



Estrategias vacunales contra patógenos fúngicos de importancia clínica: revisión del panorama actual, desafíos y oportunidades a futuro

Natalia Rivera-Echandi¹, Mariela Alvarado-Rodríguez², Marian Solís-Aragón³, Alejandro Navarro-Solís³, Bryan Vargas-Saldaña⁴, Isaías Abdallah-Quirós⁵

AFILIACIONES: ¹Laboratorio Clínico, Hospital Max Peralta, Caja Costarricense del Seguro Social, Cartago, Costa Rica; ²Laboratorio Clínico y Banco de Sangre, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; ³Laboratorio Clínico, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica; ⁴Laboratorio Clínico Value, San José, Costa Rica; ⁵Gerencia de Logística, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica

RESUMEN. Las vacunas han sido aclamadas como uno de los mayores logros de la salud pública durante el siglo pasado. Sin embargo, en el caso de los hongos, el desarrollo de vacunas seguras y eficaces ha sufrido obstáculos importantes. Los regímenes antimicóticos actuales conforman un arsenal limitado que se basan principalmente en las pocas diferencias que existen entre los hongos y las células de mamíferos. Lamentablemente, las tasas de éxito de los tratamientos existentes siguen siendo inaceptablemente bajas, y se ven limitadas por la toxicidad, la resistencia y el coste. Las razones de la falta de desarrollo de vacunas contra los hongos son variadas e incluyen la complejidad de las estructuras de la superficie de las células de los hongos, una comprensión inadecuada de la inmunología de los hongos, el hecho de que la mayoría de los huéspedes susceptibles están inmunocomprometidos y la falta de interés comercial en realizarlas. En la presente revisión se resume el progreso actual en vacunas contra hongos de varios géneros de importancia clínica como son *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., hongos endémicos como *Paracoccidioides* spp., *Blastomyces* spp., *Histoplasma* spp. y *Coccidioides* spp. y otros géneros menos comunes como *Pneumocystis* spp. y mucorales. Finalmente, se comenta acerca de la inmunoterapia para las infecciones fúngicas, el escenario más novedoso y posible futuro de este tema tan complejo.

PALABRAS CLAVE. Vacunas, infecciones fúngicas, hongos oportunistas, hongos endémicos, inmunoterapia

ABSTRACT. Vaccines have been hailed as one of the greatest public health achievements of the past century. However, in the case of fungi, the development of safe and effective vaccines has faced significant obstacles. Current antifungal regimens comprise a limited arsenal that relies primarily on the few differences between fungi and mammalian cells.

Dirección para correspondencia,
dirigida a:

Natalia Rivera
nati27rivera98@hotmail.com

Recibido: 17 de abril del 2025

Aceptado: 14 de julio del 2026

Publicado: 30 de julio del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

<https://doi.org/10.66675/GHPI1111>

Unfortunately, the success rates of existing treatments remain unacceptably low and are limited by toxicity, resistance, and cost. The reasons for the lack of fungal vaccine development are multiple and include the complexity of fungal cell surface structures, an inadequate understanding of fungal immunology, the fact that most susceptible hosts are immunocompromised, and a lack of commercial interest in developing them. This review summarizes current progress in vaccines against fungi of several clinically important genera, including *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., endemic fungi such as *Paracoccidioides* spp., *Blastomyces* spp., *Histoplasma* spp. and *Coccidioides* spp., and other less common genera such as *Pneumocystis* spp. and Mucorales. Finally, immunotherapy for fungal infections is discussed, representing the newest and most likely future approach to this complex topic.

KEYWORDS. Vaccines, fungal infections, endemic fungi, opportunistic fungi, immunotherapy

Vacunas fúngicas: importancia y limitaciones

A la fecha no existe vacuna contra ninguna enfermedad fúngica (Tupe, 2026). Los fármacos antimicóticos actuales tienen limitaciones como la toxicidad, la disponibilidad, el espectro de actividad y pueden tener importantes interacciones farmacológicas. También existe un problema con el desarrollo de resistencia cuando se usa durante períodos prolongados. A partir de estas limitaciones, es importante desarrollar nuevas estrategias que involucren vacunas antifúngicas para reducir el riesgo de infección y muerte por patógenos fúngicos (Medici, 2015).

