr. 2008. «The antifungal vaccine derived from the recombinant N terminus of Als3p protects mice against the bacterium *Staphylococcus aureus*». *Infection and immunity*, **76**(10), 4574-4580.
- [29] LIN, L., IBRAHIM, A. S., XU, X., FARBER, J. M., AVANESIAN, V., BAQUIR, B., FU, Y., FRENCH, S. W., EDWARDS, J. E. jr. eta SPELLBERG, B. 2009. «Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice». *PLoS pathogens*, **5**(12).
- [30] UPPULURI, P., SINGH, S., ALQARIHI, A., SCHMIDT, C. S., HENNESSEY, J. P., JR, YEAMAN, M. R., FILLER, S. G., EDWARDS, J. E. eta IBRAHIM, A. S. 2018. «Human Anti-Als3p Antibodies Are Surrogate Markers of NDV-3A Vaccine Efficacy Against Recurrent Vulvovaginal Candidiasis». *Frontiers in immunology*, **9**, 1349.
- [31] SINGH, S., UPPULURI, P., MAMOUEI, Z., ALQARIHI, A., ELHASSAN, H., FRENCH, S., LOCKHART, S. R., CHILLER, T., EDWARDS, J. E. jr. eta IBRAHIM, A.S. 2019. «The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection». *PLoS pathogens*, **15**(8).
- [32] DE BERNARDIS, F., AMACKER, M., ARANCIA, S., SANDINI, S., GREMION, C., ZURBRIGGEN, R., MOSER, C. eta CASSONE, A. 2012. «A virosomal vaccine against candidal vaginitis: immunogenicity, efficacy and safety profile in animal models». *Vaccine*, **30**(30), 4490-4498.
- [33] MATTHEWS, R. C., RIGG, G., HODGETTS, S., CARTER, T., CHAPMAN, C., GREGORY, C., ILLIDGE, C. eta BURNIE, J. 2003. «Preclinical assessment of the efficacy of mycograb, a human recombinant antibody against fungal HSP90». *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **47**(7), 2208-2216.

- [34] LOUIE, A., STEIN, D. S., ZACK, J. Z., LIU, W., CONDE, H., FREGEAU, C., VANSOY, B. D. eta DRUSANO, G. L. 2011. «Dose range evaluation of Myco-grab C28Y variant, a human recombinant antibody fragment to heat shock protein 90, in combination with amphotericin B-desoxycholate for treatment of murine systemic candidiasis». *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **55**(7), 3295-3304.
- [35] BONICHE, C., ROSSI, S. A., KISCHKEL, B., BARBALHO, F. V., MOURA, Á. N. D., NOSANCHUK, J. D., TRAVASSOS, L.R. eta TABORDA, C. P. 2020. «Immunotherapy against Systemic Fungal Infections Based on Monoclonal Antibodies». *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, **6**(1), 31.
- [36] LUO, G., IBRAHIM, A. S., FRENCH, S. W., EDWARDS, J. E. jr. eta FU, Y. 2011. «Active and passive immunization with rHyr1p-N protects mice against hematogenously disseminated candidiasis». *PloS one*, **6**(10).
- [37] SHIBASAKI, S., KARASAKI, M., TAFUKU, S., AOKI, W., SEWAKI, T. eta UEDA, M. 2014. «Oral Immunization Against Candidiasis Using *Lactobacillus casei* Displaying Enolase 1 from *Candida albicans*». *Scientia pharmaceutica*, **82**(3), 697-708.
- [38] XIN, H., DZIADEK, S., BUNDLE, D. R. eta CUTLER, J. E. 2008. «Synthetic glycopeptide vaccines combining beta-mannan and peptide epitopes induce protection against candidiasis». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**(36), 13526-13531.
- [39] XIN, H. 2016. «Active immunizations with peptide-DC vaccines and passive transfer with antibodies protect neutropenic mice against disseminated candidiasis». *Vaccine*, **34**(2), 245-251.
- [40] DIEZ, A., ARRIETA-AGUIRRE, I., CARRANO, G., FERNANDEZ-DE-LARRINO, I. eta MORAGUES, M. D. 2024. «A novel *Candida albicans* Als3, Hwp1 and Met6 derived complex peptide protects mice against hematogenously induced candidiasis». *Vaccine*, **42**(20).
- [41] TARANG, S., KESHERWANI, V., LATENDRESSE, B., LINDGREN, L., ROCHA-SANCHEZ, S. M. eta WESTON, M. D. 2020. «In silico Design of a Multivalent Vaccine Against *Candida albicans*». *Scientific reports*, **10**(1).
- [42] RASKA, M., BELAKOVA, J., HORYNOVA, M., KRUPKA, M., NOVOTNY, J., SEBESTOVA, M. eta WEIGL, E. 2008. «Systemic and mucosal immunization with *Candida albicans* hsp90 elicits hsp90-specific humoral response in vaginal mucosa which is further enhanced during experimental vaginal candidiasis». *Medical mycology*, **46**(5), 411-420.
- [43] ZHANG, M. X., BOHLMAN, M. C., ITATANI, C., BURTON, D. R., PARREN, P. W., St. JEOR, S. C. eta KOZEL, T. R. 2006. «Human recombinant antimannan immunoglobulin G1 antibody confers resistance to hematogenously disseminated candidiasis in mice». *Infection and immunity*, **74**(1), 362-369.
- [44] MORAGUES, M. D., OMAETXEBARRIA, M. J., ELGUEZABAL, N., SEVILLA, M. J., CONTI, S., POLONELLI, L. eta PONTÓN, J. 2003. «A monoclonal antibody directed against a *Candida albicans* cell wall mannoprotein exerts three anti-*C. albicans* activities». *Infection and immunity*, **71**(9), 5273-5279.

