



XXXIV Feira Científico Cultural

A inovação da ciência, Nanotecnologia no combate a Covid-19

Manaus- 2020

Beatriz Assen

Beatriz Crispim

Gabriel Motta

Vinicius Conde

Pedro Henrique

A inovação da ciência, Nanotecnologia no combate a Covid-19

Relatório apresentado ao Colégio Martha Falcão como participação na XXXIV Feira Científico-Cultural, feita pelos alunos da turma 901, orientados pela Prof. Rita De Cassia Dutra Alencar Clark.

Manaus- 2020

Agradecimentos

Agradecemos em primeiro lugar a Deus, por sua proteção, por ele cuidar de nos, das nossas famílias e nos ampara e sustenta em todos os momentos de nossas vidas.

Agradecemos ao Colégio Martha Falcão por nos possibilitar um ensino de qualidade, onde contamos com ótimas instalações e com excelentes professores.

Agradecemos a Professora. Rita De Cassia que nos orientou e nos incentivou na realização deste trabalho.

Sumario

Introdução	1
Tema	2
Objetivo	2
Nanovacina	3
A importância da	
Nanotecnologia no combate	5
Nanotecnologia verde vs Covid	8
Instituições se reúnem para	
Desenvolver remédio pra Covid-19	10

Introdução

A **nanotecnologia** é uma ciência que se dedica ao estudo da manipulação da matéria numa escala atômica e molecular lidando com estruturas entre 1 e 1 000 nanômetros. Pode ser utilizada em diferentes áreas como, a medicina, eletrônica, ciência da computação, física, química, biologia e engenharia dos materiais.

O princípio básico da nanotecnologia é a construção de estruturas e novos materiais a partir dos átomos. É uma área promissora, mas que dá apenas seus primeiros passos, mostrando, contudo, resultados surpreendentes (na produção de semicondutores, Nanocompósitos, Biomateriais, Chips, entre outros). Criada no Japão, a nanotecnologia busca inovar invenções, aprimorando-as e proporcionando uma melhor vida ao Homem.

Um dos instrumentos utilizados para exploração de materiais nessa escala é o Microscópio eletrônico de varredura (MEV) e o Microscópio de varredura por Tunelamento (STM), que permite a observação de átomos e moléculas ao nível atômico.

O objetivo principal não é chegar a um controle preciso e individual dos átomos, mas elaborar estruturas estáveis com eles.

Existe muito debate nas implicações futuras da nanotecnologia, pois os desafios são semelhantes aos de desenvolvimentos de novas tecnologias, incluindo questões sobre a toxicidade e impactos ambientais dos nanomateriais, e os efeitos potenciais na economia global, assim como a especulação sobre cenários apocalípticos, (doomsday scenarios). Essas questões levaram ao debate entre grupos e governos a respeito de uma regulação sobre nanotecnologia.

Richard Feynman foi o precursor do conceito de nanotecnologia, embora não tenha utilizado este termo em sua palestra para a *Sociedade Americana de Física*, em 29 de dezembro de 1959, onde apresentou pela primeira vez suas ideias acerca do assunto.

A palavra "Nanotecnologia" foi utilizada pela primeira vez pelo professor Norio Taniguchi em 1974 para descrever as tecnologias que permitam a construção de materiais a uma escala de 1 nanômetro. Para se perceber o que isto significa, considere uma praia de 1 000 km de extensão e um grão de areia de 1 mm, este grão está para esta praia como um nanômetro está para o metro. Em alguns casos, elementos da escala periódica da química mudam seu estado, ficando até explosivos em escala nanométrica.

A nanotecnologia é a capacidade potencial de criar coisas a partir do menor elemento, usando as técnicas e ferramentas que estão a ser desenvolvidas nos dias de hoje para colocar cada átomo e cada molécula no lugar desejado. Se conseguirmos este sistema de engenharia molecular, o resultado será uma nova revolução industrial. Além disso, teria também importantes consequências econômicas, sociais, ambientais e militares.

Fulerenos, é um membro representante das estruturas de carbono conhecido como fulerenos. Os membros da família fulereno são um tema importante da investigação que recaem sob a égide da nanotecnologia.

Embora a nanotecnologia seja um desenvolvimento recente na pesquisa científica, o desenvolvimento de seus conceitos centrais, vem acontecendo através de um longo período de tempo. A emergência da nanotecnologia na década de 1980 ocorreu-se devido a convergência de avanços experimentais como a invenção do microscópio de varredura de tunelamento em 1981 e na descoberta dos fulerenos em 1985, com o esclarecimento e popularização de um modelo de trabalho para os objetivos da nanotecnologia iniciando com a publicação em 1986 do livro *Motores da Criação*.

Tema

Com essa visão do mundo agora, especialistas começam a fazer testes e experimentos com o auxílio da nanotecnologia para criar uma vacina e combater esse vírus que está aterrorizando o mundo afora.