Uno de los mayores obstáculos a superar en la construcción de una vacuna contra hongos es la necesidad de inducir protección en condiciones de inmunodeficiencia. Las diferencias en las respuestas inmunológicas contra los hongos se ven exacerbadas por el hecho de que los individuos con mayor riesgo de padecer enfermedades fúngicas carecen de uno u otro compartimento de la inmunidad. Las preocupaciones acerca de los enfoques de vacunas de células enteras vivas atenuadas o incluso muertas por calor, son los riesgos de infección en huéspedes inmunocomprometidos y/o la activación inmune hiperinflamatoria generando ambientes autoinmunes. Las secuencias de subunidades peptídicas o proteicas son la metodología de vacuna que generalmente se considera más seguro para utilizar en pacientes inmunosupresos (Avina, 2023); sin embargo, estas son poco inmunogénicas y generalmente requieren ser administradas con un adyuvante para inducir una inmunidad protectora duradera, y entra el conflicto de que hay escasez de adyuvantes adecuados para su uso en la práctica clínica (Cassone, 2012).

Dado que los hongos y las células de mamíferos comparten maquinaria celular similar, la pared celular de los hongos es un aspecto clave para el desarrollo de vacunas contra los hongos, ya que su estructura y características son exclusivas, como la presencia de β -glucanos, manoproteínas y quitina.

Por tanto, estos componentes de la pared celular pueden actuar como inmunógenos viables para estimular las respuestas inmunitarias del huésped (Avina, 2023).

Para que una vacuna contra los hongos cobre vida como herramienta preventiva contra las enfermedades fúngicas, se necesita inversión comercial. Una de las mayores preocupaciones para generar interés por parte de la industria biotecnológica es el alto costo de la investigación de un producto dirigido a un pequeño porcentaje de la población y a enfermedades que afectan en gran medida a los países de bajos ingresos (Avina, 2023).

Modelos propuestos para vacunas fúngica

i. *Candida* spp.

Candida spp. es el hongo más estudiado a nivel global. Al ser microbiota humana, estamos constantemente expuestos a su presencia y es causante de gran cantidad de cuadros patológicos en condiciones oportunistas. Varios estudios relacionados a vacunas se han realizado en este hongo.

Primero, la Als3p es una proteína de la familia de genes de secuencia similar a aglutinina. A partir de esta se diseñó la vacuna NDV-3 conjugada con hidróxido de aluminio (Akhtar, 2021). Un ensayo clínico de fase I reveló que la NDV-3 fue bien tolerada entre 40 voluntarios sanos, y aumentó los títulos de IgG e IgA, así como la producción de IFN γ e IL-17A por los linfocitos T (Loh, 2023). La vacuna con NDV-3 provoca disminución de la adherencia de *Candida albicans*, la formación de biopelículas y la invasión de las barreras mucocutáneas (Uppuluri, 2018).

La proteína adhesina Als3 también es un objetivo para el desarrollo de vacunas contra *Candida auris*. La vacuna NDV-3A mejora la destrucción opsonofagocítica de *C. auris* por parte de los macrófagos, además de aumentar las respuestas inmunitarias de los linfocitos T CD4 $^{+}$ (Singh, 2019).

La proteína aspártica proteasa 2 (Sap2) secretada por *Candida tropicalis* se utilizó para producir una vacuna llamada PEV7, ensamblada en virosomas (Oliveira, 2021). La proteína SAP2 ayuda específicamente a evadir el ataque del sistema del complemento del huésped, causa daño tisular, modifica la respuesta de las citoquinas e induce una respuesta inflamatoria. La proteína SAP2 de *C. tropicalis* tiene relativamente poca homología con las proteínas humanas, lo que implica que hay muy pocas posibilidades de reactividad cruzada (Akhtar, 2022). La vacunación con la proteína Sap2p de *Candida parapsilosis* aumenta los anticuerpos IgG e IgM y las citoquinas provenientes de respuestas Th1/Th2/Th17, protegiendo contra la candidiasis sistémica (Shukla, 2020).

Finalmente, una vacuna compuesta de laminarina, un β -1,3-glucano del alga parda *Laminaria digitata*, conjugada con toxoide diftérico, desarrolló una respuesta inmune protectora IgG contra infecciones letales de *C. albicans* y *Aspergillus fumigatus* (Dan, 2006). La protección se observó tanto en cuadros sistémicos como de mucosa vaginal (Torosantucci, 2005).

ii. *Aspergillus* spp.

Aspergillus spp. es un hongo oportunista que puede causar neumonía aguda y crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergiloma y aspergilosis invasiva (Nanjappa, 2014). *A. fumigatus* es la especie más frecuente de *Aspergillus* responsable de infecciones humanas oportunistas, aunque también *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans* pueden causar enfermedades (Da Silva, 2020).

