

# Cuando los hongos atacan

*When fungi attack*

Si las defensas del organismo bajan, el hongo *Histoplasma capsulatum* ataca. Por eso, se busca un tratamiento más efectivo para la histoplasmosis.

*If the defenses of the organism decrease, the Histoplasma capsulatum fungus attacks. This is why, there is a search for a more effective treatment for histoplasmosis.*



Por / By:  
Carolina Campuzano Baena  
carolina.campuzano@upb.edu.co

Fotos / Photos:  
Natalia Botero  
Carolina Delgado Mesa

**L**ula tenía ocho años cuando su papá le regaló a su hermano, que quería ser médico, un microscopio. Una prima le dijo que, a través de este artefacto, se podrían ver muchos microorganismos si ponía el agua sucia de un florero bajo su lente. Ella lo hizo y ahí encontró un maravilloso mundo que la desconcertó. Desde ese día la pregunta de Lula, que ahora es una bacterióloga con un Ph.D. en Ciencias con énfasis en Inmunología —y cuyo nombre completo es Luz Elena Cano Restrepo—, es: “¿Cómo un organismo tan pequeño, que no es inteligente, puede matar a un ser humano que sí lo es?”.

*Lula was eight years old when her father gave her brother, who wanted to be a doctor, a microscope. A cousin told her, that through it, she could see many microorganisms if she saw the dirty water from a flower vase. She did it and found a wonderful world that intrigued her. Since that day, Lula's question, who nowadays is a bacteriologist with a PhD in Science with Emphasis on Immunology, Luz Elena Cano Restrepo, is: "How such a small organism that lacks intelligence, can kill a human being who is intelligent?"*

Por eso, esta doctora, que dirige el grupo de investigación Micología Médica y Experimental, hoy se dedica a estudiar los hongos, y junto con otros investigadores de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), y de las universidades Pontificia Bolivariana, de Antioquia, de Medellín y de Concepción, esta última ubicada en Chile, desarrollan el proyecto *Agentes antimicrobianos encapsulados en nanopartículas funcionalizadas con nanobodies: una solución terapéutica para infecciones intracelulares*, con el objetivo de hallar una solución terapéutica para infecciones intracelulares, como es el caso de la histoplasmosis.

*Histoplasma capsulatum* es un hongo que se encuentra en ciertos lugares de la naturaleza y con el que las personas pueden infectarse al respirar sus "esporas" (microconidias, consideradas como las partículas infectantes); sin embargo, el hecho de que alguien esté infectado, no significa que inmediatamente se contagie. La enfermedad se activa principalmente en aquellos individuos a quienes se les bajan las defensas, es decir, los pacientes inmunosuprimidos, como aquellos que tienen afecciones tales como VIH o que han tenido un trasplante de algún órgano o tratamientos para el cáncer; esta población es muy propensa a desarrollar la enfermedad (histoplasmosis).

*This is why, this PhD who directs the Medical and Experimental Mycology research group, today, is dedicated to the study of fungi, and together with other researchers of Corporación para Investigaciones Biológicas – CIB, and from Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia, Universidad de Medellín, and Universidad de Concepción, this last one located in Chile, develop the project: Microbial agents encapsulated in nanoparticles functionalized with Nano-bodies, a therapeutic solution for intracellular infections, with the objective of finding a solution such as the case of histoplasmosis.*

*Histoplasma capsulatum is a fungus found in certain places of nature, and people can get infected with it by breathing its "spores" (microconidia, considered as the infecting particles); nevertheless, the fact that someone is infected, does not mean that he is immediately ill. The disease is activated mainly in those individuals with a low defense system, this is, immunosuppressed patients such as those with conditions such as HIV or who have had a transplant of any organ or cancer treatment, are very prone to develop the disease (histoplasmosis).*



---

**Aquellos individuos que manipulen tierra, trabajen en galpones o visiten lugares donde haya acumulación de excrementos de aves o murciélagos son los que tienen mayores probabilidades de adquirir esta infección.**

***Those individuals that manipulate soil, work in chicken houses or visit places where there is accumulation of bird or bat feces, are the ones with the most possibility of acquiring this infection.***

---



# Nano-portadores de buenas noticias

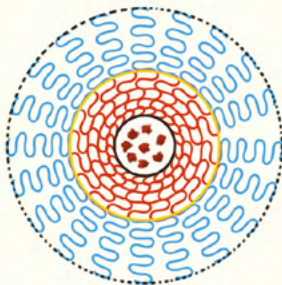
En algunas enfermedades donde los medicamentos tradicionales no son efectivos, se utilizan nanopartículas que funcionan como pequeños vehículos que cargan el fármaco y lo dirigen especialmente a la parte afectada. Veamos cómo funcionan:

## 1 Ensamblaje

Formación de la nanopartícula, y encapsulación del fármaco.

