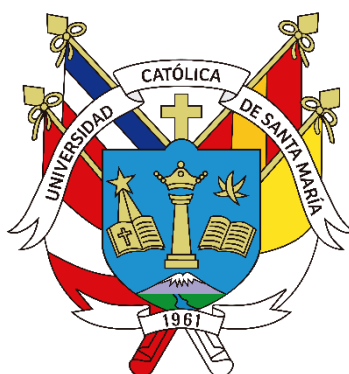


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Odontología
Escuela Profesional de Odontología



**Diseño de una vacuna multiepítopo contra la Cándida Albicans utilizando
pruebas in silico, Arequipa, 2025**

Tesis presentada por el Bachiller:

Moran Delgado, Nicole Alexandra

ORCID: 0009-0007-6492-0366

para optar el Título Profesional de Cirujana Dentista

Asesor (a):

Dr. Obando Pereda, Gustavo Alberto

ORCID: 0000-0001-6004-1551

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ODONTOLOGIA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 06 de Marzo del 2025

Dictamen: 014684-C-EPO-2025

Visto el borrador del expediente 014684, presentado por:

2019204302 - MORAN DELGADO NICOLE ALEXANDRA

Titulado:

**DISEÑO DE UNA VACUNA MULTIEPÍTOPO CONTRA LA CÁNDIDA ALBICANS UTILIZANDO
PRUEBAS IN SILICO, AREQUIPA, 2025**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Titulo Profesional/Titulo de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

CIRUJANO DENTISTA

**29286016 - ALVARADO ACO ALBERTO ARMANDO
DICTAMINADOR**



**04641311 - TEJADA TEJADA RENAN FERNANDO
DICTAMINADOR**



**30862017 - FIGUEROA BANDA RUFO ALBERTO
DICTAMINADOR**



Diseño de una vacuna multiepítopo contra la Cándida Albicans utilizando pruebas in silico, Arequipa, 2025

INFORME DE ORIGINALIDAD

26%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

22%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	21 %
2	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
3	apps.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
4	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
7	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
8	Abdullah Al Saba, Maisha Adiba, Piyal Saha, Md. Ismail Hosen, Sajib Chakraborty, A.H.M. Nurun Nabi. "An in-depth in silico and immunoinformatics approach for designing a potential multi-epitope construct for the effective development of vaccine to combat against SARS-CoV-2 encompassing variants of	<1 %

Dedicatoria

Esta tesis va dedicada:

A mi Diosito amado y a mi madrinita la Virgencita de Chapi; por no dejar nunca de protegerme, bendecirme y siempre darme la luz que necesitaba en los momentos más difíciles por los que pasé durante este proceso.

*Le dedico también, la presente tesis al pilar fundamental de mi vida, mi mamita linda **Marcela Gloria Delgado Valcárcel**, mi compañera, mi mejor amiga, mi fortaleza y mi mejor ejemplo a seguir. Gracias mami por siempre estar conmigo en las buenas y en las malas; por calmar mi ansiedad y el dolor en mi corazón tantas veces cuando ya no podía más, gracias por tu amor incondicional desde que nací. Gracias por ser la única persona que confió siempre en mí y quien me dio siempre las fuerzas necesarias para nunca darme por vencida. Soy bendecida y tan afortunada de ser tu hija, gracias por todo, te amo infinitamente mamita linda, mi almita gemela, todo es gracias a ti <3*

Agradecimiento

Le doy las gracias principalmente a Diosito y a la Virgencita de Chapi por la vida, los momentos y las experiencias. Por encaminarme hacia esta profesión tan linda, la que ahora me apasiona y quiero seguir estudiando.

Gracias a mis padres Elmer Morán Fuentes y Marcela Delgado Valcárcel, por todo el esfuerzo que realizaron durante todo este tiempo para poder culminar mis estudios, por sus consejos y el amor que me brindan día a día.

A mis hermanos, mis tíos y mi abuelita por su apoyo incondicional, así como por ser mis primeros pacientes, los quiero mucho.

Gracias a todos mis docentes, que siempre me brindaron los conocimientos necesarios y me han acompañado en este proceso universitario; en especial al Dr. Larry Rosado y al Dr. Ivo Palomino, por que más que mis profesores, fueron amigos que siempre me aconsejaron y estuvieron pendientes al éxito de todos los tratamientos realizados por mi persona.

A la querida Facultad de Odontología de mi alma mater “Universidad Católica de Santa María”, por infundirme valores y una educación de calidad para mi vida futura.



EPIGRAFE

“Lo que con mucho esfuerzo se obtiene, más se ama”

-Aristóteles

RESUMEN

El objetivo trascendental de la presente investigación es diseñar una vacuna multiepítopo contra la *Cándida Albicans* mediante pruebas in sílico o también llamadas herramientas computacionales, esto con el fin de poder comprobar la efectividad de dicha vacuna.

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de proteínas provenientes de la pared celular del hongo *Cándida Albicans*. Cada una de las proteínas cumple una función distinta, es así que de dichas proteínas se extraen los epítomos que presenten una capacidad antigénica lo suficientemente alta, a parte de la no toxicidad como el acoplamiento a la molécula MHC-2. Por consiguiente, dichos epítomos son unidos por linkers y seguidamente adheridos a la molécula coadyuvante.

Posteriormente, dichos epítomos son sometidos para el reconocimiento por parte de las células inmunes.

Asimismo, los resultados dados por las distintas bases de datos y sistemas de programación, arrojaron los siguientes resultados: El 1er epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, posee un valor de “-41.46” para el MHC2. El 2do epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-40.88” para el MHC2. El 3er epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-46.26” para el MHC2. El 4to epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-35.81” para el MHC2. El 5to epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-13.44” para el MHC2. El 6to epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-43.75” para el MHC2. El 7mo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-19.07” para el MHC2. El 8vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-31.71” para el MHC2. El 9no epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-29.22” para el MHC2. El 10 mo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-48.3” para el MHC2. El 11vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-34.62” para el MHC2. El 12vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-24.1” para el MHC2. El 13vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-40.58” para el MHC2. El 14vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-33.53” para el MHC2. El 15vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-60.02” para el MHC2. El 16vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno y antigénico, poseyendo un valor de “-61.18” para el MHC2. El 17vo epítopo resulta ser no tóxico, alérgeno

y antigénico, poseyendo un valor de “-35.8” para el MHC2.

En conclusión, el diseño de una vacuna multiepítopo con una capacidad antigénica alta es posible, dando como reacción una respuesta inmunológica a través del reconocimiento por TLR2, TLR4 y BCR.

Palabras claves:

Vacuna, Cándida Albicans, in silico.



ABSTRACT

The main objective of this research is to design a multi-epitope vaccine against *Candida Albicans* using *in silico* tests, also known as computational tools, in order to verify the effectiveness of said vaccine.

An exhaustive bibliographic search of proteins from the cell wall of the *Candida Albicans* fungus was carried out. Each of the proteins has a different function, so from said proteins the epitopes that present a sufficiently high antigenic capacity are extracted, apart from non-toxicity such as coupling to the MHC-2 molecule. Consequently, said epitopes are joined by linkers and then attached to the adjuvant molecule.

Subsequently, said epitopes are subjected to recognition by immune cells.

Likewise, the results given by the different databases and programming systems, gave the following results: The 1st epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, has a value of “-41.46” for the MHC2. The 2nd epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-40.88” for the MHC2. The 3rd epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-46.26” for the MHC2. The 4th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-35.81” for the MHC2. The 5th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-13.44” for the MHC2. The 6th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-43.75” for the MHC2. The 7th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-19.07” for the MHC2. The 8th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-31.71” for the MHC2. The 9th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-29.22” for the MHC2. The 10th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-48.3” for the MHC2. The 11th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-34.62” for the MHC2. The 12th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-24.1” for the MHC2. The 13th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-40.58” for the MHC2. The 14th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-33.53” for the MHC2. The 15th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-60.02” for the MHC2. The 16th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-61.18” for the MHC2. The 17th epitope turns out to be non-toxic, allergenic and antigenic, having a value of “-35.8” for the MHC2.

In conclusion, the design of a multi-epitope vaccine with a high antigenic capacity is possible, giving an immune response through recognition by TLR2, TLR4 and BCR.

Key words:

Vaccine, Candida Albicans, in silico.



ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

EPIGRAFE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN..... 1

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO 3

1. Problema de investigación..... 4

1.1 Determinación del problema 4

1.3 Descripción del problema: 5

1.4 Justificación..... 7

2. OBJETIVOS..... 8

2.1 GENERAL..... 8

2.2 ESPECIFICO..... 8

3. MARCO TEORICO 8

3.1 CONCEPTOS BASICOS 8

3.2 ANALISIS DE LOS ANTECEDENTES INVESIGATIVOS 16

4. HIPOTESIS 20

4.1 Hipotesis nula: 20

4.2 Hipotesis alterna 21

CAPITULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL..... 22

1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES..... 23

1.1 Técnica..... 23

1.2 Instrumento 23

1.3 Materiales 23

2. CAMPO DE VERIFICACION..... 23

2.1 Ubicación espacial: 23

2.2 Ubicación temporal: 24

2.3 Unidades de estudio:..... 24

3. PROCEDIMIENTO: 24

4. RECURSOS	25
4.1 Recursos económicos:.....	25
4.2 Recursos humanos:.....	26
Recursos físicos:.....	26
Recursos institucionales:.....	26
5. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS:	26
5.1 Preparacion de las unidades de estudio.....	26
6. ESTRATEGIA PARA OBTENER RESULTADOS.....	26
6.1 Nivel de sistematización	26
6.2 Estudio de los datos	26
CAPITULO III: RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	54
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	58
CAPITULO IV: REFERENCIAS	59
REFERENCIAS	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	28
Tabla 2.....	29



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura 3D del epítopo MSEQIPKTQKAVVFDNNGQLV	32
Figura 2 Estructura 3D del epítopo MIASASASAGASSEE	32
Figura 3 Estructura 3D del epítopo MRLSTAQLIAIAYMLSIGA	33
Figura 4 Estructura 3D del epítopo GDAKEVTTIEGKTAKSWV	33
Figura 5 Estructura 3D del epítopo SAPETETET	34
Figura 6 Estructura 3D del epítopo MARQFFVGGNFKANGTKQ	34
Figura 7 Estructura 3D del epítopo YWQDEIAGDL	35
Figura 8 Estructura 3D del epítopo DIYLERFCKYDGPR	35
Figura 9 Estructura 3D del epítopo MSSSIKVNSVTEK	36
Figura 10 Estructura 3D del epítopo MTVNTKTYSERAET	36
Figura 11 Estructura 3D del epítopo MKLEMSSYLHKVP	37
Figura 12 Estructura 3D del epítopo GETATVIVDVPYHTT	37
Figura 13 Estructura 3D del epítopo MKRQLGHEQDYDELISHVE	38
Figura 14 Estructura 3D del epítopo MSVPTFDDLSFYNDQELTKSR	39
Figura 15 Estructura 3D del epítopo LSLNLTLHPSFFGPQMDQYLR	39
Figura 16 Estructura 3D del epítopo IFHYPLHQYFTGPKRAFEK	39
Figura 17 Estructura 3D del epítopo ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ	40
Figura 18 Doking del epítopo MSEQIPKTQKAVVFDNNGQLV con el MHC2	41
Figura 19 Doking del epítopo MIASASASAGASSEE con el MHC2.....	41
Figura 20 Doking del epítopo MRLSTAQLIAIAYMLSIGA con el MHC2.	42
Figura 21 Doking del epítopo GDAKEVTTIEGKTAKSWV con el MHC2.....	42
Figura 22 Doking del epítopo SAPETETET con el MHC2.....	43
Figura 23 Doking del epítopo MARQFFVGGNFKANGTKQ con el MHC2.	43
Figura 24 Doking del epítopo YWQDEIAGDL con el MHC2.	44
Figura 25 Doking del epítopo DIYLERFCKYDGPR con el MHC2.....	44
Figura 26 Doking del epítopo MSSSIKVNSVTEK con el MHC2.....	45
Figura 27 Doking del epítopo MTVNTKTYSERAET con el MHC2.....	45
Figura 28 Doking del epítopo MKLEMSSYLHKVP con el MHC2.....	46
Figura 29 Doking del epítopo GETATVIVDVPYHTT con el MHC2.	46
Figura 30 Doking del epítopo MKRQLGHEQDYDELISHVE con el MHC2.	47
Figura 31 Doking del epítopo MSVPTFDDLSFYNDQELTKSR con el MHC2.	47
Figura 32 Doking del epítopo LSLNLTLHPSFFGPQMDQYLR con el MHC2.	48
Figura 33 Doking del epítopo IFHYPLHQYFTGPKRAFEK con el MHC2.	48
Figura 34 Doking del epítopo ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ con el MHC2.	49
Figura 35 Diseño 3D de la vacuna multiepítopo contra la Candida Albicans.....	50
Figura 36 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor BCR en el software “iMODS”	51
Figura 37 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor TLR2 en el software “iMODS”	52
Figura 38 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor TLR4 en el software “iMODS”	53

INTRODUCCIÓN

Una de las principales amenazas para la salud es la infección por *Cándida albicans*, principalmente en pacientes inmunocomprometidos (con enfermedades como el VIH, cáncer e incluso la diabetes). (1)

Esta levadura patógena puede colonizar muchas partes del cuerpo humano, y en otras situaciones, provocar graves infecciones invasivas, dando como resultado final la muerte. Es por esta razón que se requiere de urgencia el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento. (2)

En este contexto, una alternativa prometedora para la prevención de estas infecciones es el diseño de una vacuna. Sin embargo, en la actualidad la complejidad de la elaboración de esta vacuna es alta, esto se debe a la gran cantidad de antígenos presentes en el patógeno. (3)

Las herramientas computacionales surgen como aliadas para el diseño de vacunas multiepítipo, basándose en la identificación y selección de múltiples epítomos antigénicos que puedan estimular la respuesta inmune contra el patógeno. (4)

El objetivo principal de este estudio es diseñar una vacuna multiepítipo contra *Cándida Albicans* utilizando herramientas computacionales avanzadas, tales como la predicción de epítomos, modelado molecular y simulaciones inmunológicas. Este enfoque permite la creación de vacunas más específicas, eficientes y seguras. Por otro lado, la reducción del tiempo y los costos asociados con los métodos experimentales empleados tradicionalmente también serían ventajas a favor de dicha propuesta. (5)

De esta manera, se busca identificar epítomos candidatos que sean específicos de *Cándida Albicans*, dando lugar a una vacuna efectiva, pero sobretodo segura para usarla en el ser humano. Es así, que el uso de la bioinformática y la biología estructural de vacunas contra

infecciones fúngicas tiene un alto potencial de poder prevenir enfermedades graves causadas por dicho patógeno. (6)





CAPITULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1 Determinación del problema

Las infecciones causadas por *Cándida Albicans* representan un problema grave en la medicina hoy en día, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que presentan VIH, cáncer o trasplantes de órganos. Dichas infecciones son difíciles de tratar debido a la creciente y progresiva resistencia a los antifúngicos junto a la falta de una vacuna realmente eficiente para poder prevenirlas. Actualmente los tratamientos a base de medicamentos antifúngicos, no son plenamente eficaces y tienen limitaciones, adicionando a esto la resistencia a las cepas y los efectos secundarios.