La vacunación con *A. fumigatus* vivo o filtrado de cultivos crudos puede proteger significativamente contra la exposición intranasal o intravenosa a conidias, aunque este enfoque también puede desencadenar una respuesta Th2 (Chechi, 2023). *A. fumigatus* presenta cinco proteínas alérgicas potenciales (Asp f1, Asp f2, Asp f5, Asp f17 y Asp f34) con alta afinidad de unión a epítomos del MHC de clase I o II que podrían usarse para caracterizar péptidos constituyentes y desarrollar vacunas candidatas para infecciones invasivas por *Aspergillus* o terapias para la inmunoterapia alérgica para la aspergilosis broncopulmonar alérgica crónica (Da Silva, 2020).

Otra propuesta es la proteína Crf1, que indujo respuestas de células T CD4+ específicas de *Aspergillus* en individuos sanos (Nanjappa, 2014).

Finalmente, la AF.KEX1, una vacuna candidata recombinante basada en la proteína proteasa KexB de *A. fumigatus*, mostró protección en ratones inmunocomprometidos que fueron tratados con esteroides o tacrolimus/hidrocortisona después de la exposición al hongo (Rivera, 2022).

iii. *Cryptococcus* spp.

Cryptococcus spp. es una de las principales causas de meningitis en algunas partes del mundo. *Cryptococcus neoformans* puede causar infecciones pulmonares y del SNC potencialmente mortales en pacientes con inmunidad gravemente comprometida, como en el caso del SIDA, mientras que la infección por *Cryptococcus gatti* ha surgido recientemente como un patógeno en individuos previamente sanos (Nanjappa, 2014).

La primera vacuna experimental contra *C. neoformans* estaba compuesta por el principal antígeno polisacárido de la cápsula del patógeno, la glucuronoxilomanano (GXM). La cápsula de polisacárido generalmente se considera un antígeno tipo 2 independiente de las células T, la cual tiene funciones antiinflamatorias y antifagocitosis, y se cree que suprime la inmunidad protectora Th1, lo que convierte a la cápsula GXM en un antígeno inmunogénico deficiente. De hecho, las vacunas que contienen únicamente GXM no inducen fuertes respuestas inmunitarias asociadas con la memoria inmunitaria a largo plazo. Por esto, se desarrolló GXM conjugado con toxoide tetánico para mejorar la antigenicidad de la vacuna (Casadevall, 2005). Los anticuerpos específicos de la cápsula son capaces de superar el efecto protector y mejorar la destrucción opsonofagocítica del hongo (Spellberg, 2011).

Se han propuesto varias cepas mutantes criptocócicas vivas atenuadas y muertas por calor como candidatas a vacunas. Por ejemplo, una cepa avirulenta con deficiencia de quitosano, construida eliminando tres genes de quitina desacetilasa, confirió protección total contra una infección letal posterior por *C. neoformans*. La vacuna provocó una respuesta inmune adaptativa protectora de tipo Th1 (Oliveira, 2021). También hay un estudio que propuso el uso de una cepa viva atenuada como vacuna que carece de la enzima esteroles glucosidasa (Δ sgl1), lo que lleva a una acumulación dramática de esteroles glucósidos en las células. Interesantemente, la administración de Δ sgl1 provoca una inmunidad protectora también en ratones con deficiencia de T CD4+. Esto es muy alentador teniendo en cuenta que la criptococosis es particularmente frecuente en condiciones de deficiencia de células T CD4+ (Medici, 2015).

Se han obtenido resultados positivos con vacunas de subunidades basadas en partículas de glucano (GP), incluidas GP-Cda1 y GP-Cda2, solas y en combinación, y ambas demuestran una mayor supervivencia de los ratones después de la exposición a la cepa virulenta KN99 de *C. neoformans* (Hester, 2020).

Las manoproteínas son exclusivas de los hongos y no están presentes en los humanos, además de que poseen varias características ventajosas, que incluyen alta conservación, abundancia, inmunogenicidad, bajo riesgo de desarrollo de resistencia y mayor reconocimiento por parte del sistema inmunológico del huésped. Así, una vacuna se construyó con múltiples inductores de citoquinas antigénicas, no alergénicas, inmunogénicas y epítopos de linfocitos B y T no tóxicos de las manoproteínas de *C. neoformans*. La respuesta inmune primaria fue estimulada significativamente por el aumento gradual de los niveles de inmunoglobulinas como IgG1, IgG2 e IgM después de cada una de las tres dosis de vacuna. La construcción final de la vacuna incluyó adyuvantes como la proteína ribosomal 50S L7/L12 para generar y estabilizar los componentes antigénicos liberados constantemente en el tiempo, mejorando la respuesta inmune y activando los TLR (Elalouf, 2023).

iv. *Paracoccidioides* spp.