### Nanopartícula:

Partícula ensamblada con diferentes materiales, cuyo tamaño puede ser 1.000 veces menor que un cabello humano.



### Características nanopartícula

Cargar una cantidad adecuada del fármaco.

Tamaño óptimo (50 – 200 nanómetros) para: atravesar barreras, no ser detectado, no bioacumularse.

Ser biocompatible y biodegradable.

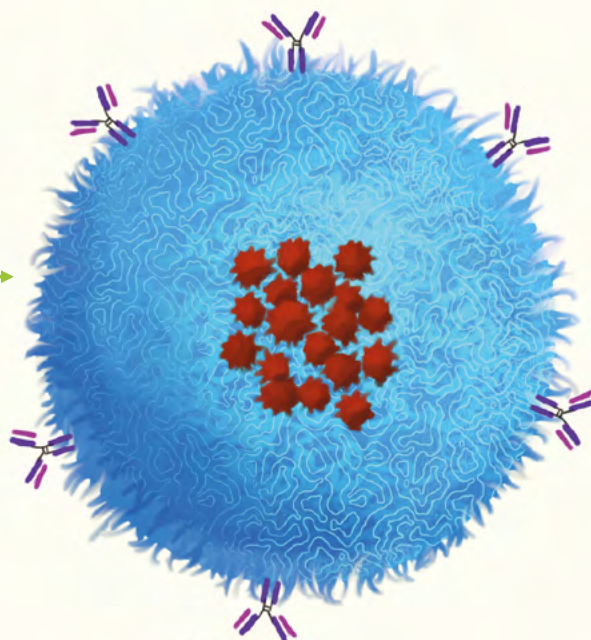
No ser tóxica.

## 2 Funcionalización

Formación del nanobioconjugado = nanopartícula + ligando (anticuerpos, *nanobodies* o polisacáridos) que permite dirigirlo a blancos moleculares específicos.



Ligando (Molécula de reconocimiento)



## 3 Pruebas

Evalúan la efectividad, eficiencia, especificidad y toxicidad del nanobioconjugado



**in vitro**

En cultivos celulares

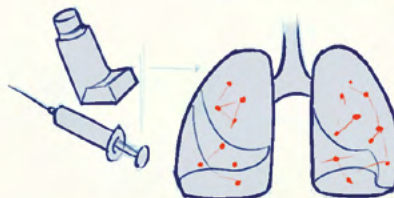


**in vivo**

En modelo animal

### Meta

Nanoencapsular un fármaco, que administrado vía inhalatoria o intravenosa se dirija hacia una infección pulmonar como la histoplasmosis, mejorando la eficacia y eficiencia de la terapia.



Fuente:

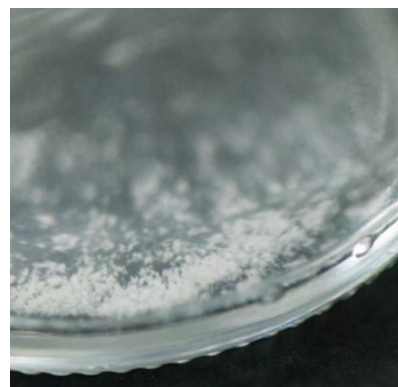
G.I. Micología Médica y Experimental - Max Planck Tandem Group in Nanobioengineering

Ahora bien, el problema no es la ausencia de tratamientos; de hecho, existen antimicóticos que son fungicidas (que matan el hongo) y otros fungistáticos (que impiden que el hongo se multiplique), pero estos medicamentos pueden producir hepatotoxicidad, lo que significa que, como los fármacos se metabolizan en el hígado, estos pueden afectarlo en gran medida. Sin embargo, si estos tratamientos no se suministran oportunamente, la enfermedad puede causar la muerte del paciente.

De ahí la importancia de este proyecto, que propone la posibilidad de que el tratamiento sea menos tóxico, costoso y largo, porque el equipo de investigadores que participan en él están experimentando para encontrar la manera de encapsular la molécula que combate la enfermedad y ponerle *nanobodies* (o anticuerpos derivados de los camélidos); es decir, funcionalizarla, de modo que se adhiera directamente a las células del cuerpo que tienen el hongo en su interior. Así, se estaría haciendo un tratamiento dirigido, que se concentre en atacar no a todo el cuerpo sino solo donde está el hongo.