- [45] BRENA, S., OMAETXEBARRÍA, M. J., ELGUEZABAL, N., CABEZAS, J., MORAGUES, M. D. eta PONTÓN, J. 2007. «Fungicidal monoclonal antibody C7 binds to *Candida albicans* Als3». *Infection and immunity*, **75**(7), 3680-3682.
- [46] HAN, Y., RIESSELMAN, M. H. eta CUTLER, J. E. 2000. «Protection against candidiasis by an immunoglobulin G3 (IgG3) monoclonal antibody specific for the same mannotriose as an IgM protective antibody». *Infection and immunity*, **68**(3), 1649-1654.
- [47] HAN, Y., KOZEL, T. R., ZHANG, M. X., MACGILL, R. S., CARROLL, M. C. eta CUTLER, J. E. 2001. «Complement is essential for protection by an IgM and an IgG3 monoclonal antibody against experimental, hematogenously disseminated candidiasis». *Journal of immunology*, **167**(3), 1550-1557.
- [48] NAGLIK, J. R., CHALLACOMBE, S. J. eta HUBE, B. 2003. «*Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis». *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, **67**(3), 400-428.
- [49] DE BERNARDIS, F., BOCCANERA, M., ADRIANI, D., SPREGHINI, E., SANTONI, G. eta CASSONE, A. 1997. «Protective role of antimannan and anti-aspartyl proteinase antibodies in an experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats». *Infection and immunity*, **65**(8), 3399-3405.
- [50] VILANOVA, M., TEIXEIRA, L., CARAMALHO, I., TORRADO, E., MARQUES, A., MADUREIRA, P., RIBEIRO, A., FERREIRA, P., GAMA, M. eta DEMENGEOT, J. 2004. «Protection against systemic candidiasis in mice immunized with secreted aspartic proteinase 2». *Immunology*, **111**(3), 334-342.
- [51] HAN, Y. eta CUTLER, J. E. 1995. «Antibody response that protects against disseminated candidiasis». *Infection and immunity*, **63**(7), 2714-2719.
- [52] MARTÍNEZ, J. P., GIL, M. L., LÓPEZ-RIBOT, J. L. eta CHAFFIN, W. L. 1998. «Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*». *Clinical microbiology reviews*, **11**(1), 121-141.
- [53] WANG, Y., WANG, K., MASSO-SILVA, J. A., RIVERA, A. eta XUE, C. 2019. «A Heat-Killed *Cryptococcus* Mutant Strain Induces Host Protection against Multiple Invasive Mycoses in a Murine Vaccine Model». *mBio*, **10**(6).
- [54] ECKSTEIN, M., BARENHOLZ, Y., BAR, L. K. eta SEGAL, E. 1997. «Liposomes containing *Candida albicans* ribosomes as a prophylactic vaccine against disseminated candidiasis in mice». *Vaccine*, **15**(2), 220-224.
- [55] MAŠEK, J., BARTHELDYOVÁ, E., TURÁNEK-KNOTIGOVÁ, P., SKRABALOVÁ, M., KORVASOVÁ, Z., PLOCKOVÁ, J., KOUELKA, S., SKODOVÁ, P., KULICH, P., KŘUPKA, M., ZACHOVÁ, K., CZERNEKOVÁ, L., HORYNOVÁ, M., KRATOCHVÍLOVÁ, I., MILLER, A. D., ZÝKA, D., MICHÁLEK, J., VRBKOVÁ, J., SEBELA, M., LEDVINA, M., ... TURÁNEK, J. 2011. «Metallochelating liposomes with associated lipophilised norAbuMDP as biocompatible platform for construction of vaccines with recombinant His-tagged antigens: preparation, structural study and immune response towards rHsp90». *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, **151**(2), 193-201.

- [56] KNOTIGOVÁ, P. T., ZYKA, D., MAŠEK, J., KOVALOVÁ, A., KŘUPKA, M., BARTHELDYOVÁ, E., KULICH, P., KOUDELKA, Š., LUKÁČ, R., KAUFEROVÁ, Z., VACEK, A., HORYNOVÁ, M. S., KOZUBÍK, A., MILLER, A. D., FEKETE, L., KRATOCHVÍLOVÁ, I., JEŽEK, J., LEDVINA, M., RAŠKA, M. eta TURÁNEK, J. 2015. «Molecular adjuvants based on nonpyrogenic lipophilic derivatives of norAbuMDP/GMDP formulated in nanoliposomes: stimulation of innate and adaptive immunity». *Pharmaceutical research*, **32**(4), 1186-1199.
- [57] CARNEIRO, C., CORREIA, A., COLLINS, T., VILANOVA, M., PAIS, C., GOMES, A. C., REAL OLIVEIRA, M. E. eta SAMPAIO, P. 2015. «DODAB:monoolein liposomes containing *Candida albicans* cell wall surface proteins: a novel adjuvant and delivery system». *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik*, **89**, 190-200.
- [58] CARNEIRO, C., CORREIA, A., LIMA, T., VILANOVA, M., PAIS, C., GOMES, A. C., REAL OLIVEIRA, M. E. C. D. eta SAMPAIO, P. 2016. «Protective effect of antigen delivery using monoolein-based liposomes in experimental hematogenously disseminated candidiasis». *Acta biomaterialia*, **39**, 133-145.
- [59] INÁCIO, M. M., MOREIRA, A. L. E., CRUZ-LEITE, V. R. M., MATTOS, K., SILVA, L. O. S., VENTURINI, J., RUIZ, O. H., RIBEIRO-DIAS, F., WEBER, S. S., SOARES, C. M. A. eta BORGES, C. L. 2023. «Fungal Vaccine Development: State of the Art and Perspectives Using Immunoinformatics». *Journal of fungi*, **9**(6), 633.