Paracoccidioides spp. es un hongo causante de enfermedad pulmonar en zonas endémicas. Entre sus opciones de terapia se encuentran los anticuerpos monoclonales (mAb) y los anticuerpos policlonales (pAb). En una infección experimental de *P. lutzii* en ratones, los mAb contra la proteína Hsp60 de *H. capsulatum* mejoraron la eliminación de *P. lutzii* por una respuesta basada en Th1, así como a una mayor fagocitosis in vitro (Boniche, 2021).

La combinación de anticuerpos con antifúngicos es otro enfoque para mejorar la terapia, esto se ha visto al combinar un mAb con una fracción glicoconjugada de la pared celular de *P. brasiliensis* con antifúngicos que disminuyeron la carga fúngica e indujeron una respuesta Th1 y un perfil de citoquinas Th17 (Chechi, 2023).

Las vacunas basadas en ADN son eficaces contra las infecciones experimentales por *Paracoccidioides*. Por ejemplo, una vacuna con el péptido 10 (p10), derivado de la glicoproteína de 43 KDa (gp43) de *P. brasiliensis*, expresada en un gen plasmídico produce una respuesta inmune celular protectora duradera mediada por IFN- γ . Con esta se redujo la cantidad de granulomas y se mitigó el daño en los tejidos pulmonares y la carga fúngica (Braga, 2009). El p10 surgió como un buen candidato para una vacuna humana, ya que se descubrió que este péptido se presentaba de manera promiscua en las moléculas del MHC de clase II de ratones y humanos (Rossi, 2019).

v. *Histoplasma* spp.

Histoplasma spp. es un hongo causante de infecciones pulmonares primarias. Entre las opciones de vacuna evaluadas están la creación de una vacuna de la glicoproteína Hsp60 que induce células T CD4+ o T CD8+ reactivas específicas. Sin embargo, la aplicación de la vacuna Hsp60 fue limitada debido a su alta homología con la Hsp60 humana, lo que puede provocar reacciones autoinmunes (Deepe, 2004).

En modelos murinos, las fracciones antigénicas solubles de *H. capsulatum* administradas por vía subcutánea emulsionadas con adyuvante completo de Freund protegieron a los ratones de un desafío letal. Esta protección estaba relacionada con la producción de IFN- γ (Dan, 2006).

Otras vacunas candidatas contra *H. capsulatum* es el uso de extractos de pared celular y membrana de las levaduras del hongo, la proteína de 62 kDa denominada HIS-62, el antígeno rH, la proteína de choque térmico 60 nativa y recombinante, extractos que contienen antígenos libres de células de levadura *H. capsulatum*, y extracto alcalino de *H. capsulatum* envasado en partículas de glucano. La vacuna con extracto alcalino indujo respuesta Th1 y Th17 en pulmones y ganglios linfáticos de drenaje y se detectó una pequeña población de IL-17 e IFN- γ (Rossi, 2019).

vi. *Blastomyces* spp.

Blastomyces spp. es un hongo causante de cuadros pulmonares primarios en zonas endémicas. Entre sus opciones de vacunas se encuentra una forma viva y atenuada de *Blastomyces dermatitidis*, deficiente en el gen de virulencia BAD1, la cual protegió a los ratones contra un desafío letal con una cepa virulenta del hongo (Dan, 2006). La vacunación con BAD1 es capaz de provocar una respuesta protectora aumentando la frecuencia de linfocitos T CD4+ y la producción de citoquinas Th1, principalmente TNF- α , y en menor medida IFN- γ . El modelo de vacuna BAD1 también evaluó el uso de la citoquina IL-1 β como adyuvante en el modelo murino de infección por blastomycosis (Rossi, 2019). Esta vacuna es capaz de inducir inmunidad contra la blastomycosis en pacientes inmunocomprometidos por el hecho de que los linfocitos T CD8+ compensan en ausencia de linfocitos T CD4+ (Inácio, 2023).

Otro diseño de una vacuna fúngica atenuada utiliza un epítipo modelo, EaRFP, para rastrear la inmunidad contra *B. dermatitidis* durante el reconocimiento de la levadura, la presentación del antígeno y el cebado de linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas inflamatorias derivadas de monocitos son la población celular más temprana y grande que se asocia con la levadura vacunal. Estas células no se detectaron en ratones sin tratamiento previo y su número aumentó drásticamente después de la vacunación (Ersland, 2010).

vii. *Sporothrix* spp.

Sporothrix spp. es un complejo de especies causantes de cuadros de esporotricosis, los cuales son primarios y principalmente subcutáneos. Entre sus estudios para vacunas se encuentran un mAb Gp70, un péptido ZR8 y un péptido ZR3. La vacunación con cualquiera de los péptidos redujo el tamaño de las lesiones de *S. brasiliensis* y mejoró las respuestas Th1 y Th17 (De Almeida, 2018).