En este contexto, una combinación de varios epítomos del patógeno, resultan ser una importante alternativa y además prometedora para inducir una respuesta inmune más fuerte y con un amplio espectro.

Sin embargo, el diseño de una vacuna multiepítomo eficaz se ve limitado por la dificultad de poder distinguir los epítomos más convenientes de *Cándida Albicans* que den como respuesta inmunidad eficaz en los seres humanos. Las herramientas computacionales, ofrecen una solución potencial para poder acelerar dicho proceso, concediendo la identificación y optimización de epítomos inmunogénicos mediante análisis *in silico*. Estas herramientas, como bases de datos de epítomos y algoritmos de predicción de la respuesta inmune, pueden simular como interactuarían los epítomos seleccionados con el sistema inmune humano, lo que facilita la creación de una vacuna prometedora y eficaz.

El uso de enfoques computacionales presenta una gran ventaja, al permitir la creación de una vacuna multiepítomo que, mediante la combinación de diferentes fragmentos del patógeno, podría generar una respuesta inmune amplia y efectiva, reduciendo el riesgo de resistencia.

1.2 Enunciado

Diseño de una vacuna multiepítomo contra la *Cándida Albicans* utilizando pruebas *in silico*, Arequipa, 2025.

1.3 Descripción del problema:

- a. Área del conocimiento
 - a) Área General: Ciencias de la salud.
 - b) Área específica: Odontología.
 - c) Especialidad: Cariología
 - d) Línea o tópico: Inmunología

- b. Análisis y operacionalización de variables.

Variables	Indicadores	Sub-Indicadores
<p>Variable dependiente Vacuna multiepítipo contra Cándida Albicans</p>	<p>1. Antigenicidad 2. Toxicidad 3. Unión covalente</p>	<p>Antígeno o no antígeno. Tóxico o no tóxico KDa fuerza</p>
<p><u>Variable Independiente</u> Herramientas computacionales</p>	<p>Número de aminoácidos Proteína receptora</p>	

- c. Preguntas de investigación
 - a) General
 - ¿Se podrá encontrar una vacuna multiepítipo para tratar el Cándida Albicans?

 - b) Especifica

- ¿Se podrá determinar el número de aminoácidos constituyentes de las proteínas de *Cándida Albicans*?
- ¿Se podrá establecer la proteína receptora para el acople molecular para la vacuna contra el *Cándida Albicans*?

d. Taxonomía de la investigación

<i>ABORDAJE</i>	1.Por la técnica de recolección	2.Por el tipo de dato que se planifica recoger	3.Por el número de mediciones de la variable	4.Por el número de muestras o población	5.Por el ámbito de recolección	<i>DISEÑO</i>	<i>NIVEL</i>
Cuantitativo Cualitativo	Experimental in silico	Prospectivo	Transversal	Descriptivo	De laboratorio o computacional (in silico)	Exploratorio y experimental in silico	Exploratorio, descriptivo y predictivo
<i>TIPO DE ESTUDIO</i>							

e. Tipo de investigación

Por el ámbito de recolección

En la presente investigación la técnica es experimental, y el ámbito de recolección es en el Laboratorio de Química de Proteínas en el Núcleo de Inmunoinformática VRI, siendo que esto conlleva a la creación intencionada de las condiciones de investigación con mayor rigor y control de la situación.

Nivel de investigación

Investigación explicativa o de comprobación de hipótesis. Su objetivo es la explicación de los fenómenos y el estudio de sus relaciones para conocer su estructura y los aspectos que intervienen en la dinámica de las variables.

1.4 Justificación

Relevancia científica

La relevancia del presente trabajo radica en el impacto directo que tendría en el tratamiento de las infecciones por *Cándida Albicans*, así como también en cómo podría abrir puertas a nuevas estrategias preventivas para otros patógenos, modificando y mejorando el campo de la inmunoterapia y la medicina preventiva.

Originalidad

Mi proyecto de investigación es original, dado que no existen estudios análogos en la actualidad.

Relevancia contemporánea

Un estudio *in silico* es factible desarrollarse dado que en nuestros tiempos existen herramientas contemporáneas que predisponen a la elaboración de un candidato de vacuna.

Viabilidad

Es viable dado que se cuenta con los recursos cognitivos, logísticos y humanos para poder llevar a cabo la investigación

Interés personal

Poder sugerir una nueva propuesta de tratamiento que coadyuve a reducir la incidencia de la enfermedad caries, así mismo, poder obtener mi título de Cirujano dentista.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

- Diseñar la vacuna multiepítopo contra *Candida albicans*, con el objetivo de inducir una respuesta inmune eficiente para poder prevenir infecciones causadas por el presente hongo

2.2 ESPECIFICO

- Determinar epítomos antigénicos de las proteínas constituyentes del proteoma de la *Candida Albicans*.
- Establecer la proteína receptora para el acople molecular para la vacuna contra el *Cándida Albicans*.

3. MARCO TEORICO

3.1 CONCEPTOS BASICOS

- ¿Qué es la *Candida Albicans*?

La *Candida albicans* es una levadura, un hongo diploide patógeno oportunista que está presente en distintas partes del cuerpo humano. La levadura en forma redonda u ovoide de un tamaño aproximado de 4 – 6 μm agrupados en pequeños conjuntos, tiene la capacidad de cambiar su forma de levadura por hifas filamentosas con respecto y según a la patogenicidad (7).

Este hongo representa ser fuente esencial en muchas ocasiones para desarrollar e incluso empeorar infecciones invasivas tanto superficiales como sistémicas (8).

Las infecciones nosocomiales usualmente tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad, en especial, en pacientes hospitalizados (9).

a) Candidiasis

La Candidiasis oral es una infección oportunista producida en la cavidad bucal. Dicha infección es más habitual en pacientes mayores (ancianos), generalmente por el uso de prótesis ya sea totales o parciales. Es causada por la excesiva proliferación del hongo de la Cándida en la cavidad oral, ocasionando de esta manera, que los pacientes que padecen de esta infección presenten molestias locales, disfagia a causa del crecimiento excesivo del esófago perjudicando a su nutrición y recuperación. Esta infección podría ser prevenida por una buena higiene bucal (10).

Sin embargo, también es un signo de enfermedades sistémicas como en la diabetes mellitus o en pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes inmunodeprimidos la infección se puede desarrollar mediante el torrente sanguíneo, así como también por el tracto gastrointestinal superior; desencadenando las probabilidades de la gravedad de dicha infección con una alta morbilidad o mortalidad. (11)

b) Características microbiológicas

Las biopelículas producidas por el Cándida albicans son compuestas por diversos tipos de células en forma de levadura, todas encerradas dentro de una matriz extracelular. (12)

Existen etapas temporales para la formación de dichas biopelículas empezando por la adherencia de células esféricas en forma de levadura, siguiendo por el inicio del crecimiento del número de células formando una base celular de anclaje, continuando con la maduración e incluyendo la proliferación de hifas concomitante con la elaboración de material propia de la matriz extracelular y finalmente la diseminación de células en forma de levadura en la biopelícula. (7)

Sin embargo, es de gran interés la capacidad de adhesión de las células en una biopelícula entre si y también a superficies tanto blandas como la mucosa y duras. (13)

La resistencia a los antimicrobianos parece ser una característica que forma parte del crecimiento de la biopelícula. Dicha resistencia es causada por la presencia de células

recalcitrantes y de la matriz extracelular, pero también se debe a la regulación positiva y automática de las bombas de eflujo. (14)

c) Epidemiología

Las clases de *Candida* existentes son las causas más habituales de enfermedades micóticas invasivas presentes en pacientes inmunodeprimidos, sometidos a tratamientos prolongados en UCI o distintos procedimientos clínicos severamente invasivos. Cabe resaltar que se sitúan en el 4to puesto entre las causas más frecuentes de infecciones que afectan el torrente sanguíneo. (14)

Existe un incremento muy significativo de enfermedades desarrolladas por el *Cándida albicans*, esto se debe al aumento de pacientes inmunocomprometidos ocasionado por el deterioro de defensas en el cuerpo humano, llevando así, a que se ubiquen como una de las más importantes causas de las infecciones que afectan al torrente sanguíneo y colonizando los órganos internos produciendo enfermedades mortales. Es necesario recalcar que, en muchos casos a nivel mundial, a pesar de la administración de antimicóticos, existe una tasa de mortalidad bruta de al menos el 40%. (15)

Muchos estudios y antecedentes han demostrado que *Cándida Albicans* se manifiesta por una fuente endógena y persistencia de cepas de este hongo permanecen en este hongo por mucho tiempo. (16)

d) Diagnostico

El diagnóstico de este hongo presente en el huésped, puede ser difícil en algunos casos por la ausencia de síntomas y signos clínicos que especifiquen infecciones relacionadas con el *Cándida Albicans*. (14)

Además, se debe tener en cuenta que los anticuerpos contra distintos tipos de *Cándida* también pueden estar presentes en humanos que no padezcan de algún tipo de infección relacionado con la *Cándida Albicans*. Esto dificulta el diagnóstico y la posibilidad de poder detectar los anticuerpos. (17)

e) Tratamiento

En la actualidad los antimicrobianos convencionales como tratamiento para combatir enfermedades infecciosas como las que desarrolla la *Cándida Albicans* son ineficientes. (1)

La resistencia a antimicrobianos es de gran interés para la humanidad en relación a patógenos fúngicos, esto se debe a la importante escasez de antimicóticos para poder tratar tanto la proliferación de patógenos fúngicos como infecciones invasivas. (18)

A diferencia de muchos antifúngicos existen algunos que son azólicos. Los fármacos azólicos tienen una excelente biodisponibilidad oral y pueden ser administrados por vía oral o intravenosa. Sin embargo, estos azoles presentan algunas limitaciones, como el de inhibir solamente el crecimiento de la *Cándida* y no eliminar este patógeno, lo que desarrolla una fuerte resistencia ante estos fármacos antimicóticos. (14)

El Fluconazol es usualmente el azol más usado como tratamiento para la *Cándida Albicans*. En otro contexto, las equinocandinas desempeñan una acción antimicótica y tienen una importante función ya que alteran la pared celular. Estas son recomendadas como un eficaz tratamiento ya que su actividad ante este hongo es potente, además de su formidable selectividad fúngica y perfil de seguridad. (19)

Pero, de la misma manera que los polienos, la absorción oral que muestran las equinocandinas es muy deficiente, lo que lleva a que este fármaco no se pueda administrar intravenosamente. (20)

f) Prevención

Existen diversas formas y estrategias preventivas que son mucho más eficientes incluso que la cura para las infecciones por *Cándida Albicans*. (2)

Las respuestas prematuras por parte del sistema inmunitario innato provenientes del epitelio, incluyendo las citocinas y AMP como las b-defensinas humanas con una acción fungicida directa hacia la infección por *Cándida*; resultan ser de suma importancia para la protección contra el crecimiento fúngico desmesurado. Para una

buena prevención de dicho hongo es recomendable llevar una buena higiene, así como un estilo de vida sano y saludable. (21)

Con relación a la Odontología, lo más idóneo es adaptar una buena higiene bucal, así como mantener visitas periódicas con el dentista. (14)

g) En relación con la caries

En base a diversos estudios realizados, sugieren que hay una gran relación entre el *Cándida Albicans* y la caries dental especialmente en etapas primarias. La adhesión de este hongo al esmalte dental se produce por medio de una interacción entre la saliva y las adhesinas de la pared celular de la *Cándida albicans*. (22)

Las células de la *Cándida Albicans* se adhieren específicamente a la superficie del esmalte que a la vez está en contacto con el flujo salival, así como tal, existe una fuerte prevalencia de dicho hongo en la placa bacteriana especialmente en los niños. (23)

Este hongo patógeno produce un ácido, en base a esto, metaboliza los carbohidratos dando como resultado la disminución del pH en relación al crecimiento de 7 a 4. La capacidad de poder disolver la hidroxiapatita con el ácido producido por el *Cándida albicans* es muy elevado, incluso más que la del *Streptococcus mutans*. (24)

- ¿Qué es una vacuna?