Objetivo

O objetivo principal deste trabalho é: trazer uma visão realista daquilo que já está sendo feito e testado em laboratórios no mundo, sem considerar todos os possíveis caminhos pelos quais a Nanotecnologia, em conjunto com a biotecnologia e a (bio)medicina, ainda vão contribuir de maneira decisiva para o controle e erradicação da atual pandemia.

Nanovacina

Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP estão desenvolvendo uma vacina baseada em nanotecnologia para o novo coronavírus. A nanovacina pode gerar respostas mais contundentes dos anticorpos do organismo no combate à doença, diferente dos estudos vacinais que utilizam apenas a proteína do vírus. A pesquisadora Mariana Favaro, pós-doutoranda do Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas do ICB, explica que alguns estudos de desenvolvimento de vacinas estão usando as proteínas do vírus por elas serem uma opção mais segura do que usar o vírus inteiro, porém essas proteínas, às vezes, não induzem uma resposta tão forte no organismo. "Mas se essas proteínas estiverem montadas em uma estrutura que se parece com o vírus — que é o caso dessa nanopartícula — então a gente acaba tendo uma resposta mais forte do organismo", explica.

Em entrevista ao Jornal da USP no Ar (que pode ser ouvida na íntegra clicando aqui), a cientista falou sobre o que são as nanopartículas. "São estruturas muito pequenas e que podem ser de vários tipos, como polímeros, lipídios e proteínas. Essa estrutura mimetiza as características do vírus e pode ser desenvolvida com diferentes propósitos, como, por exemplo, proteger uma proteína ou aumentar o tempo de circulação de uma proteína." Para Favaro, o diferencial da nanovacina é a modificação genética feita para que as partículas do vírus adquiram a capacidade de automontagem: "Um diferencial é que a gente modifica geneticamente a proteína do vírus para ela adquirir essa capacidade de se automontar. Temos a proteína igualzinha como estava no vírus. Fazemos uma pequena modificação, colocamos alguns aminoácidos, controlamos as condições físico-químicas, ou seja, a gente controla a solução em que ela está, qual Ph, quanto de sal tem. E, nessas condições específicas, ela se monta." Ela conta que a plataforma utilizada para a produção das nanopartículas é oriunda da bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*), que funciona quase como uma 'biofábrica': as bactérias produzem as proteínas virais ou, no caso, essas nanovacinas. "Como estamos testando com um outro organismo, precisamos otimizar as condições para que essas bactérias estejam produzindo adequadamente. Depois, a gente purifica essas proteínas modificadas, que vão ser as vacinas das bactérias" e complementa: "A gente está nessa etapa, preparando a produção e otimizando as condições. Acreditamos que em mais ou menos três meses chegaremos aos testes em animais."

Segundo a pesquisadora, antes da testagem em humanos, a nanovacina precisa percorrer um caminho de testes, inicialmente em camundongos. Eles começam imunizando animais que não adoecem para medir as respostas imunológicas. Um camundongo comum vai receber a vacina em diferentes doses, intervalos de tempo e condições. Os pesquisadores vão medir as respostas imunológicas, de produção de anticorpos, para ver como estão reagindo. Somente com as formulações mais importantes, e que estão mostrando melhores resultados, é que será realizado o ensaio de desafio que é quando os animais são imunizados e depois expostos ao Sars-Cov-2, para ver se estão realmente protegidos. Ela lembra que os camundongos não são