Otro estudio utilizó proteínas de la pared celular de la levadura de *S. schenckii* (ssCWP) e hidróxido de aluminio, lo que aumentó la liberación de citoquinas relacionadas con las respuestas Th1, Th2 y Th17 ex vivo, mejoraron la opsonización de *S. schenckii* y redujeron la adhesión fúngica (Chechi, 2023).

Una enolasa recombinante (rSsEno) se formuló junto con PGA y la vacunación resultó en una prolongación de la supervivencia de ratones infectados con *S. brasiliensis*, lo que se debió a una respuesta Th1/Th2 mejorada (Portuondo, 2019).

viii. *Coccidioides* spp.

Coccidioides spp. es un hongo causante de infección pulmonar en zonas endémicas. En 1967, se demostró que las esférulas muertas protegían a los ratones contra la coccidioidomicosis por medio de una vacuna llamada FKS. Esta se probó en los EE. UU. en un estudio doble ciego en humanos con casi 3000 sujetos (Pappagianis, 1993). El desarrollo se detuvo después de los ensayos de fase III, ya que no demostró una reducción clara en la incidencia y la gravedad de la enfermedad en el grupo vacunado (Rivera, 2022).

También se probó una cepa atenuada de *C. posadasii*, que no puede endosporular debido a la pérdida de dos genes de quitinasa. Dos inyecciones subcutáneas con la cepa atenuada con 14 días de diferencia protegía entre el 75% y el 100% de los animales contra un desafío pulmonar que de otro modo sería letal (Santos, 2014).

La cepa avirulenta Δ cps1, resultante de la delección del gen CPS1 de *C. posadasii*, es una importante candidata a vacuna, y los modelos de coccidioidomicosis muestran que la vacunación con Δ cps1 aumenta la supervivencia y disminuye la diseminación del hongo en ratones susceptibles e inmunológicamente normales (Narra, 2016).

Por otro lado, se desarrolló una vacuna multivalente encapsulada con adyuvantes a partir de tres antígenos de *Coccidioides* (Ag2/Pra, Cs-Ag y Pmp1) que resultó en la expresión del polipéptido recombinante rCpa1. Se observaron niveles más altos de IL-17 en ratones vacunados con GCP (partículas de glucano-quitina)-rCpa1 (Chechi, 2023). Al administrar en combinación con el antígeno específico de *Coccidioides* (CSA), estos dos antígenos pueden mejorar la supervivencia de ratones con coccidioidomicosis (Loh, 2023).

En 2012, se desarrolló una vacuna de base de epítipo (rEBV) que consta de péptidos inmunogénicos seleccionados derivados de Pep1, Amn1 y Plb. El rEBV redujo significativamente la carga fúngica, elevó la producción de IFN- γ e IL-17, así como la supervivencia prolongada en ratones vacunados (Spellberg, 2011).

La inmunidad inducida por la vacuna contra la coccidioidomicosis parece factible porque las segundas infecciones sintomáticas por *Coccidioides* spp. son extremadamente raras. La vacunación exitosa requiere una respuesta inmune mediada por linfocitos T en la que tanto Th1 como Th17 desempeñan un papel en la protección mediada por la vacuna (Rossi, 2019).

ix. *Pneumocystis* spp.

La neumonía por *Pneumocystis* spp. generalmente está restringida a pacientes inmunocomprometidos y conlleva una alta tasa de mortalidad. Dentro de su inmunología se ha demostrado que los anticuerpos y las células T CD8+ desempeñan un papel importante (Nanjappa, 2014).

Entre las opciones estudiadas están la inmunización con GSC-1, el cual induce una fuerte respuesta de anticuerpos que reduce efectivamente la carga experimental de *Pneumocystis*. Luego la vacunación con ADN p55-TAG contra *Pneumocystis carinii* induce aumentos en las poblaciones de IFN- γ e IL-17, y disminuye la carga fúngica. La vacunación con el antígeno 1 de reacción cruzada de *Pneumocystis* (Pca1) genera anticuerpos que reconocen *P. jirovecii* y *P. carinii*. La vacunación con el antígeno A121-85 recombinante de *P. carinii* también genera factores proinflamatorios en los pulmones murinos y aumenta el título de IgG. La vacunación con la proteína Kexin 1 (KEX1) genera protección por medio de respuestas humorales duraderas de linfocitos B (Cobos, 2019).

x. *Mucorales*

Una infección por mucorales puede quitar la vida de un paciente en menos de siete días. La importancia de una protección ante estos hongos es relevante. Entre las propuestas están un conjunto de epítopos de linfocitos B y T mostrados en una vacuna multiepítipo que se dirige al componente proteico clave responsable de la entrada de hierro, FTR1 (Araf, 2022).