El proyecto será una base para resolver los problemas que se tienen actualmente con los tratamientos para las enfermedades infecciosas intracelulares, con lo que se espera reducir la dosis y el tiempo de tratamiento de los pacientes y, como consecuencia, disminuir los efectos secundarios, la toxicidad y prevenir la resistencia de los microorganismos a estos agentes terapéuticos.

Además, en palabras de la bioingeniera Viviana Vásquez Fonseca, con este proyecto se "tendrán grandes avances en lo atinente a la encapsulación de fármacos y a su vectorización al sitio de acción".



Nanopartículas poliméricas con el fármaco encapsulado.

**Los síntomas de la histoplasmosis aparecen como un cuadro gripal muy fuerte. Si este no desaparece de manera oportuna y hay factores de riesgo, es importante consultar al médico para descartar la enfermedad.**

**The symptoms of Histoplasmosis appear as a strong flue symptom. If it does not disappear in a timely manner and there are risk factors, it is important to visit the doctor to discard the disease.**

*Now, the problem is not the absence of treatments; in fact, there are anti-mycosis that are fungicides (that kill the fungus) and other are fungi-static (that impede the fungus from multiplying itself), but these medications can produce liver toxicity, meaning that, since the pharmaceuticals are metabolized in the liver, these may affect the organ. Nevertheless, if these treatments are not administered on time, the disease can cause the patient's death.*

*This is the importance of this project that proposes the possibility for a less toxic treatment, at a lower cost, and with a shorter time, because the research teams that are participating, are experimenting to find the way to encapsulate the molecule that battles the disease, and to give it Nano-bodies (or antibodies derived from camelids), this is, to functionalize it, in order for it to adhere directly to the body cells that have the fungus inside. This way, there will be a directed treatment, focused on attacking where the fungus is located, and not the whole body.*

*The project will be a base to solve the current problems with treatments for intracellular infectious diseases, with which it is expected to reduce the doses and the time of treatment for patients, and in consequence to reduce the side effects, toxicity, and to prevent the appearance of resistance by the microorganisms to these therapeutic agents.*

*Besides, in words of bioengineer Viviana Vásquez Fonseca, with this project "there will be great advancements in topics of pharmaceuticals encapsulation, and their vectorization to the place of action".*



Y no solo eso, el impacto también se ve en Viviana, una de las jóvenes investigadoras de Minciencias quien hace parte del equipo de esta propuesta y que, a la par que fortalece sus habilidades investigativas, está conociendo de primera mano esos avances en nanotecnología y en técnicas de biología celular, aportes fundamentales en su formación como profesional.

### Una mirada microscópica

Así, desde el grupo de investigación Micología Médica y Experimental, se busca realizar pruebas *in vitro*, a través de cultivos celulares de macrófagos (tipología de glóbulos blancos); y pruebas *in vivo* en ratones, a los cuales se les infectaría por vía inhalatoria con el hongo y, en diferentes periodos, se evaluaría cómo funciona en ellos la nueva formulación del tratamiento. Por eso, ya tienen los modelos estandarizados para ver en los cultivos celulares los índices de fagocitosis y fagocítico, lo que indica que la cantidad de células, y del hongo ya está definida y, de igual manera, develan la duración de su cocultivo para que se garantice un alto porcentaje de células con infección, sobre la cual actuaría el nanobioconjugado. Ahora solo falta que llegue la línea celular definitiva con la que los investigadores van a trabajar, porque estas células inmortalizadas, que se pueden multiplicar en el laboratorio, vienen desde Estados Unidos.

Cuando todo esté listo se comenzarán las pruebas definitivas, tanto *in vitro* como *in vivo*, para ver si el tratamiento con el nanobioconjugado del antimicótico es óptimo para combatir la histoplasmosis que, según dice la doctora Cano, es una infección que se disemina, a través de macrófagos infectados con el hongo, como un "Caballo de Troya", desde el pulmón al resto del cuerpo.