Las vacunas son sustancias predestinadas a producir inmunidad adquirida en defensa de cualquier enfermedad a través de la producción de anticuerpos, agentes semejantes a microorganismos promotores de las patologías. De esta manera el sistema inmunológico es estimulado por dicho agente el cual se identifica como una amenaza, procede a ser destruido y conservar una memoria de este, de esta manera, el sistema inmune podrá volver a reconocer y eliminar con más facilidad cualquier microorganismo que tenga la intención de volver a atacar al sistema. (25)

El acto de introducir la vacuna en el cuerpo humano es la vacunación. La vacunación ha demostrado ser esencial para poder contrarrestar diversas enfermedades causadas por infecciones. Sin embargo, aún existen muchas enfermedades que no han podido ser combatidas y actualmente especialistas están en busca de dichas vacunas. (26)

a) Historia

Los orígenes son desconocidos, sin embargo, la variolización en China en el siglo XVIII demuestra uno de los primeros registros. La variolización consistía en inyectar pus seco proveniente de la viruela por vía subcutánea, esta acción era practicada en la India en el siglo XVI. (6)

En el año 1774, un hombre llamado Benjamin Jesty, practicó lo que se denominaría la “primera vacunación”. Tomando como referencia este hecho, un científico inglés llamado Edward Jenner, planteó que la vacuna podría cumplir la función de una “vacuna viva atenuada” contrarrestando la viruela. (27)

La vacunación evolucionó rápidamente, y de esta manera la variolización fue sustituida por la vacunación. Entre los años 1870 y 1885, las primeras vacunas vivas atenuadas fueron desarrolladas por Louis Pasteur. Dichas vacunas fueron desarrolladas en contra del cólera aviar y posteriormente en contra del ántrax. (28)

Finalmente, uno de los alumnos de Pasteur, Joseph Grancher en 1885 vacunó a 2 niños exitosamente contra la rabia. Como resultado de los estudios y avances en esta rama de la inmunología, en el siglo XX aparecieron diversas vacunas con una composición mucho más enriquecidas. (29)

b) Tipos de vacunas

Vacunas inactivadas:

Las vacunas inactivadas, cumplen la función de activar el sistema inmune, pero a diferencia de otro tipo de vacunas, el agente dañino no puede arremeter contra el huésped y la reproducción de este no es posible debido a su inactividad. Sin embargo, los efectos secundarios son disminuidos a comparación de las demás vacunas. (30)

Requiere una dosificación de refuerzo, es decir, más dosis; esto se debe a que la inmunidad que genera dicha vacuna es de menor intensidad y durabilidad. (4)

Vacunas polisacáridas:

Las vacunas polisacáridas se caracterizan por usar partes específicas y claves del germen, dan como resultado una fuerte respuesta inmunitaria. Usualmente requieren de dosis de refuerzos para validar una continua protección, y pueden ser

administradas en pacientes que presenten sistemas inmunitarios débiles o con enfermedades de largo plazo. (31)

- Proteínas

Las proteínas o prótidos son un conjunto de moléculas conformadas por aminoácidos que se presentan en constante movimientos. Tales movimientos junto con los reordenamientos estructurales son cruciales y a la vez críticos para la correcta función que desempeñan las proteínas. En este contexto, muchas proteínas presentan uno o más iones como las enzimas, esto las vuelve completamente funcionales. (32) Son clasificadas de acuerdo a la función que cumplen, la localización dependiendo de la expresión genética, composición, entre otros criterios generales. (33)

Las proteínas están compuestas por carbono, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno, siendo el nitrógeno el que representa el 16% de la molécula. (34)

- a) Cinética del plegado de las proteínas:

El plegado de proteínas se muestra como un desarrollo cinético de 2 estados. Los estados son regiones del espacio de configuración.

Mediante el marcado por pulsos HDX-MS se puede monitoriar el plegamiento de proteínas. En dicho proceso de plegamiento, la proteína es sometida y se pulsa con deuterio capturando de esta manera una instantánea de la estructura propia de la proteína en tanto que este pasa a otro estado de plegado nativo. Dicho estado nativo se asocia al mínimo profundo. (35)

El estado desplegado representa ser la distribución del equilibrio de diversos estados desplegados o plegados de manera parcial. (36)

- Inmunología

La inmunología estudia al sistema inmunitario, especialmente su funcionamiento fisiológico. Cumple la función centrada de defender al cuerpo humano de elementos extraños como virus, hongos, bacterias; que han sido reconocidos por este previamente. Los invasores que atacan al huésped podrían desarrollar un alto daño al cuerpo humano si no son contraatacados. (3)

Sin embargo, la respuesta inmunitaria posee 2 aspectos de gran significancia, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Cada una posee células defensoras de cualquier clase de patógeno que quiera atacar. (37)

La intervención de las células T y B ocurren en el primer contacto con un antígeno; esta es una veloz respuesta del sistema inmunitario innato en defensa. Además este sistema primario incluye barreras que también son usadas como defensa a cualquier patógeno, como la piel y la mucosa. (38)

Por otro lado, el sistema inmune adquirido es la respuesta del cuerpo hacia antígenos que ya han atacado anteriormente, ocurre que son reconocidos y atacados por las células T y B de memoria de la primera intervención. (5)

a) Inmunología innata:

La inmunología innata es denominada “la primera línea como defensa del cuerpo humano”, debido a que arroja una respuesta de inmediato por parte del sistema inmunitario contra los microorganismos, enfermedades, hongos, etc; que quieran invadir el cuerpo, destruyéndolos de esta manera. Siendo natural y congénita, la inmunidad innata posee la característica de prevalecer desde el nacimiento del ser humano y protegiéndolo de cualquier antígeno que se presente. (39)

Las células presentadoras de antígenos reconocidas por las células, se presentan como guías pasivas. Los receptores que reconocen los patrones en dichas células detectan los productos químicos tanto de bacterias, microbios, como de virus para posteriormente instruir a las células T a desempeñar distintas funciones. (40)

Los neutrófilos y macrófagos son células inmunes innatas que ejercen una función de suma importancia para la protección del huésped, incluyendo a los linfocitos T y a los productos solubles. (41)

Sin embargo, no se valida la especificidad de las defensas del sistema innato. Por lo tanto, la inmunidad contra el patógeno no será perdurable. (3)

15832554 36505433 39037263

b) Inmunología adaptativa:

La inmunología adaptativa se caracteriza por ser específica y perdurar más tiempo incluso que la inmunidad innata. Sin embargo es mucho más lenta que la innata. Dicha inmunidad adaptativa genera que el cuerpo pueda reconocer y recordar diversos antígenos y distinguir lo que es propio y lo que es extraño al cuerpo. Los linfocitos T desencadenan un papel específico, el de regular la respuesta inmune adquirida. Además, también miden la inmunidad celular por lo cual son dependientes del contacto célula a célula. (39)

Conjuntamente los linfocitos T y B contribuyen en la generación de anticuerpos específicamente de antígeno. Dichos linfocitos son responsables de la inmunidad humoral y celular. (41)

Sin embargo, los linfocitos B reaccionarán de manera inmediata si el cuerpo entra en contacto con el mismo patógeno por una segunda vez, debido a que el sistema inmunitario ya reconoce los anticuerpos que necesita y requiere generar. (40)

3.2 ANALISIS DE LOS ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

1.1.1 Nacionales

No se encontraron

1.1.2 Internacionales

- TITULO: ¿Es necesaria una vacuna contra *Candida albicans*?

PMID: 15832554

DOI: 10.1080/13693780500035979

- RESUMEN

El desarrollo de una vacuna útil contra *Candida* es una posibilidad clara a pesar del hecho de que las personas con una vida de sensibilización comensal no desarrollan inmunidad estéril al organismo. Una vacuna eficaz contra *Candida* sería invaluable para prevenir la candidiasis diseminada por vía hematológica, así como la enfermedad mucocutánea.

Esta revisión es un análisis de nuestro conocimiento actual de la interacción entre las formas comensales y patógenas de *Candida albicans* y los enfoques hacia la inmunoprevención activa y pasiva contra la candidiasis. *Candida albicans* V132 induce inmunidad entrenada y mejora las respuestas desencadenadas por la vacuna polibacteriana MV140 para infecciones del tracto genitourinario. (42)

- TITULO: *Candida albicans* V132 induce inmunidad entrenada y mejora las respuestas desencadenadas por la vacuna polibacteriana MV140 para infecciones del tracto genitourinario.

- URL:

PMID: 36505433

DOI: 10.3389/fimmu.2022.1066383

- RESUMEN

Introducción: Las infecciones del tracto urinario y la candidiasis vulvovaginales recurrentes, representan importantes problemas de salud en todo el mundo. Antibióticos y antifúngicos son ampliamente usados para dichas enfermedades infecciosas, que está vinculado con las resistencias microbianas y el efecto nocivo de la microbiota. Por lo tanto, es muy necesario el desarrollo de nuevos enfoques para las infecciones del tracto genitourinario (GUTI), como las vacunas basadas en inmunidad entrenada (TIbV). MV140 es una preparación polibacteriana inactivada por calor de células enteras sublingual con eficacia clínica demostrada para las infecciones respiratorias crónicas. La vacuna V132 inactivada por calor sublingual contra *Candida albicans* ha sido desarrollada para las infecciones respiratorias crónicas del tracto respiratorio superior. Anteriormente demostramos que la combinación de MV140 y V132 promueve potentes respuestas de células T Th1/Th17 y reguladoras contra antígenos contenidos en la formulación y antígenos no relacionados.

La contribución específica de cada preparación a estos efectos y los mecanismos moleculares subyacentes siguen sin comprenderse completamente. Métodos: Se aislaron PBMC y monocitos de donantes sanos y se estimularon in vitro con V132, MV140 o MV140/V132. Después de 6 días de reposo, las células se reestimularon con LPS y MV140. Se realizó un análisis de la producción de citocinas mediante ELISA, ensayos Seahorse para experimentos metabólicos funcionales y ensayos de inmunoprecipitación de cromatina. Se inmunizaron ratones BALB/c por vía intraperitoneal y sublingual con V132. Resultados: Descubrimos que V132 induce inmunidad entrenada en PBMC humanos y monocitos purificados, aumentando significativamente las respuestas desencadenadas por la estimulación posterior con MV140. Mecánicamente, V132 impulsa el reconectado metabólico hacia una mayor glucólisis y fosforilación oxidativa e induce una reprogramación epigenética que mejora la transcripción de los genes proinflamatorios IL6 y TNFA. Los esplenocitos y las células peritoneales de ratones inmunizados con V132 muestran respuestas aumentadas tras la estimulación in vitro con MV140. Sorprendentemente, los esplenocitos de ratones inmunizados con V132 por vía sublingual y tratados in vivo con MV140 muestran respuestas Th17 más fuertes que los ratones expuestos a excipientes tras la estimulación in vitro con MV140. Conclusión: En general, proporcionamos nuevos conocimientos mecánicos sobre cómo la inmunidad entrenada inducida por V132 mejora las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas desencadenadas por MV140, lo que podría abrir la puerta a nuevas intervenciones para las infecciones urinarias intestinales con importantes implicaciones clínicas. Palabras clave: Cándida Albicans V132; infecciones genitourinarias; reprogramación metabólica y epigenética; preparación polibacteriana MV140; inmunidad entrenada. (43)

- TITULO: El receptor tipo Toll 4 (TLR4) es el principal receptor de reconocimiento de patrones que desencadena el efecto protector de

un prototipo de vacuna basada en vesículas extracelulares de *Candida Albicans* en la candidiasis sistémica murina.

PMID: 39037263

DOI: 10.1128/msphere.00467-24}

- RESUMEN

La candidiasis sistémica sigue siendo un problema de salud pública importante en todo el mundo, con altas tasas de mortalidad a pesar de los fármacos antimicóticos disponibles.

Las cepas resistentes a los fármacos aumentan la urgencia de terapias alternativas. En este contexto, la vacunación ha resurgido como una importante estrategia basada en la inmunidad. Las vesículas extracelulares (VE), partículas de bicapa lipídica de tamaño nanométrico, transportan una variedad diversa de antígenos fúngicos nativos, incluidas proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y glicanos. Estudios previos de nuestro laboratorio demostraron que las VE de *Candida Albicans* desencadenaban la respuesta inmunitaria innata, activando las células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC) y actuando potencialmente como un puente entre la inmunidad innata y adaptativa.

La vacunación con VE de *C. Albicans* indujo la producción de anticuerpos específicos, moduló la producción de citocinas y proporcionó protección en ratones inmunodeprimidos infectados con un inóculo letal de *C. Albicans*. Para dilucidar los mecanismos subyacentes a la activación inmunitaria inducida por EV, nuestro estudio investigó los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) involucrados en la interacción EV-fagocito. Se compararon EV de cepas de *C. Albicans* de tipo salvaje y mutantes con manoproteínas truncadas para determinar su capacidad para estimular BMDC. Nuestros hallazgos revelaron que la decoración de EV con mananos O- y N-ligados y la presencia de β -1,3-glucanos y oligómeros de quitina pueden modular la activación de PRR específicos,

en particular el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y la dectina-1. Se encontró que el efecto protector de la vacunación con EV de tipo salvaje dependía de TLR4. Estos resultados sugieren que las EV fúngicas se pueden aprovechar en formulaciones de vacunas para activar selectivamente PRR en fagocitos, lo que ofrece vías potenciales para combatir o prevenir la candidiasis. **IMPORTANCIA:** La candidiasis sistémica es un grave problema de salud mundial con altas tasas de mortalidad y creciente resistencia a los medicamentos. La vacunación ofrece una solución prometedora. Un enfoque único implica el uso de pequeñas partículas recubiertas de lípidos llamadas vesículas extracelulares (VE), que transportan varios componentes fúngicos. Estudios anteriores encontraron que las VE de *Candida albicans* activan la respuesta inmunitaria y pueden cerrar la brecha entre la inmunidad innata y adaptativa. Para comprender esto mejor, investigamos cómo estas VE activan las células inmunitarias. Demostramos que componentes específicos en las superficies de las VE, como los mananos y los glucanos, interactúan con los receptores de las células inmunitarias, incluido el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y la dectina-1. Además, la vacunación con estas VE condujo a fuertes respuestas inmunitarias y protección total en ratones infectados con *Candida*. Este trabajo muestra cómo el aprovechamiento de las VE fúngicas podría conducir a vacunas efectivas contra la candidiasis. Palabras clave: *Candida albicans*; vesículas extracelulares; vacunas. (44)

4. HIPOTESIS

Dado que en la actualidad se tiene acceso a la tecnología pertinente para llevar a cabo estudios In Sílico:

4.1 Hipotesis nula: Es posible que el diseño de una vacuna multiepítopo contra la *Cándida Albicans*.

4.2 Hipotesis alterna: No es posible que el diseño de una vacuna multiepitopo
contra la *Candida albicans*.





CAPITULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES

1.1 Técnica

En este estudio se diseñará un prototipo de vacuna multiepítopo contra *Candida Albicans*. Para este cometido se procederá a utilizar herramientas computacionales donde se obtendrán los epítomos con alta capacidad antigénica además de estudiar su toxicidad y acoplamiento a la molécula MHC-2. Seguidamente los epítomos más antigénicos serán unidos por linkers y adheridos a una molécula coadyuvante para luego ser presentados por algoritmos a moléculas inmunes para el reconocimiento por células inmunes (45).