La vacuna llamada BF (BFV) se construyó utilizando 8 epítopos CTL, 2 HTL y 1 LBL que resultaron ser altamente antigénicos, no alergénicos, no tóxicos y completamente conservados entre los hongos considerados.

El BFV provocó respuestas inmunes primarias y secundarias sólidas. Después de la administración de las tres dosis de BFV, aumentaron los niveles de linfocitos B activos, células B plasmáticas, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+. La vacuna induce diversas citoquinas como IFN- γ , IL-23, IL-10 e IFN- β . Este modelo utiliza RS09 y β -defensina-3 como adyuvantes, lo que contribuye a una mayor antigenicidad, inmunogenicidad, estabilidad y longevidad de las vacunas construidas (Araf, 2022).

Inmunoterapias

Las inmunoterapias son técnicas novedosas de tratamiento, y se han propuesto algunas para tratar enfermedades fúngicas. La terapia basada en citoquinas estimula la proliferación, diferenciación y activación de las células inmunitarias para combatir las infecciones por hongos. Algunas de estas son los factores estimulantes de colonias, que estimulan la proliferación, supervivencia y función de los neutrófilos y, por lo tanto, puede aplicarse en pacientes neutropénicos. El IFN γ junto con anfotericina B puede mejorar la eliminación de *C. neoformans* del líquido cefalorraquídeo de pacientes infectados por el HIV. El TNF- α ejerce un efecto protector contra la infección sistémica y pulmonar por *A. fumigatus* en ratones. La IL-12 es una citoquina polarizadora de Th1 y, por lo tanto, se la ha implicado en la promoción de una respuesta inmunitaria antifúngica protectora (Loh, 2023).

Por otro lado, el uso de anticuerpos monoclonales ha incursionado en infecciones fúngicas. Debido a la longevidad de la IgG, los anticuerpos pueden persistir con un título protector incluso durante una inmunosupresión prolongada. Los anticuerpos más útiles son probablemente los anticuerpos anti- β -glucano, ya que en principio es compartido por todos los hongos (Cassone, 2006).

Mycograb es un anticuerpo monoclonal humano antifúngico recombinante que se desarrolló a partir de un anticuerpo protector purificado del torrente sanguíneo de un paciente con candidiasis invasiva. Mycograb se une a la proteína de choque térmico 90 (hsp90), una chaperona celular inducida por estrés que está altamente conservada dentro de las especies de *Candida*. Como las especies de *C. neoformans* y *Aspergillus* poseen homólogos de hsp90, se puede dar terapia combinada para la criptococosis y la aspergilosis (Dan, 2006).

El segundo anticuerpo que se sometió a ensayos clínicos de fase I es el 18B7, un anticuerpo monoclonal de ratón que reacciona con el GXM de *C. neoformans*. 18B7 se estudió en pacientes HIV positivos que se habían recuperado de meningitis criptocócica pero que todavía tenían títulos cuantificables de cápsula en la sangre (Dan, 2006).

Los mAbs generados contra la histona 2B, una proteína expresada en la superficie de las levaduras *H. capsulatum*, promovieron la opsonofagocitosis y la destrucción de las levaduras mediante un proceso dependiente del receptor 3 del complemento (CR3) (Dan, 2006).