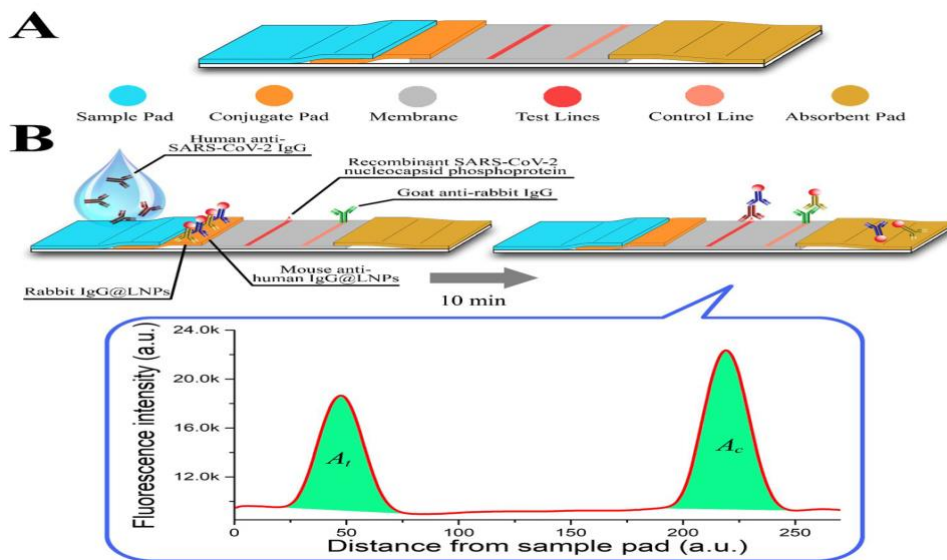
infectados pelo novo coronavírus. Então como mostrar que o animal vacinado está protegido contra a doença? De acordo com a pesquisadora, o desenvolvimento de modelos animais onde eles sejam suscetíveis ao Sars-Cov-2 são cruciais para o desenvolvimento de uma vacina. "A gente ainda está um pouco engatinhando em relação a outros países na questão de modelos animais. Tem vários grupos trabalhando no desenvolvimento de modelos, inclusive no ICB, mas, às vezes, não fica claro para as pessoas de fora que um camundongo não pega Sars-Cov-2. Embora a gente use muitos camundongos a gente precisa ter modelos específicos, ou seja, camundongos que adoecem ou outros modelos animais para poder mostrar que a vacina funcionou." O Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas do ICB, onde as vacinas estão sendo estudadas, é coordenado pelo professor Luís Carlos de Souza Ferreira, diretor do Instituto de Ciências Biomédicas da USP