1.2 Instrumento

1.2.1 Instrumentos documentales:

Ficha de recolección de datos.

1.2.2 Instrumentos mecánicos:

PC Gamer

1.3 Materiales

- Software Pymol.
- Softwares libres de predicción.

2. CAMPO DE VERIFICACION

2.1 Ubicación espacial:

2.1.1 General: La investigación se realizará en Ciudad y departamento de Arequipa.

2.1.2 Especifica: La investigación se realizará en el laboratorio de química y proteínas de la UCSM F-401.

2.2 Ubicación temporal:

Esta investigación se llevará a cabo en el año 2025.

2.3 Unidades de estudio:

Epítomos.

3. PROCEDIMIENTO:

3.1 Herramienta básica de búsqueda de alineación local (BLAST)

Proteoma de los periodontopatogenos y sus respectivos factores de virulencia, serán estudiadas a nivel computacional el software DNASTAR Lasergene (Wisconsin, EE. UU.) Para proteínas similares. La alineación de la secuencia se realizó utilizando el servidor Clustal Omega con los parámetros predeterminados (46).

3.2 Predicción de epítomos de células B, linfocitos T citotóxicos (CTL) y linfocitos T auxiliares (HTL)

Los epítomos de células B se predijeron utilizando el servidor BepiPred y el servidor Elliprot para examinar la posición del epítomo en una estructura 3D. Los epítomos HTL se predijeron utilizando las herramientas de predicción de unión de MHC II (<http://tools.iedb.org/mhcii>). Las propiedades antigénicas de los epítomos se estudiaron utilizando el servidor Vaxijen 2.0 a un umbral de 0,4. La toxicidad de los péptidos se predijo desde el servidor ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>), y la alergenidad se predijo desde el servidor AllegernFP 1.0 (<http://ddg-pharmfac.net/AllergenFP/>). Todos estos análisis se tuvieron en cuenta para seleccionar los epítomos (47).

3.3 Análisis de proteínas hidrofóbicas y antigénicas

El análisis hidrofóbico y antigénico se realizó utilizando el algoritmo KyteDoolittle y Jameson-Wolf de proteína viral. Para determinar si el epítipo encontrado estaba ubicado en la superficie externa de la proteína donde ocurre la formación de antígeno-anticuerpo, se realizó una superposición de los epítopos predichos y los resultados del análisis hidrófobo y antigénico. Para este método se utilizó el programa DNASTAR Protean (Wisconsin, EE. UU.) (46).

3.4 Modelado de proteínas y acoplamiento molecular

El modelado tridimensional de los epítopos seleccionados se modeló con el servidor PEPFOLD 3. El acoplamiento molecular de los péptidos se realizó utilizando el servidor CABS-dock (<http://212.87.3.12/CABSdock/>) para el alelo HLA-DR52c de MHC 32 clase II (PBD: 3C5J). El servidor HawkRank se utilizó para obtener puntos (48).

3.5 Construcción in silico de la vacuna multiepítipo

El modelado tridimensional del multiepítipo se realizó utilizando el servidor en línea I-TASSER (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER/>), mientras que el Z-score se utilizó para verificar la calidad del Modelado de proteínas 3D para seleccionar el mejor modelo. Los epítopos en cuestión fueron unidos entre sí usando el link EAAAK y el conjunto fue unido al coadyuvante beta actina (GIINTLQKYYCRVRGGRCVLSCLPKKEEQIGKCSTRGRKCCRKK) (49).

3.6 Predicción del acoplamiento de la vacuna multiepítipo a receptores TLR2, TLR4 y B

Una vez diseñada la vacuna, esta será sometida a métodos predictivos de unión con receptores como TLR2 (PDB ID: 2Z7X), TLR4 (PDB ID: 4G8A) y receptor de células B (BCR) (PDB ID: 3KG5). Este paso se usará el servidor HAWKDOCK (50).

4. RECURSOS

4.1 Recursos económicos:

Propios de investigador.

4.2 Recursos humanos:

- Investigador: Nicole Alexandra Moran Delgado.
- Asesor: Dr. Gustavo Alberto Obando Pereda.

Recursos físicos:

Núcleo de inmunoinformática de la UCSM.

Recursos institucionales:

Laboratorio de química y proteínas de la UCSM F-401.

5. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS:

5.1 Preparación de las unidades de estudio

Al ser un experimento in silico, se usará el proteoma de Candida Albicans.

6. ESTRATEGIA PARA OBTENER RESULTADOS

6.1 Nivel de sistematización

Hojas de tabulación con los epítomos analizados.

6.2 Estudio de los datos

Se realizarán por medio de herramientas computacionales descritas en la metodología.



CAPITULO III: RESULTADOS

RESULTADOS:

Tabla 1.

Epítomos de anticuerpos y *Cándida Albicans*

PUBMED ref.	Protein	Epitope	Length
KAL1577015.1	alcohol dehydrogenase	MSEQIPKTQKAVV FDTNGGQLV	0 – 23
KAF6066528.1	GPI-anchored protein 13 domain protein	MIASASASAGASSEE	0-16
AAC96368.1	hyphal wall protein 1	MRLSTAQLIAIAYMLSIGA	0 - 21
KAF6070107.1	Putative GPI-anchored protein 7	GDAKEVTTIEGKTAKSWV	99 – 118
AAG09787.1	repressed by TUP1 protein 1	SAPETETET	392 – 402
KAF6071205.1	Triosephosphate isomerase	MARQFFVGGNFKANGTKQ	0 – 19
KAF6065147.1	Phosphoglycerate mutase	YWQDEIAGDL	161 – 172
CAA21953.1	cytochrome P450	DIYLERFCKYDGPR	171 – 186
KAL1578488.1	rna polymerase i subunit	MSSSIKVN SVTEK	0 – 14
KAL1577805.1	Orotidine 5'-phosphate decarboxylase	MTVN TKTY SERAET	0 – 15
KAL1577975.1	BMT7	MKLEMSSYLHKVP	0 – 14
ADM52296.1	agglutinin-like sequence protein 51	GETATVIVDV PYHTT	385 – 401
AAB80929.1	Proteinase	MKRQLGHEQDYDELISHVE	97 – 117
AAB62568.1	Galactokinase	MSVPTFDDL SFYSNDQELTKSR	0 – 23
AAK00627.1	RNA polymerase II subunit 7	LSLNLT LHPSFFGPQMDQYLR	6 – 28
KAL1581127.1	Lipase	IFHYPLHQYFTGPKRAFEK	289 – 309
KAL1581126.1	Iron transporter FTH1	ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ	145 – 166

Tabla 2.

Predicción de epítomos para MHC-2 con su respectiva antigenicidad, toxicidad y alergenicidad.

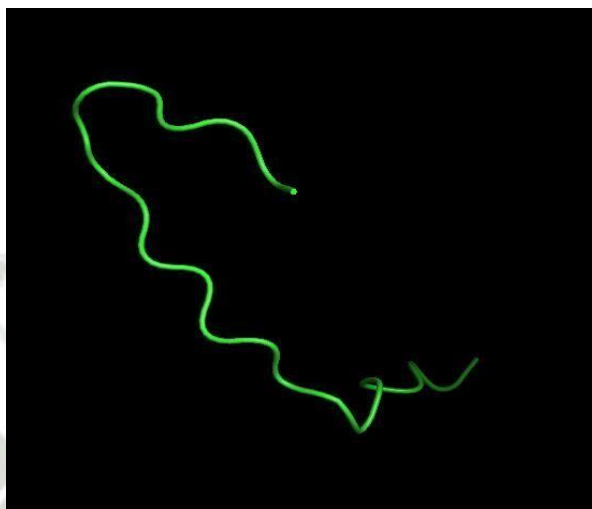
S/N	Core Peptido	Length	MHC-II allele	Score Percentiles	Antigenicity	Allergenicity	Toxicity
1	KAL1577015.1	22	0,0164	-41.46	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
2	KAF6066528.1	15	0,0012	-40.88	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
3	AAC96368.1	20	0,0088	-46.26	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
4	KAF6070107.1	18	0,1049	-35.81	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
5	AAG09787.1	9	0.0200	-13.44	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
6	KAF6071205.1	18	0,2533	-43.75	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
7	KAF6065147.1	10	0,1277	-19.07	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
8	CAA21953.1	14	0,0327	-31.71	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
9	KAL1578488.1	13	0,3960	-29.22	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
10	KAL1577805.1	14	0,0238	-48.3	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
11	KAL1577975.1	13	0,0238	-34.62	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
12	ADM52296.1	15	0.4746	-24.1	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
13	AAB80929.1	19	0.0031	-40.58	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
14	AAB62568.1	22	0,0230	-33.53	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
15	AAK00627.1	21	0,0794	-60.02	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
16	KAL1581127.1	19	0,0515	-61.18	Antigen	Not allergenic -	No-toxic
17	KAL1581126.1	20	0,0165	-35.8	Antigen	Not allergenic -	No-toxic

- El epítomo MSEQIPKTQKAVVFDNNGQLV posee un valor de -41.46 para el

- complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítipo MIASASASAGASSEE posee un valor de -40.88 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo MRLSTAQLIAIAYMLSIGA posee un valor de -46.26 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo GDAKEVTTIEGKTAKSWV posee un valor de -35.81 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo SAPETETET posee un valor de -13.44 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo MARQFFVGGNFKANGTKQ posee un valor de -43.75 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo YWQDEIAGDL posee un valor de -19.07 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo DIYLERFCKYDGPR posee un valor de -31.71 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo MSSIKVNSVTEK posee un valor de -29.22 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo MTVNTKTYSERAET posee un valor de -48.3 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
 - El epítipo MKLEMSSYLHKVP posee un valor de -34.62 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.

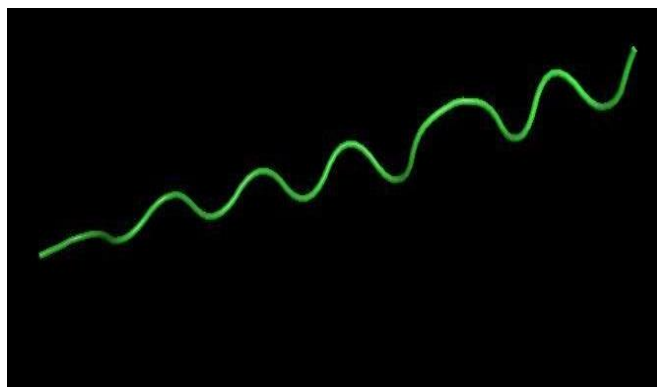
- El epítoto GETATVIVDVPYHTT posee un valor de -24.1 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítoto MKRQLGHEQDYDELISHVE posee un valor de -40.58 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítoto MSVPTFDDLSFYSDQELTKSR posee un valor de -33.53 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítoto LSLNLTLPSPFFGPQMDQYLR posee un valor de -60.02 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítoto IFHYPLHQYFTGPKRAFEK posee un valor de -61.18 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.
- El epítoto ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ posee un valor de -35.8 para el complejo de histocompatibilidad 2, resultando ser antigénico, no tóxico y alergénico.