Conclusiones

- Lastimosamente, a la fecha no hay ninguna vacuna aprobada para el uso contra infecciones fúngicas, aunque existen varios modelos y ensayos estudiados en hongos de importancia clínica.
- Es importante desarrollar vacunas que puedan proteger tanto a los huéspedes inmunocompetentes como a los inmunosupresos, y generar memoria inmunológica a largo plazo, utilizando mecanismos combinados de respuesta inmune innata y adaptativa.
- Las inmunoterapias son técnicas más modernas para combatir las enfermedades infecciosas, y los estudios para su utilización en hongos ha evolucionado de forma importante en los últimos años.
- Hay siete desafíos que se plantean para el desarrollo de una vacuna eficaz contra las enfermedades humanas fúngicas: (i) la población con mayor riesgo son las personas inmunosupresas; (ii) los diversos sitios de infección en el huésped; (iii) la variación antigénica entre especies de hongos; (iv) las similitudes moleculares entre los reinos fungi y animalia; (v) el paso de modelos animales a humanos; (vi) la formulación; y (vii) la comercialización por la falta de atractivo para el mercado masivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar, N., Joshi, A., Kaushik, V., Kumar, M., & Mannan, M. A.-U. (2021). In-silico design of a multivalent epitope-based vaccine against *Candida auris*. *Microbial Pathogenesis*, 155(104879), 104879. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104879>
- Akhtar, N., Singh, A., Upadhyay, A. K., & Mannan, M. A.-U. (2022). Design of a multi-epitope vaccine against the pathogenic fungi *Candida tropicalis* using an in silico approach. *Journal, Genetic Engineering & Biotechnology*, 20(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00415-3>
- Araf, Y., Moin, A. T., Timofeev, V. I., Faruqui, N. A., Saiara, S. A., Ahmed, N., Parvez, M. S. A., Rahaman, T. I., Sarkar, B., Ullah, M. A., Hosen, M. J., & Zheng, C. (2022). Immunoinformatic design of a multivalent peptide vaccine against mucormycosis: Targeting FTR1 protein of major causative fungi. *Frontiers in Immunology*, 13, 863234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863234>
- Avina, S. (2023, noviembre 16). *Breakthroughs and challenges in fungal vaccine development*. Asm.org. <https://asm.org/articles/2023/november/breakthroughs-and-challenges-in-fungal-vaccine-dev>
- Boniche-Alfaro, C., Kischkel, B., Thomaz, L., Carvalho-Gomes, M. M., Lopes-Bezerra, L. M., Nosanchuk, J. D., & Taborda, C. P. (2021). Antibody- based immunotherapy combined with antimycotic drug TMP-SMX to treat infection with *Paracoccidioides brasiliensis*. *Frontiers in Immunology*, 12, 725882. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725882>
- Braga, C. J. M., Rittner, G. M. G., Muñoz Henao, J. E., Teixeira, A. F., Massis, L. M., Sbrogio-Almeida, M. E., Taborda, C. P., Travassos, L. R., & Ferreira, L. C. S. (2009). *Paracoccidioides brasiliensis* vaccine formulations based on the gp43-derived P10 sequence and the *Salmonella enterica* FliC flagellin. *Infection and Immunity*, 77(4), 1700–1707. <https://doi.org/10.1128/IAI.01470-08>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. (2005). Insights into mechanisms of antibody-mediated immunity from studies with *Cryptococcus neoformans*. *Current Molecular Medicine*, 5(4), 421–433. <https://doi.org/10.2174/1566524054022567>
- Cassone, A., & Casadevall, A. (2012). Recent progress in vaccines against fungal diseases. *Current Opinion in Microbiology*, 15(4), 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.04.004>
- Cassone, A., & Torosantucci, A. (2006). Opportunistic fungi and fungal infections: the challenge of a single, general antifungal vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 5(6), 859–867. <https://doi.org/10.1586/14760584.5.6.859>
- Chechi, J. L., da Costa, F. A. C., Figueiredo, J. M., de Souza, C. M., Valdez, A. F., Zamith-Miranda, D., Camara, A. C., Taborda, C. P., & Nosanchuk, J. D. (2023). Vaccine development for pathogenic fungi: current status and future directions. *Expert Review of Vaccines*, 22(1), 1136–1153. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2279570>
- Cobos Jiménez, V., Rabacal, W., Rayens, E., & Norris, K. A. (2019). Immunization with *Pneumocystis* recombinant KEX1 induces robust and durable humoral responses in immunocompromised non-human primates. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(9), 2075–2080. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1631135>
- Da Silva L, Taborda C, Nosanchuk J. (2020) Advances in fungal peptide vaccines. *J Fungi (Basel)*, 6(3):119. <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/3/119>
- Dan, J. M., & Levitz, S. M. (2006). Prospects for development of vaccines against fungal diseases. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 9(3), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2006.05.004>