**The objective of this project is to design and try a new nanoconjugate formulation for the treatment of intracellular infections, in order for the medication to be directed to the place where the infection is located, using functionalized nanocarriers.**

**El objetivo de este proyecto es diseñar y probar una nueva formulación nanobioconjugada del tratamiento para infecciones intracelulares, de tal modo que el medicamento se dirija al sitio donde estas se encuentran, por medio de nanovehículos funcionalizados.**



*And not just that, the impact can also be seen in Viviana, one of the young researchers of Minciencias, who is part of the team of this proposal, and that, at the same time of strengthening her research skills, is seeing first hand, those advancements in nanotechnology and cellular biology techniques, fundamental contributions to her professional formation.*

### A microscopic view

*This way, from the Medical and Experimental Mycology research group, there is an intention of performing in vitro tests, through microphage cellular cultures (typology of white globules); and in vivo tests in mice, that will be infected with the fungus through their inhaling path and, in different periods, the new treatment formulation will be evaluated according to how it works in them. This is why they already have the standardized models to see the phagocytosis and phagocytic indexes in the cellular cultures, what means that the amount of cells, the amount of fungus, and the time that they must be cultured, are already defined, in order to guarantee a high percentage of infected cells, on which the nanobioconjugate will act. Now they are only waiting for the arrival of the definitive cellular line with which the researchers will be working, because these immortalized cells, that can be multiplied in the laboratory, come from the United States.*

*When everything is ready, the definitive tests will start, both in vitro and in vivo, to find out if the treatment with the anti-mycosis nanobioconjugate is optimum to combat histoplasmosis that, according to Doctor Cano, is an infection that disseminates, through macrophages infected with the fungus, like a "Trojan Horse", from the lungs to the rest of the body.*



Aunque dicha infección puede estar latente en casi el 20 % de la población, este cálculo es aproximado, ya que en Colombia ninguna micosis es de registro obligatorio ante el Ministerio de Salud. Sin embargo, sí se sabe que hay muchos casos de histoplasmosis y que su diagnóstico va en aumento, pero no hay una cifra exacta. Además, a pesar de que se han conocido los lugares donde este hongo tiene mayor presencia en el país, no se han llevado a cabo acciones ambientales precisas para acabar con este microorganismo que, incluso, puede cobrar la vida de las personas. Por eso, este proyecto, así como todo el conocimiento producido sobre cómo luchar contra estos pequeños organismos que afectan a los seres humanos, es clave.

*Even though such infection can be latent in almost 20% of the population, this calculation is an approximation since in Colombia there is not a mandatory registration for mycosis to the Ministry of Health. Notwithstanding, there is knowledge about many cases of histoplasmosis and that its diagnose is increasing, but there is no exact number. Also, even though there is knowledge of the places where this fungus has a greater presence in the country, and there haven been any precise environmental actions done to finish this microorganism that, can even take the lives of people. This is why, this project, as well as all the knowledge produced about how to fight against these small organisms that affect human beings, is a key aspect.*



De izquierda a derecha: Arturo Sánchez Toro, Viviana Katherine Vásquez Fonseca, Tonny Williams Naranjo Preciado, Luz Elena Cano Restrepo, Susana Pamela Mejía de los Ríos, Jahir Orozco Holguin y Daniela López Buitrago, investigadores a cargo del proyecto.

## Ficha técnica

**Nombre del proyecto:** Agentes antimicrobianos encapsulados en nanopartículas funcionalizadas con *nanobodies*: una solución terapéutica para infecciones intracelulares

**Palabras clave:** Infecciones intracelulares; Histoplasmosis; Nanopartículas funcionalizadas; *Nanobodies*; Itraconazol

**Grupos de investigación:** G.I. Micología Médica y Experimental (UPB, U. de A., U. de S.); *Max Planck Tandem Group in Nanobioengineering* (Universidad de Antioquia); Grupo de Materiales Nanoestructurados y Biomodelación MATBIOM, Universidad de Medellín.

**Escuela:** Ciencias de la Salud / **Seccional:** Medellín

**Líder del proyecto:** Luz Elena Cano Restrepo

**Correos electrónicos:** lcano@cib.org.co / luze.cano@upb.edu.co

## Data sheet

**Name of the project:** Antimicrobial agents encapsulated in functionalized nanoparticles with *nanobodies*: a therapeutic solution for intracellular infections

**Key words:** Intracellular infections; Histoplasmosis; Functionalized nanoparticles; *Nanobodies*; Itraconazol

**Research groups:** G.I. Micología Médica y Experimental (UPB, U. de A., U. de S.); *Max Planck Tandem Group in Nanobioengineering* (Universidad de Antioquia); Grupo de Materiales Nanoestructurados y Biomodelación MATBIOM, Universidad de Medellín.

**School:** Health Sciences

**Campus:** Medellín

**Project leader:** Luz Elena Cano Restrepo

**E-mails address:** lcano@cib.org.co / luze.cano@upb.edu.co