Figura 1 Estructura 3D del epítipo *MSEQIPKTQKAVVFDTNGGQLV*



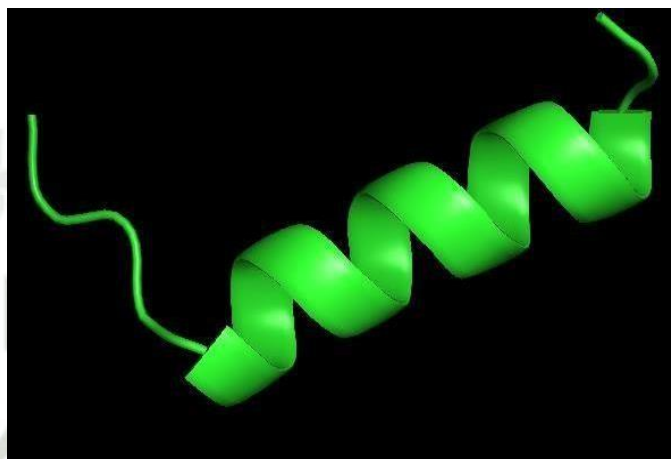
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 2 Estructura 3D del epítipo *MIASASASAGASSEE*



Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 3 Estructura 3D del epítipo *MRLSTAQLIAIAYMLSIGA*



Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas

Figura 4 Estructura 3D del epítipo *GDAKEVTTIEGKTAKSWV*

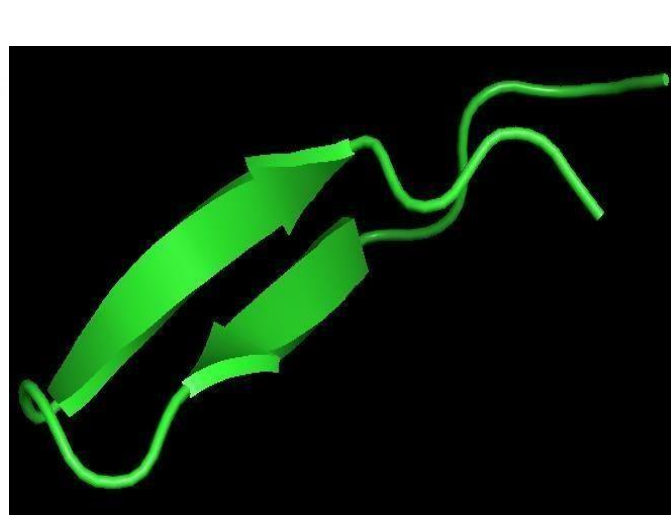
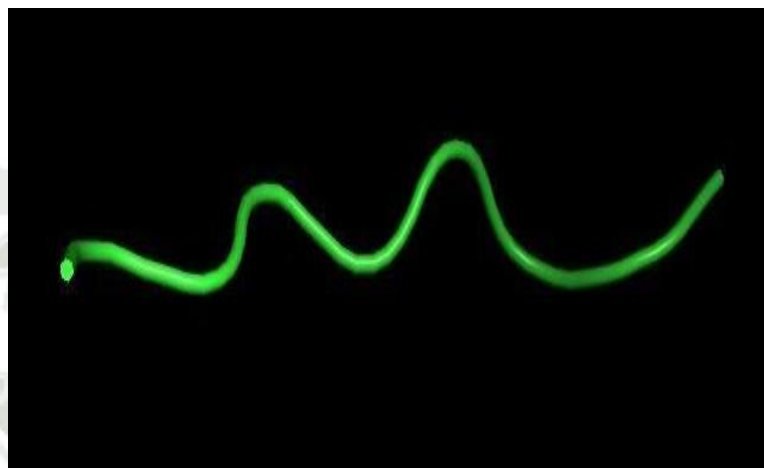
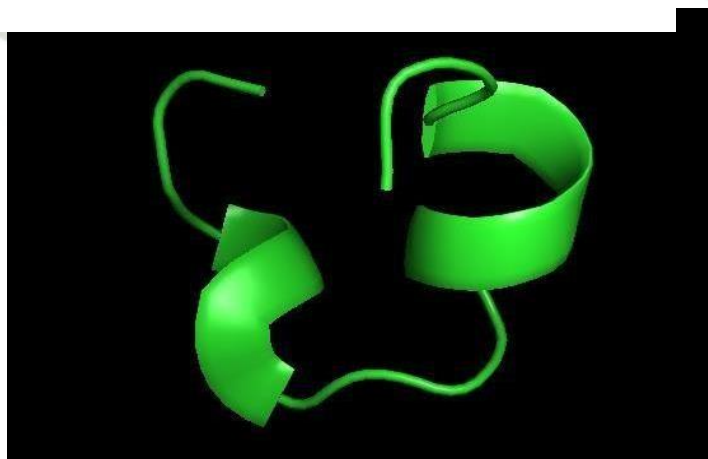


Figura 5 Estructura 3D del epítipo *SAPETETET*



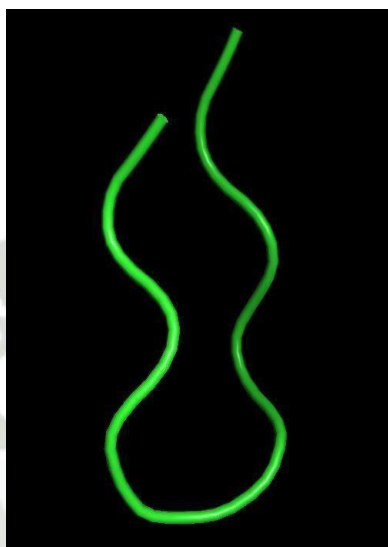
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 6 Estructura 3D del epítipo *MARQFFVGGNFKANGTKQ*



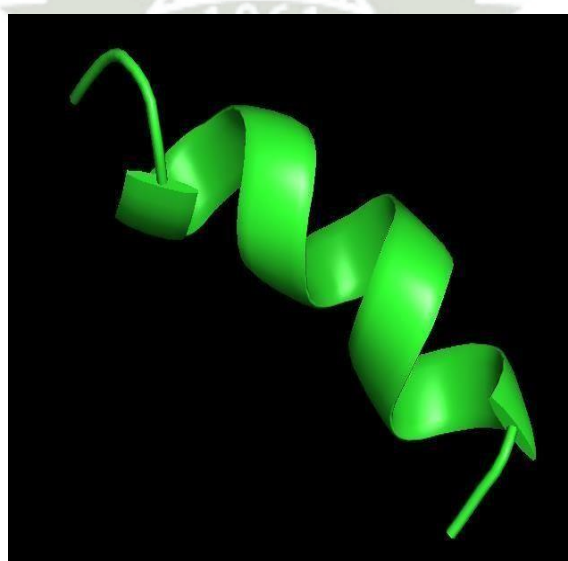
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 7 Estructura 3D del epítipo *YWQDEIAGDL*



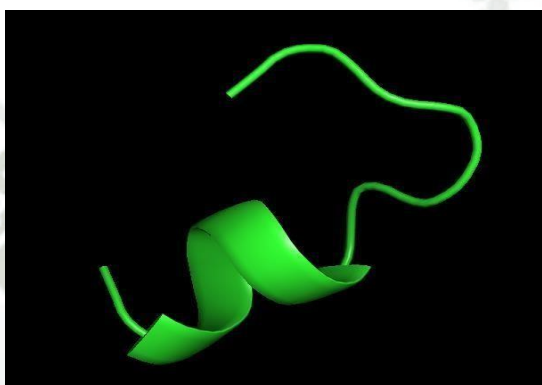
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 8 Estructura 3D del epítipo *DIYLERFCKYDGPR*



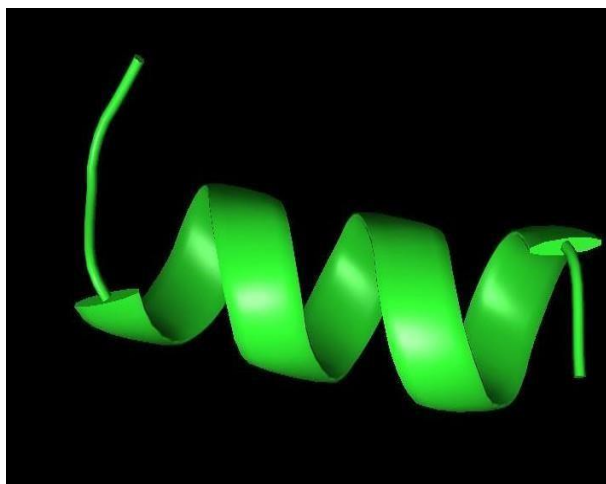
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 9 Estructura 3D del epítipo *MSSSIKVNSVTEK*



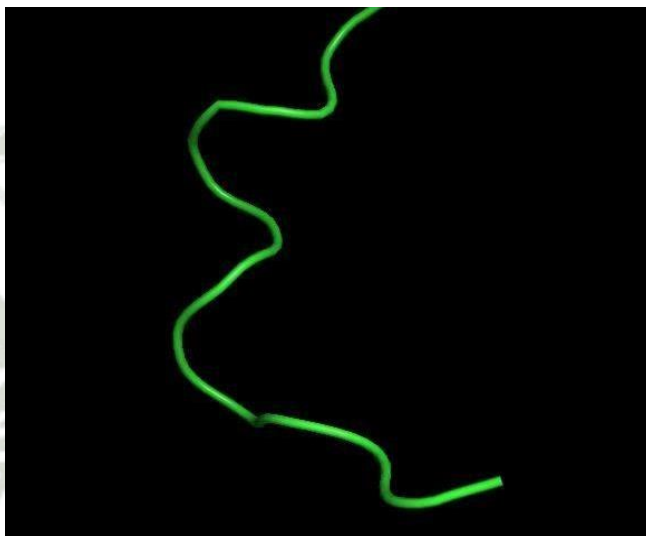
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 10 Estructura 3D del epítipo *MTVNTKTYSERAET*



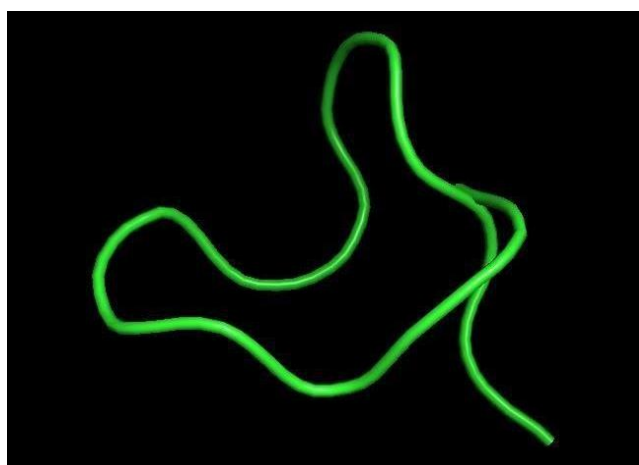
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 11 Estructura 3D del epítipo *MKLEMSSYLHKVP*



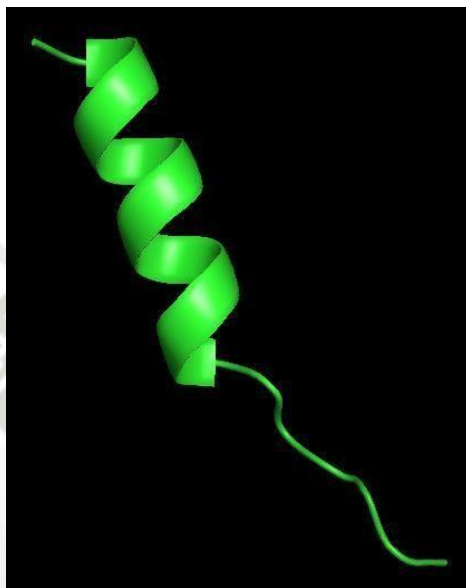
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 12 Estructura 3D del epítipo *GETATVIVDVPHYTT*



Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 13 Estructura 3D del epítipo *MKRQLGHEQDYDELISHVE*



Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

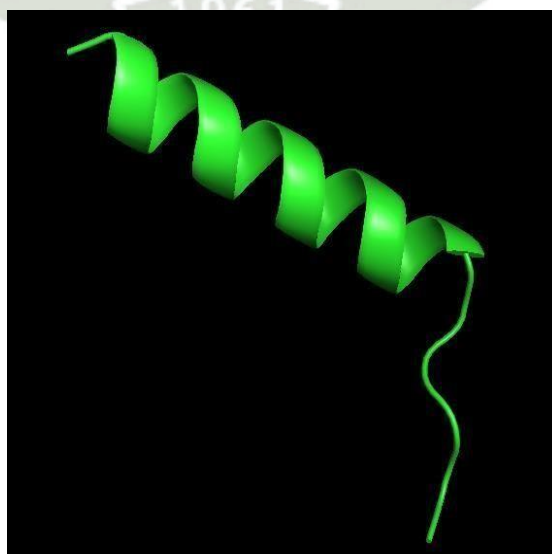
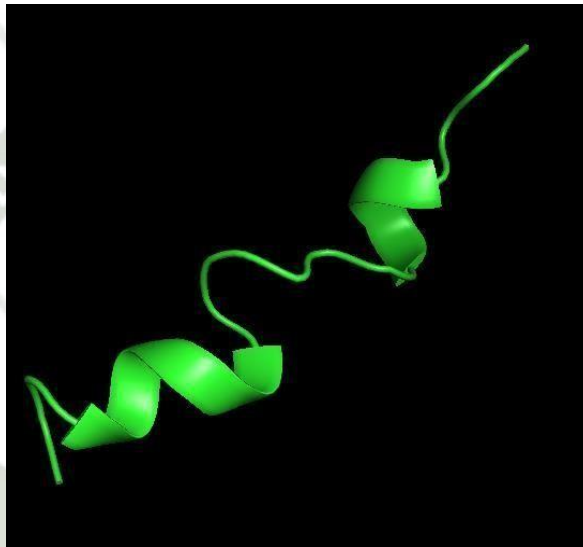


Figura 14 Estructura 3D del epítipo *MSVPTFDDLSFYNDQELTKSR*

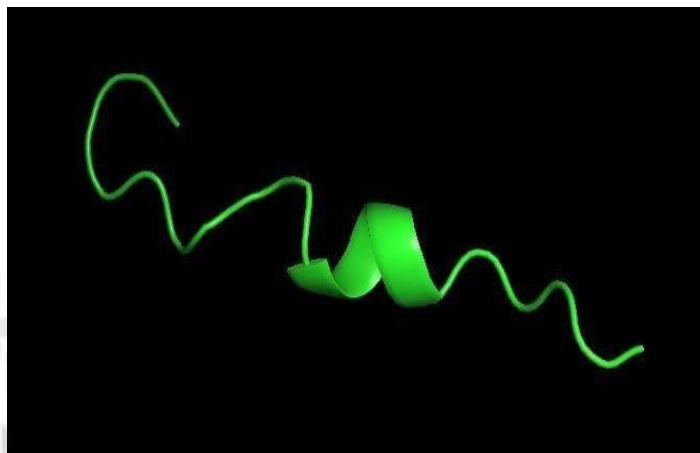
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 15 Estructura 3D del epítipo *LSLNLTLHPSFFGPQMDQYLR*