BIBLIOGRAFÍA

- De Almeida, J. R. F., Jannuzzi, G. P., Kaihami, G. H., Breda, L. C. D., Ferreira, K. S., & de Almeida, S. R. (2018). An immunoproteomic approach revealing peptides from *Sporothrix brasiliensis* that induce a cellular immune response in subcutaneous sporotrichosis. *Scientific Reports*, 8(1), 4192. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22709-8>
- Deepe, G. S., Jr. (2004). Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. *Expert Review of Vaccines*, 3(6), 701–709. <https://doi.org/10.1586/14760584.3.6.701>
- Elalouf, A., & Yaniv-Rosenfeld, A. (2023). Immunoinformatic-guided designing and evaluating protein and mRNA-based vaccines against *Cryptococcus neoformans* for immunocompromised patients. *Journal, Genetic Engineering & Biotechnology*, 21(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00560-3>
- Ersland, K., Wüthrich, M., & Klein, B. S. (2010). Dynamic interplay among monocyte-derived, dermal, and resident lymph node dendritic cells during the generation of vaccine immunity to fungi. *Cell Host & Microbe*, 7(6), 474–487. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.010>
- Hester, M. M., Lee, C. K., Abraham, A., Khoshkenar, P., Ostroff, G. R., Levitz, S. M., & Specht, C. A. (2020). Protection of mice against experimental cryptococcosis using glucan particle-based vaccines containing novel recombinant antigens. *Vaccine*, 38(3), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.051>
- Inácio MM, Moreira ALE, Cruz-Leite VRM, Mattos K, Silva LOS, Venturini J, et al. (2023). Fungal vaccine development: State of the art and perspectives using immunoinformatics. *J Fungi (Basel)*, 9(6):633. <http://dx.doi.org/10.3390/jof9060633>
- Loh, J. T., & Lam, K.-P. (2023). Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 196(114775), 114775. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114775>
- Medici NP, Del Poeta M. (2015). New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 110(8):966–73. <https://www.scielo.br/j/mioc/a/Nn8HtBtMM4pPbhYcswwHCJr/>
- Nanjappa, S. G., & Klein, B. S. (2014). Vaccine immunity against fungal infections. *Current Opinion in Immunology*, 28, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.014>
- Narra, H. P., Shubitz, L. F., Mandel, M. A., Trinh, H. T., Griffin, K., Buntzman, A. S., Frelinger, J. A., Galgiani, J. N., & Orbach, M. J. (2016). A *Coccidioides posadasii* CPS1 deletion mutant is avirulent and protects mice from lethal infection. *Infection and Immunity*, 84(10), 3007–3016. <https://doi.org/10.1128/IAI.00633-16>
- Oliveira, L. V. N., Wang, R., Specht, C. A., & Levitz, S. M. (2021). Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go. *Npj Vaccines*, 6(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00294-8>
- Rivera, A., Lodge, J., & Xue, C. (2022). Harnessing the immune response to fungal pathogens for vaccine development. *Annual Review of Microbiology*, 76(1), 703–726. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041020-111511>
- Rossi, S. A., de Araújo, M. V., Taira, C. L., Travassos, L. R., & Taborda, C. P. (2019). Vaccine development to systemic mycoses by thermally dimorphic fungi. *Current Tropical Medicine Reports*, 6(2), 64–75. <https://doi.org/10.1007/s40475-019-00179-w>
- Pappagianis, D. (1993). Evaluation of the protective efficacy of the killed *Coccidioides immitis* spherule vaccine in humans. The Valley Fever Vaccine Study Group. *The American Review of Respiratory Disease*, 148(3), 656–660. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.3.656>
- Portuondo, D. L., Dorés-Silva, P. R., Ferreira, L. S., de Oliveira, C. S., Téllez-Martínez, D., Marcos, C. M., de Aguiar Loesch, M. L., Guzmán, F., Gava, L. M., Borges, J. C., Pereira, S. A., Batista-Duarte, A., & Carlos, I. Z. (2019). Immunization with recombinant enolase of *Sporothrix* spp. (rSsEno) confers effective protection against sporotrichosis in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 17179. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53135-z>
- Santos, E., & Levitz, S. M. (2014). Fungal vaccines and immunotherapeutics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(11), a019711. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019711>
- Shukla, M., & Rohatgi, S. (2020). Vaccination with secreted aspartyl proteinase 2 protein from *Candida parapsilosis* can enhance survival of mice during *C. tropicalis*-mediated systemic candidiasis. *Infection and Immunity*, 88(10), e00312-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00312-20>
- Singh, S., Uppuluri, P., Mamouei, Z., Alqarihi, A., Elhassan, H., French, S., Lockhart, S. R., Chiller, T., Edwards, J. E., Jr, & Ibrahim, A. S. (2019). The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. *PLoS Pathogens*, 15(8), e1007460. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007460>
- Spellberg, B. (2011). Vaccines for invasive fungal infections. *F1000 Medicine Reports*, 3, 13. <https://doi.org/10.3410/M3-13>
- Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., De Bernardis, F., Berti, F., Galli, C., et al. (2005). A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J Exp Med*, 202(5):597–606. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20050749>
- Tupe, S., Deshpande, M. (2026). Chapter 1 - Fungal pathogens of humans and the challenges in developing antifungal drugs. En V. Gajbhiye (Ed.), *Nanotechnology Applications for the Diagnosis and Therapeutic Treatment of Fungal Diseases* (pp. 3-17). *Academic Press*.
- Uppuluri, P., Singh, S., Alqarihi, A., Schmidt, C. S., Hennessey, J. P., Jr, Yeaman, M. R., Filler, S. G., Edwards, J. E., & 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), 1349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01349>