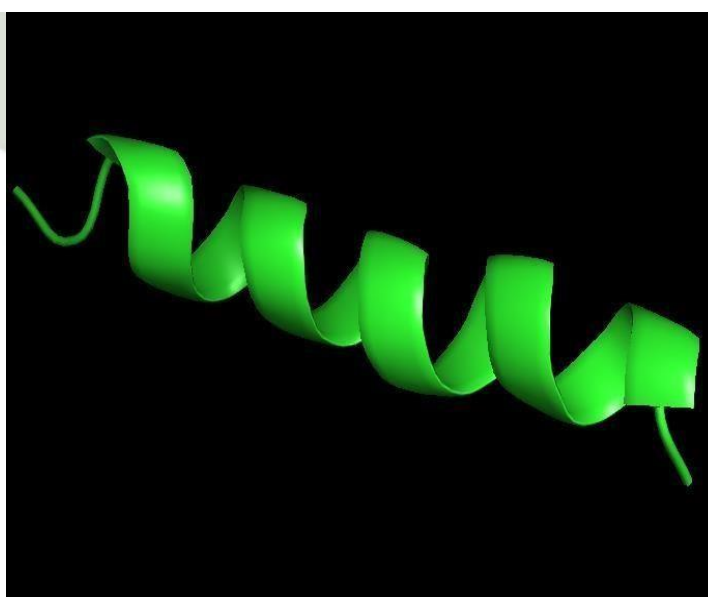
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 16 Estructura 3D del epítipo *IFHYPLHQYFTGPKRAFEK*



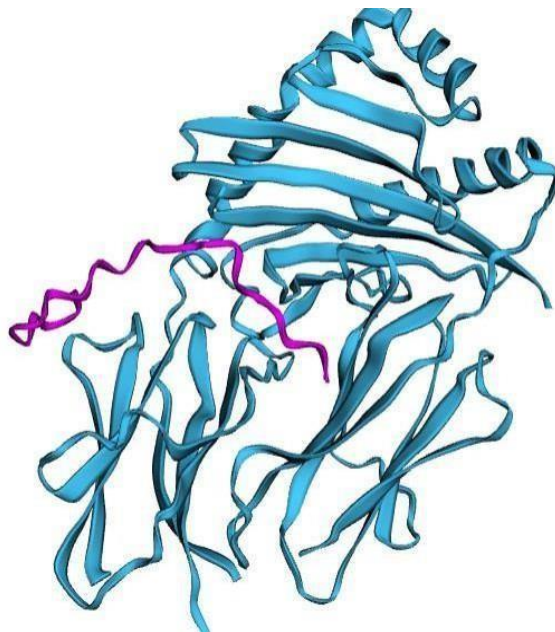
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 17 Estructura 3D del epítipo *ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ*



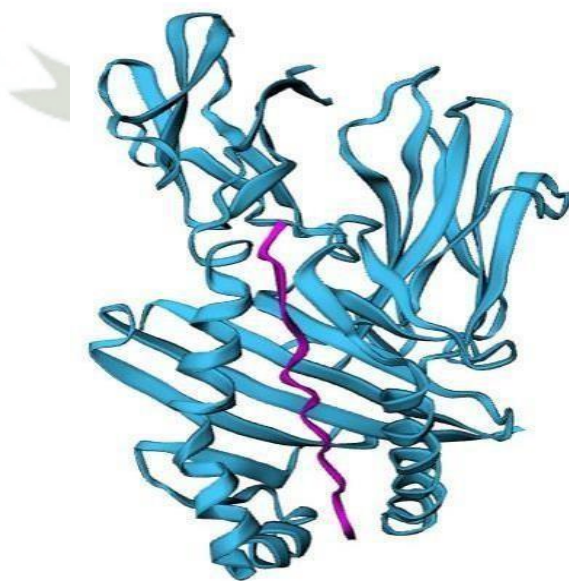
Estructura 3D diseñada en el programa Pymol, en el cual se denota su estructura de cadenas beta plegadas.

Figura 18 Doking del epítipo *MSEQIPKTQKAVVFDNNGQLV* con el MHC2



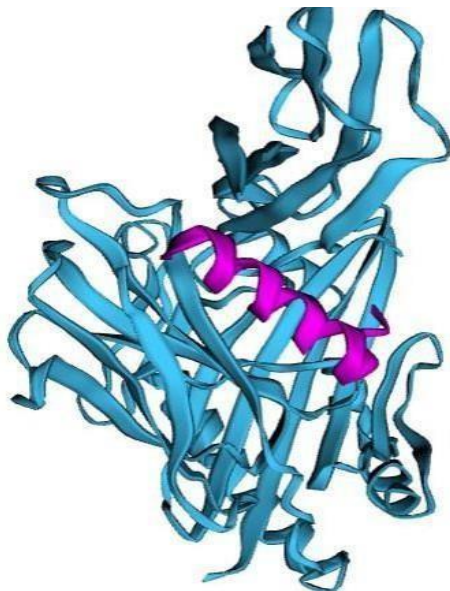
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 19 Doking del epítipo *MIASASASAGASSEE* con el MHC2.



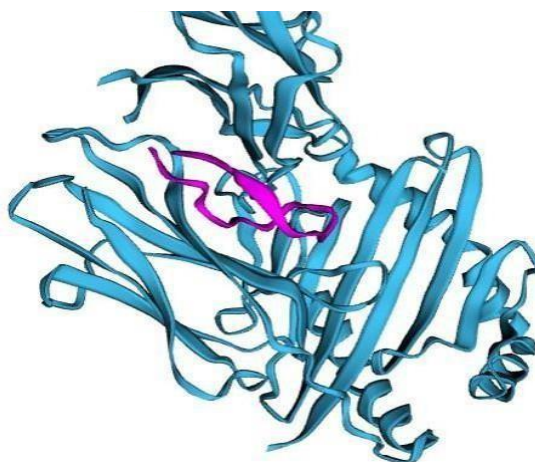
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 20 Doking del epítipo *MRLSTAQLIAIAYMLSIG*A con el MHC2.



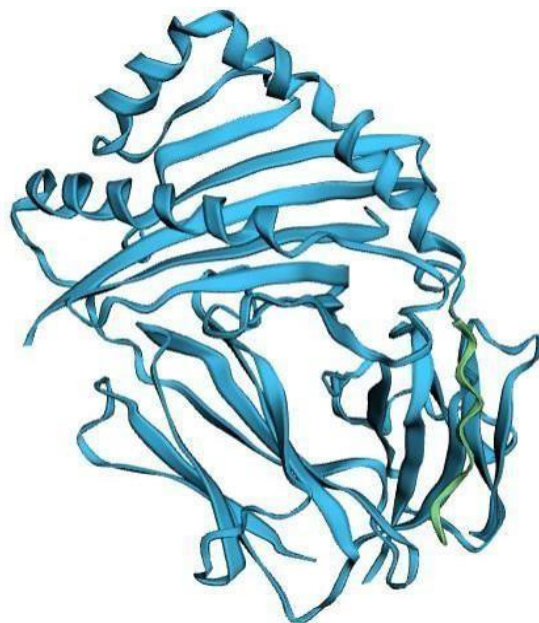
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 21 Doking del epítipo *GDAKEVTTIEGKTAKSWV* con el MHC2.



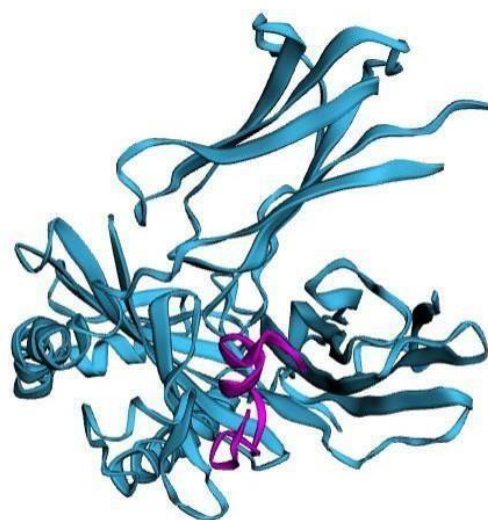
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 22 Doking del epítipo *SAPETETET* con el MHC2.



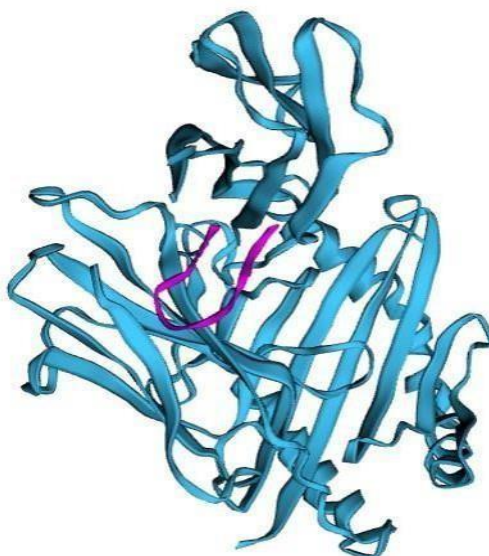
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 23 Doking del epítipo *MARQFFVGGNFKANGTKQ* con el MHC2.



Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 24 Doking del epítipo *YWQDEIAGDL* con el MHC2.



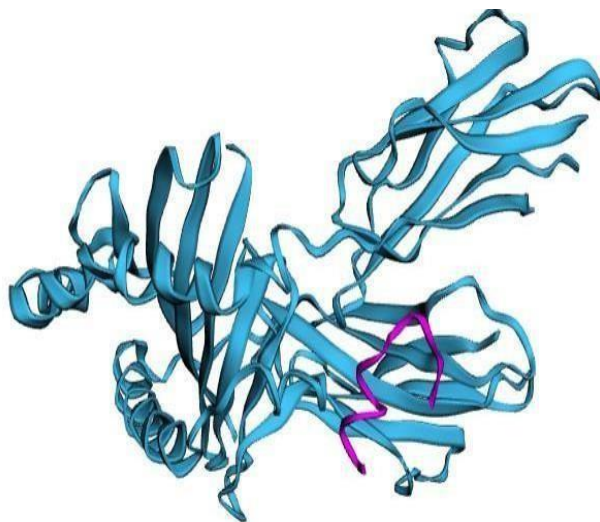
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 25 Doking del epítipo *DIYLERFCKYDGPR* con el MHC2.



Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 26 Doking del epítipo *MSSSIKVNSVTEK* con el MHC2.



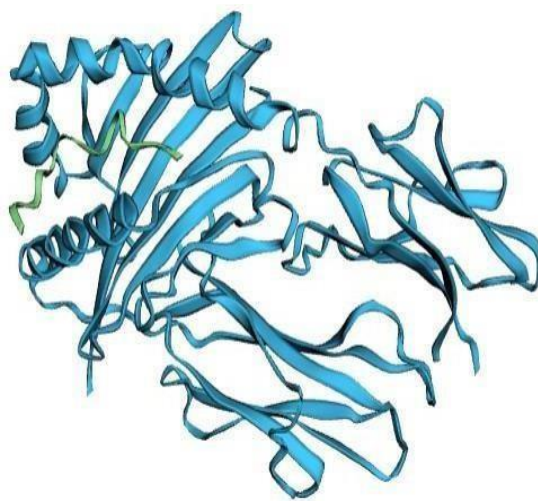
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 27 Doking del epítipo *MTVNTKTYSERAET* con el MHC2.



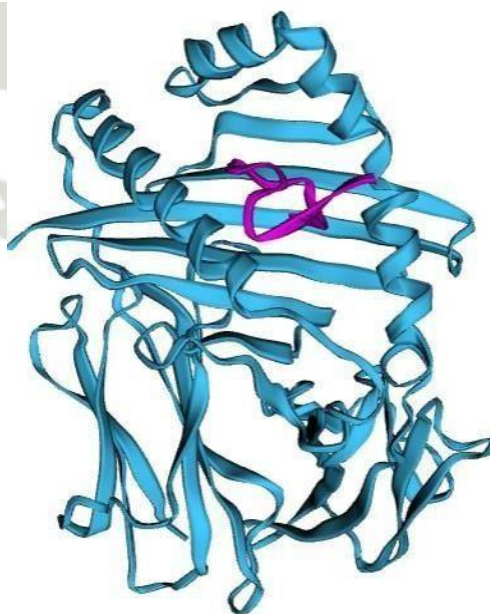
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 28 Doking del epítipo *MKLEMSSYLHKVP* con el MHC2.



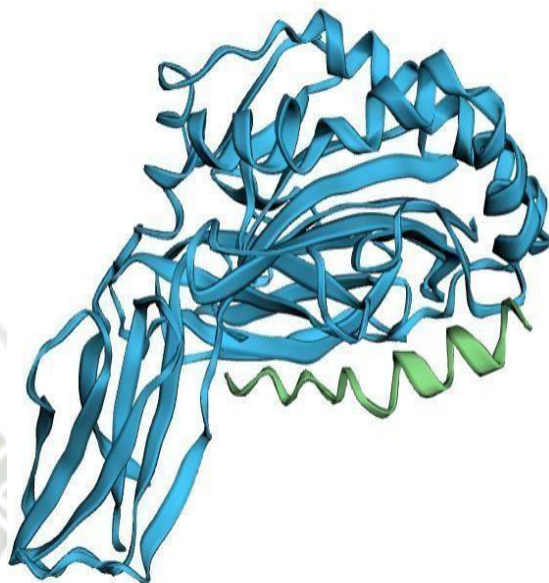
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 29 Doking del epítipo *GETATVIVDVPYHTT* con el MHC2.



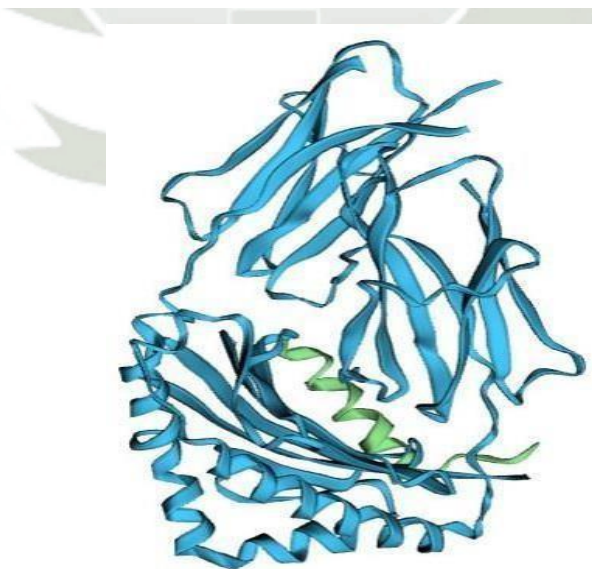
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 30 Doking del epítipo *MKRQLGHEQDYDELISHVE* con el MHC2.



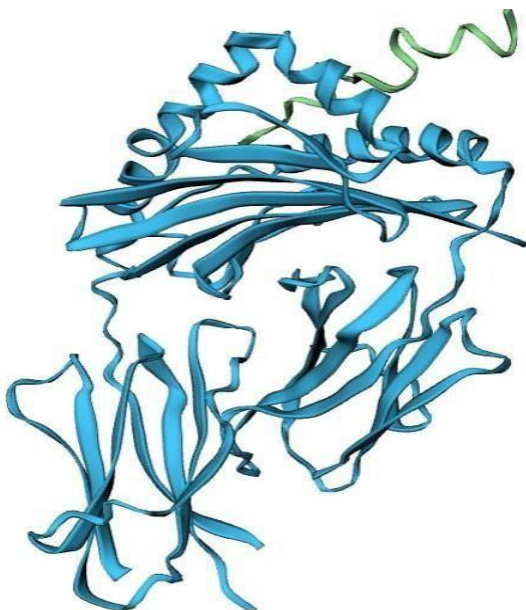
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 31 Doking del epítipo *MSVPTFDDLSFYSDQELTKSR* con el MHC2.



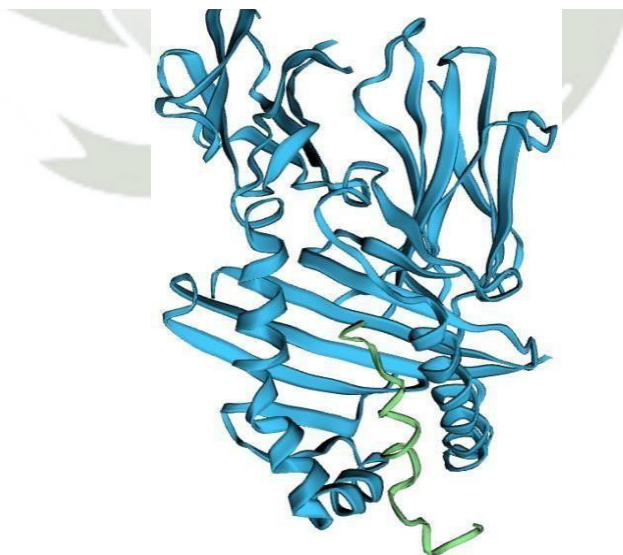
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 32 Doking del epítipo *LSLNLTLPSTFFGPQMDQYLR* con el MHC2.



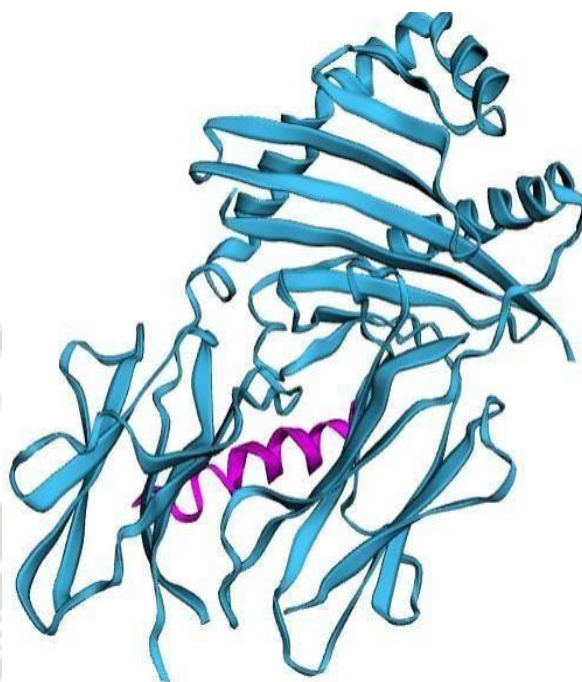
Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 33 Doking del epítipo *IFHYPLHQYFTGPKRAFEK* con el MHC2.



Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2.

Figura 34 Doking del epítipo *ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ* con el MHC2.



Epítipo en cuestión con una buena unión a la fenda del MHC2

Figura 35 Diseño 3D de la vacuna multiepitopo contra la Candida Albicans.



Diseño 3D de la vacuna candidata en base a la estructura correspondiente:

- **Molécula transportadora** o **transportador:**
GIINTLQKYYCRVRGGRCVLSCLPKKEEQIGKCSTRGRKCCRKK
- Linker: EAAAAK

GIINTLQKYYCRVRGGRCVLSCLPKKEEQIGKCSTRGRKCCRKKEAAAAKMSEIQPKTQKAVVFDNNGQLVE
AAAAKMIASASASAGASSEEEAAAAKMRLSTAQLIAIAYMLSIGAEAAAAKGAKEVTTIEGKTAKSWVEAAA
AKSAPETETETEAAAAKMARQFFVGGNFKANGTKQEAAAAKYWQDEIAGDLEAAAAKDIYLERFCKYDGP
AAAAKMSSSIKVNSVTEKEAAAAKMTVNTKYSERAETEAAAAKMKLEMSSYLHKVPEAAAAKGETATVIVDVP
YHTTEAAAAKMKRQLGHEQDYDELISHVEAAAAKMSVPTFDDLSFYSNDQELTKSEAAAAKLSLNLTLPSPFF
GPQMDQYLR EAAAAKIFHYPLHQYFTGPKRAFEEK EAAAAKILRVNKMQEKWKLKLGKILO

>seq_27439 429 bp

GIINTLQKYYCRVRGGRCVLSCLPKKEEQIGKCSTRGRKCCRKKEAAAAKMSEIQPKTQKA
VVFDNNGQLVEAAAAKMIASASASAGASSEEEAAAAKMRLSTAQLIAIAYMLSIGAEAA
AAKGAKEVTTIEGKTAKSWVEAAAAKSAPETETETEAAAAKMARQFFVGGNFKANGTKQ
EAAAAKYWQDEIAGDLEAAAAKDIYLERFCKYDGPAAAAKMSSSIKVNSVTEKEAAAAKM
TVNTKYSERAETEAAAAKMKLEMSSYLHKVPEAAAAKGETATVIVDVPYHTTEAAAAKMK

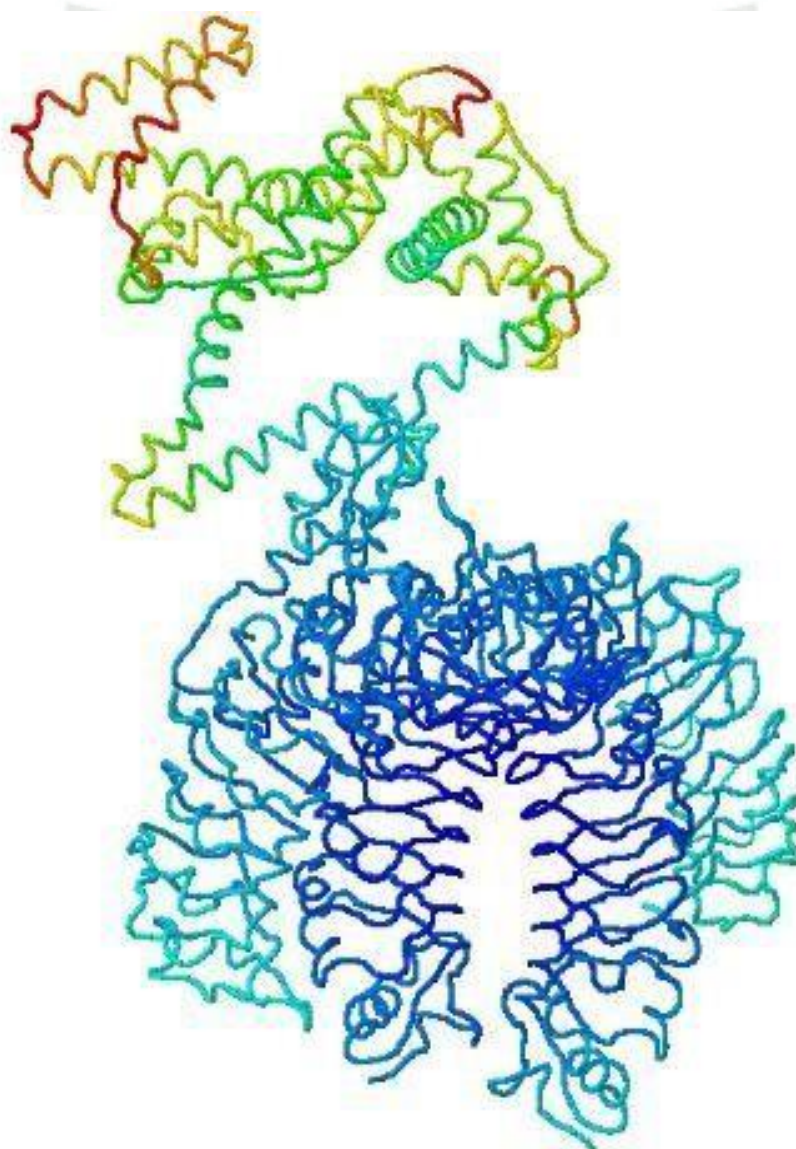
RQLGHEQDYDELISHVEEAAAAMSVPTFDDLSFYSDNQELTKSREAAAALSLNLTLPSPF
FGPQMDQYLREAAAAKIFHYPLHQYFTGPKRAFEKEAAAAILRVNKMQEKWKLKLGKILQ

Figura 36 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor BCR en el software “iMODS”



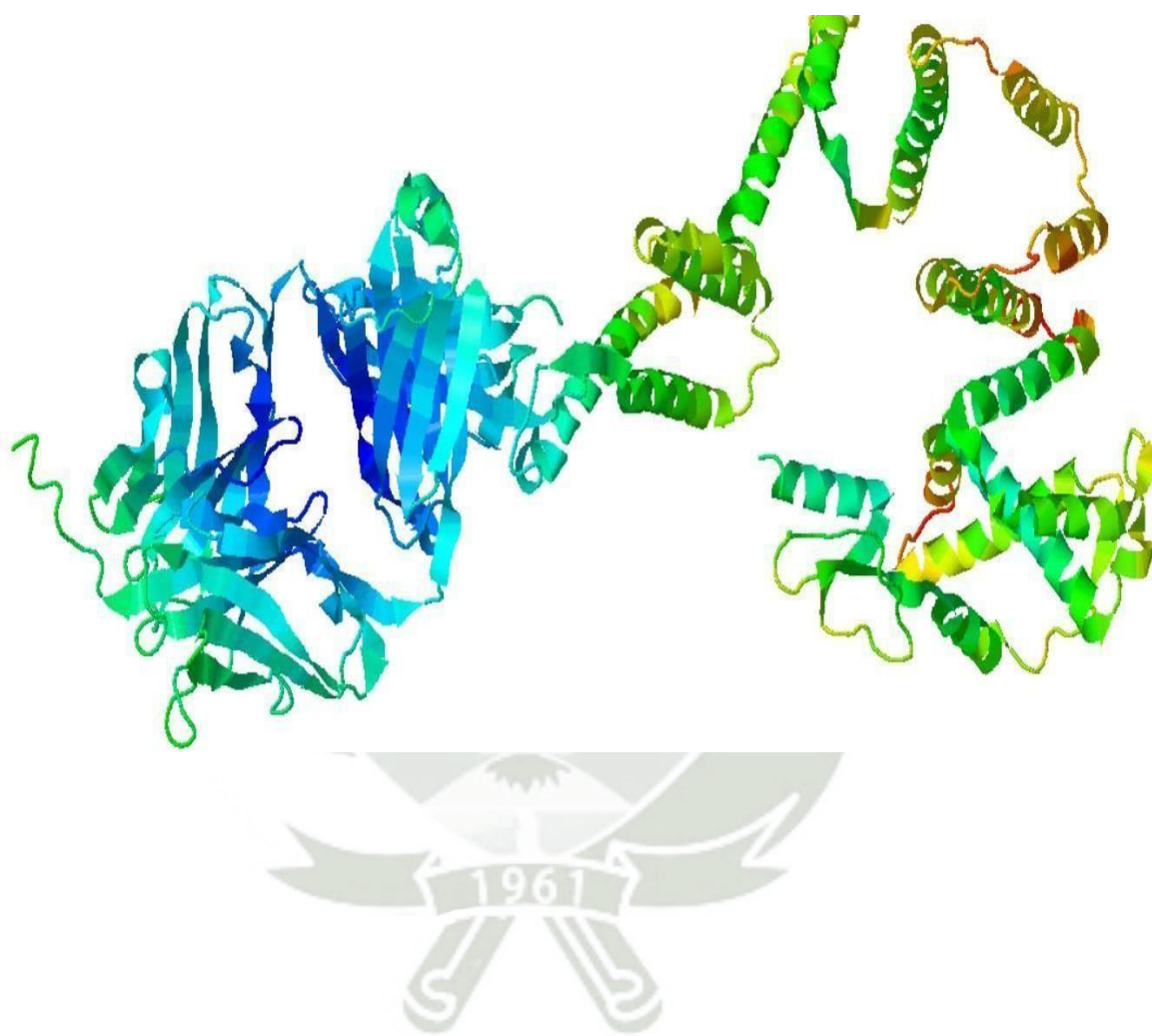
Candidato a vacuna multiepítipo siendo reconocida por el receptor BCR, y siendo como consecuente la activación del sistema inmune.

Figura 37 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor TLR2 en el software “iMODS”.



Candidato a vacuna multiepítipo siendo reconocida por el receptor TLR2, y siendo como consecuente la activación del sistema inmune.

Figura 38 Predicción de reconocimiento del candidato a vacuna con el receptor TLR4 en el software “iMODS”.



Candidato a vacuna multiépítipo siendo reconocida por el receptor TLR4, y siendo como consecuente la activación del sistema inmune.

DISCUSION

La caries dental es una enfermedad bucal causada por muchos factores, dichos factores desintegran los tejidos duros del diente a causa de los ácidos secretados que producen la desmineralización del esmalte, desencadenando de esta manera, en una futura destrucción de la dentina y finalmente llegar hasta la parte más interna del diente (el nervio). (9)

Esta enfermedad es causada por la placa bacteriana o también llamada biofilm bacteriano, éste se conforma por 2 elementos: la matriz y la comunidad bacteriana. (14)

Por otro lado, el *Cándida Albicans* es uno de los hongos patógenos más habituales capaces de ocasionar daños, generalmente en pacientes que presentan enfermedades oportunistas y desembocando en infecciones causadas por este hongo en distintas partes del cuerpo. La relación que existe entre la caries y el *Cándida Albicans* es grande principalmente en etapas primarias. (16)

La *Cándida Albicans* desarrolla un ácido que metaboliza a los carbohidratos resultando en la disminución del pH en relación al crecimiento de 7 a 4. El ácido que produce este hongo tiene una alta capacidad de poder disolver la hidroxiapatita, incluso más que la del *Streptococcus Mutans*. La importancia de desarrollar una vacuna altamente eficaz es necesaria, sin embargo, aún no existe una vacuna capaz de desarrollar totalmente inmunidad al organismo contra este hongo. Es por esta razón que la presente tesis se enfoca en diseñar un candidato de vacuna multiepítopo contra la *Cándida Albicans* por medio de pruebas in silico (herramientas computacionales). (20)

Es de suma importancia tener en cuenta que los epítomos forman parte de los antígenos cumpliendo la función de ser reconocidos por la región variable de los anticuerpos para luego tener una unión a este, generando de esta manera que la respuesta inmune sea activada. (20)

Para el diseño de la vacuna multiepítopo contra el *Cándida Albicans* se realizó una extenuante búsqueda bibliográfica en la base de datos “Pubmed”, esto con el fin de poder encontrar proteínas adheridas a la pared celular del *Cándida Albicans*.

Se procede a realizar la búsqueda de la estructura proteínica, la cual presenta una secuencia de aminoácidos constituyentes de dichas proteínas en la base de datos de “National Library of Medicine” (9).

En total se recopilaron 17 proteínas las cuales son:

- GPI-anchored protein 13 domain protein.
- Hyphal wall protein 1
- Putative GPI-anchored protein 7
- Repressed by TUP1 protein 1
- Triosephosphate isomerase
- Phosphoglycerate mutase
- Cytochrome P450
- RNA polymerase I subunit
- Orotidine 5'-phosphate decarboxylase
- BMT7
- Agglutinin-like sequence protein 51
- Proteinase - Galactokinase
- RNA polymerase II subunit 7
- Lipase
- Iron transporter FTH1

De dichas proteínas se obtuvieron los epítomos MSEQIPKTQKAVVFD TNGGQLV, MIASASASAGASSE, MRLSTAQLIAIAYMLSIGA, GDAKEVTTIEGKTAKSWV, SAPETETET, MARQFFVGGNFKANGTKQ, YWQDEIAGDL, DIYLERFCKYDGPR, MSSSIKVNSVTEK, MTVNTKTYSERAET, MKLEMSSYLHKVP, GETATVIVDVPYHTT, MKRQLGHEQDYDELISHVE, MSVPTFDDLSFYSDQELTKSR, LSLNLTLHPSFFGPQMDQYLR, IFHYPLHQYFTGPKRAFEK, ILRVNKMQEKWKLKLGKILQ, respectivamente. (41)

Los epítomos obtenidos se sometieron a evaluaciones de antigenicidad, alergenicidad y toxicidad; donde la antigenicidad nos muestra si la estructura tiene el potencial para ser un antígeno (provocando al cuerpo generar diversos anticuerpos), la alergenicidad indica la

imposibilidad de generar una reacción alérgica al ser humano y la toxicidad corresponde a que no exista ningún tipo de daño que se pueda producir en el organismo del ser vivo. (40)

Posteriormente se realiza el modelado de plegado utilizando el servidor “Alpha Fold Server”, el cual arrojó un modelo en formato CIF extraíble; dicho formato se sometió a un software para generar un modelo 3D de los epítomos en el Servidor Pymol, para después convertir el formato CIF a PDB. (37)

Una vez que obtenemos el modelo 3D del epítomo, se procede a realizar el acople de los 17 epítomos al MHC2. Es de suma importancia resaltar que el complejo mayor de histocompatibilidad en el ser humano es de 3 clases, donde las 2 primeras: MHC1 y MHC2 están conformados por proteínas adheridas a la membrana de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T helper correspondientemente. (5)

Seguidamente el modelo 3D del candidato a vacuna se ve conformada por la molécula transportadora, linker y epítomo. (24)

Por consiguiente, se realiza la predicción de reconocimiento del candidato a la vacuna contra la Cándida Albicans con los receptores BCR, TLR2 y TLR4 en el software denominado “iMODS”. De esta manera, el diseño de una vacuna multiepítomo con una capacidad antigénica alta es posible, dando una reacción denominada “respuesta inmunológica” a través de dichos receptores. (36)

Es necesario y fundamental recalcar que hay investigaciones previas a la presente, en las cuales ya se han desarrollado vacunas in silico para diversas enfermedades como la Malaria, el COVID-19 e incluso para el cáncer. (26)

Se realiza la vacuna in silico con la finalidad de poder predecir los antígenos que resulten ser más eficaces para así poder desencadenar una respuesta inmunitaria a través de los procedimientos y análisis ya mencionados anteriormente. (22)

En contexto, a pesar que las vacunas desarrolladas mediante pruebas in silico y que han sido comercializadas posteriormente de haber sido aprobadas, son limitadas; en la actualidad, se denota que las pruebas in silico contribuyen beneficiosamente al éxito de nuevas vacunas a desarrollarse en el futuro. (27)

CONCLUSIONES

A base de los estudios realizados y las pruebas in sílico, puede concluirse que:

- 1) Si es posible diseñar una vacuna multiepítipo sumamente antigénica contra el *Cándida Albicans* capaz de poder producir una respuesta inmunitaria por medio del reconocimiento de TLR2, TLR4 y BCR.
- 2) Si es posible determinar el número de aminoácidos que constituyen a las proteínas de la *Cándida Albicans* por medio de técnicas computacionales.
- 3) Si es posible establecer la proteína receptora para el acople molecular en una vacuna contra la *Cándida Albicans* por medio de una combinación de estudios inmunológicos y herramientas computacionales.

RECOMENDACIONES

- 1) Se recomienda ejecutar estudios in vivo en ratones C5BL6/UNI, esto con el fin de poder evidenciar la producción de anticuerpos una vez que ya se haya inoculado la vacuna contra el Cándida Albicans.
- 2) Se sugiere a los próximos tesisistas e investigadores profundizar el estudio del Cándida Albicans con relación a la Odontología.
- 3) Se recomienda a los próximos tesisistas e investigadores estudiar a profundidad el desarrollo de la caries de la Cándida Albicans.
- 4) Se recomienda a los próximos tesisistas e investigadores indagar a profundidad a cerca de las vacunas y pruebas in silico.



CAPITULO IV: REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Lu H, Shrivastava M, Whiteway M, Jiang Y. Candida albicans targets that potentially synergize with fluconazole. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(3):323-37.
2. da Silva Dantas A, Lee KK, Raziunaite I, Schaefer K, Wagener J, Yadav B, et al. Cell biology of Candida albicans-host interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2016;34:111-8.
3. Kaufmann SHE. Immunology's Coming of Age. *Front Immunol*. 2019;10:684.
4. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72.
5. Good RA. Immunology. *Hosp Pract*. 1976;11(10):21-7.
6. Canoui E, Launay O. [History and principles of vaccination]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(1):74-81.
7. Poulain D. Candida albicans, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(2):208-17.
8. Gulati M, Nobile CJ. Candida albicans biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016;18(5):310-21.
9. Katsipoulaki M, Stappers MHT, Malavia-Jones D, Brunke S, Hube B, Gow NAR. Candida albicans and Candida glabrata: global priority pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2024;88(2):e0002123.
10. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):25-32.
11. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):487-94.
12. Nobile CJ, Johnson AD. Candida albicans Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:71-92.
13. Wang Y. Looking into Candida albicans infection, host response, and antifungal strategies. *Virulence*. 2015;6(4):307-8.
14. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. Candida albicans - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. *Microb Pathog*. 2018;117:128-38.
15. McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of Candida albicans. *Infect Genet Evol*. 2014;21:166-78.

16. Ruhnke M. Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida albicans* yeasts. *Curr Drug Targets*. 2006;7(4):495-504.
17. Fallahi S, Babaei M, Rostami A, Mirahmadi H, Arab-Mazar Z, Sepahvand A. Diagnosis of *Candida albicans*: conventional diagnostic methods compared to the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. *Arch Microbiol*. 2020;202(2):275-82.
18. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021;121(6):3390-411.
19. Nile C, Falleni M, Cirasola D, Alghamdi A, Anderson OF, Delaney C, et al. Repurposing Pilocarpine Hydrochloride for Treatment of *Candida albicans* Infections. *mSphere*. 2019;4(1).
20. Hauser M, Hess J, Belohradsky BH. Treatment of *Candida albicans* endocarditis: case report and a review. *Infection*. 2003;31(2):125-7.
21. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Moraes SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*. 2021;131(1):11-22.
22. Xiao J, Huang X, Alkhers N, Alzamil H, Alzoubi S, Wu TT, et al. *Candida albicans* and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res*. 2018;52(1-2):102-12.
23. Lyu XH, Wang K, Zhang LL. [Research progress of the relationship between *Candida albicans* and dental caries]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021;56(5):491-6.
24. Duangthip D, D D. Early childhood caries and *candida albicans*. *Evid Based Dent*. 2018;19(4):100-1.
25. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2018;48(2):231-41.
26. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 2016;34(52):6700-6.
27. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12283-7.
28. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med*. 2005;11(4 Suppl):S5-11.
29. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol*. 2015;10(5):791-808.

30. Halloran ME. Overview of vaccine field studies: types of effects and designs. *J Biopharm Stat.* 2006;16(4):415-27.
31. Sun B, Yu S, Zhao D, Guo S, Wang X, Zhao K. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine.* 2018;36(35):5226-34.
32. Chea EE, Rinas A, Espino JA, Jones LM. Characterizing Cellular Proteins with In-cell Fast Photochemical Oxidation of Proteins. *J Vis Exp.* 2020(157).
33. Laroche T, Martin SG, Tsai-Pflugfelder M, Gasser SM. The dynamics of yeast telomeres and silencing proteins through the cell cycle. *J Struct Biol.* 2000;129(2-3):159-74.
34. Karkowska-Kuleta J, Smolarz M, Seweryn-Ozog K, Satala D, Zawrotniak M, Wronowska E, et al. Proteinous Components of Neutrophil Extracellular Traps Are Arrested by the Cell Wall Proteins of *Candida albicans* during Fungal Infection, and Can Be Used in the Host Invasion. *Cells.* 2021;10(10).
35. Lau AM, Jia R, Bradshaw RT, Politis A. Structural predictions of the functions of membrane proteins from HDX-MS. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(3):971-9.
36. Griac P. Sec14 related proteins in yeast. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771(6):737-45.
37. Kabelitz D, Letarte M, Gray CM. Immunology Education Without Borders. *Front Immunol.* 2019;10:2012.
38. Sacristan C. Moving Pieces in Molecular Immunology. *Trends Immunol.* 2020;41(7):547-8.
39. Medzhitov R, Iwasaki A. Exploring new perspectives in immunology. *Cell.* 2024;187(9):2079-94.
40. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, Bordron A, Brooks WH, Cesbron JY, et al. The Innate Part of the Adaptive Immune System. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(2):151-4.
41. Carpenter S, O'Neill LAJ. From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell.* 2024;187(9):2030-51.
42. Mochon AB, Cutler JE. Is a vaccine needed against *Candida albicans*? *Med Mycol.* 2005;43(2):97-115.
43. Martin-Cruz L, Angelina A, Baydemir I, Bulut O, Subiza JL, Netea MG, et al. *Candida albicans* V132 induces trained immunity and enhances the responses triggered by the

- polybacterial vaccine MV140 for genitourinary tract infections. *Front Immunol.* 2022;13:1066383.
44. Honorato L, Bonilla JJA, Valdez AF, Frases S, Araujo G, Sabino A, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) is the major pattern recognition receptor triggering the protective effect of a *Candida albicans* extracellular vesicle-based vaccine prototype in murine systemic candidiasis. *mSphere.* 2024;9(8):e0046724.
 45. Piplani S, Winkler D, Honda-Okubo Y, Khanna V, Petrovsky N. In Silico Structure-Based Vaccine Design. *Methods Mol Biol.* 2023;2673:371-99.
 46. Clewley JP. Macintosh sequence analysis software. DNASTar's LaserGene. *Mol Biotechnol.* 1995;3(3):221-4.
 47. Rathore AS, Choudhury S, Arora A, Tijare P, Raghava GPS. ToxinPred 3.0: An improved method for predicting the toxicity of peptides. *Comput Biol Med.* 2024;179:108926.
 48. Joshi A, Ray NM, Singh J, Upadhyay AK, Kaushik V. T-cell epitope-based vaccine designing against Orthohantavirus: a causative agent of deadly cardio-pulmonary disease. *Netw Model Anal Health Inform Bioinform.* 2022;11(1):2.
 49. Zhou X, Zheng W, Li Y, Pearce R, Zhang C, Bell EW, et al. I-TASSER-MTD: a deep-learning-based platform for multi-domain protein structure and function prediction. *Nat Protoc.* 2022;17(10):2326-53.
 50. Aghamiri SH, Komlakh K, Ghaffari M. The crosstalk among TLR2, TLR4 and pathogenic pathways; a treasure trove for treatment of diabetic neuropathy. *Inflammopharmacology.* 2022;30(1):51-60.