A importância da nanotecnologia

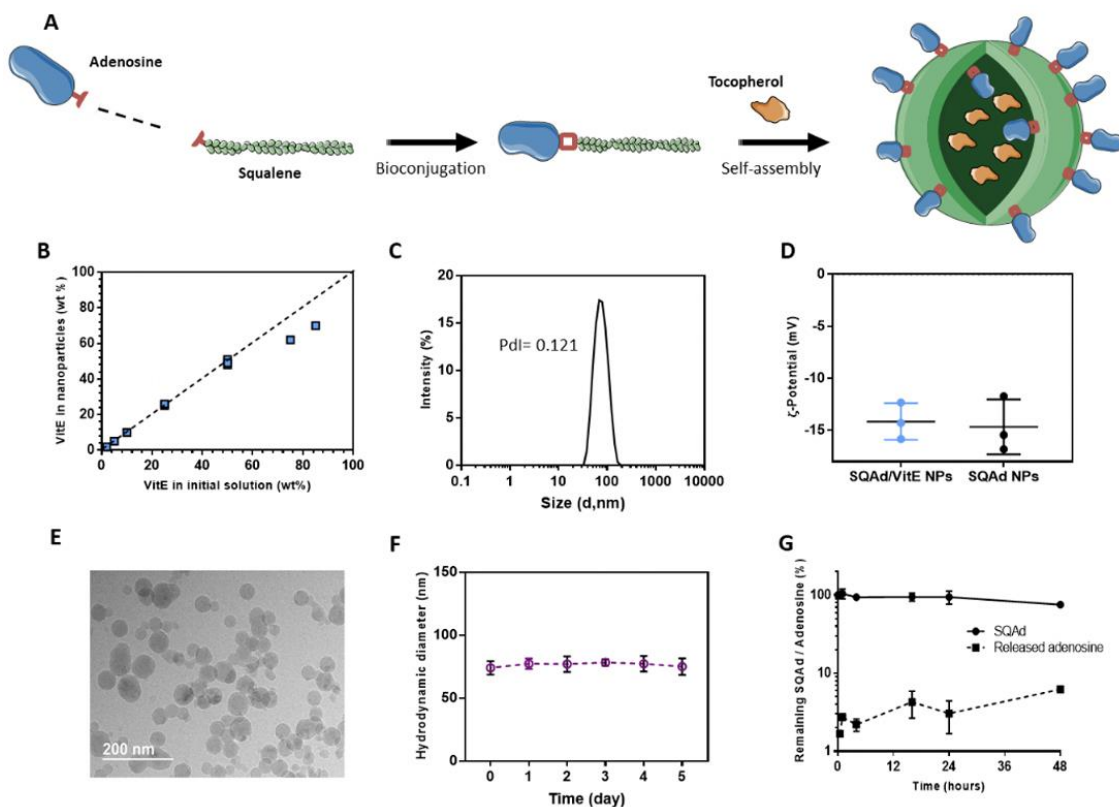
No combate

A área de diagnósticos tem sido amplamente beneficiada com estudos e aplicações da Nanotecnologia. Como exemplo, temos os kits de diagnóstico à base de nanopartículas que atuam no conceito de *Point-of-Care (POC)*, para diagnóstico de doenças de maneira simples, sem a necessidade de grandes equipamentos e, sempre que possível, manuseados pelo próprio paciente. Esses sistemas estão em consonância com recentes determinações da OMS [1], que priorizam o diagnóstico genético ou de proteínas a partir de sistemas *POC*, direcionados à COVID-19. Nesse sentido, a Nanotecnologia pode e vem atuando de maneira importante na fabricação de kits de diagnóstico rápido, como o sistema desenvolvido pelo pesquisador Seo et al., [2] que utiliza **Grafeno** para detectar o vírus SARS-COV-2 em concentrações muitíssimo baixas, da ordem de femtoMolar (10^{-15} M). Em outro grupo de pesquisa, Chen et al. [3] relataram a utilização de chips de diagnóstico que utilizam **nanopartículas do polímero poliestireno** para a detecção eficiente de anticorpos anti-SARS-COV-2 em amostras de soro humano. Esses dispositivos são de simples manuseio e a presença de anticorpos é revelada numa região (uma tira de papel) do dispositivo na forma de listras coloridas, indicando testes positivos ou negativos.



Em outros dois trabalhos recentes, a importância da Nanotecnologia fica evidente ao se explorar as propriedades únicas de nanomateriais ópticos e magnéticos para diagnóstico, ou seja, as propriedades desses materiais que permitem seu uso nessas aplicações provavelmente não estariam presentes se o material fosse processado em uma escala maior (na macroescala). No primeiro trabalho, as propriedades ópticas únicas exibidas por nanopartículas de ouro depositadas num chip na forma de **nanoilhas de ouro**, são exploradas por Qiu et al. [4] para a fabricação de dispositivos muito eficientes para a detecção de material genético do vírus SARS-COV-2. A segunda pesquisa é de um grupo de pesquisadores chineses [5] que utiliza **nanopartículas magnéticas** (nanoimãs) para a extração de material genético do vírus da SARS-COV-2 em amostras de pacientes, de maneira mais rápida, o que permite que testes convencionais como o PCR (sigla para *Polymerase Chain Reaction*, que é o teste mais utilizado e mais preciso para diagnóstico da COVID-19) apresentem resultados em um intervalo de tempo bem menor.

Terapia: Nas áreas de terapia contra os efeitos devastantes da COVID-19, um trabalho recente e bastante interessante de Dormont et al. [6] relata a utilização de **nanopartículas capazes de levar um fármaco**, (o alfa-tocoferol) que diminuem os efeitos da inflamação aguda causada pela COVID-19, responsável, em muitos casos, pelo agravamento da doença. As nanopartículas possuem um tamanho de 70 nm (diâmetro) e foram capazes de liberar o fármaco e diminuir muito os efeitos da hiperinflação, com ótimos resultados em modelos animais. Vale lembrar que a liberação controlada de um fármaco diretamente na região afetada, diminuindo os efeitos colaterais, é possível com a utilização de nanocápsulas que carregam o fármaco e podem liberá-lo de maneira controlada no interior da célula doente, pois são cerca de mil vezes menores que uma célula humana.



Na área de Prevenção, duas abordagens muito interessantes têm utilizado Nanotecnologias, para a fabricação de **Vacinas**, e de **Máscaras** contendo nanopartículas.

Em dois trabalhos recentes, dois tipos de nanopartículas, incluindo **nanopartículas de ouro** de 40 e 100 nm de diâmetro [7] ou **nanopartículas a base de polímeros** [8] foram

utilizadas como **Vacinas** para SARS-COV e MERS-COV, respectivamente. Em ambos os trabalhos, as nanopartículas foram complexadas com proteínas dos vírus e foram capazes de induzir respostas imunológicas importantes em testes *in vivo*.

Ainda na área de Prevenção, Zhong et al. [9] desenvolveram recentemente um novo tipo de máscara autolipante, e é capaz de auto esterilizar quando exposta à luz solar, o que causa um aquecimento localizado no elemento filtrante da máscara a base de **grafeno** (que pode atingir 80°C), que a esteriliza. Na área de fabricação de máscaras, outro trabalho recente e que pode rapidamente ser colocado em prática foi reportado por Leung et al. [10]. Os pesquisadores produziram elementos filtrantes a base de **Nanofibras de PVDF**, um polímero tecnológico importante, capazes de barrar a passagem de vírus. Os filtros podem ser utilizados em máscaras, respiradores, ventiladores, etc. Apenas 6 camadas das nanofibras foram suficientes para barrar 98% dos microrganismos (classificação N98).

Nanotecnologia verde vs Covid-19

Certamente o leitor desta revista, ao abri-la, busca aprender e se informar sobre a produção científica da universidade. Para ocorrer a apreensão do conteúdo, entra em cena o processo de fabricação da memória. O registro da informação ocorre por meio das sinapses cerebrais, eficazes somente se o cérebro possuir quantidades satisfatórias de uma molécula gasosa simples conhecida com o óxido nítrico (NO), importante neurotransmissor que atua no aprendizado e está envolvido em vários processos fisiológicos dos mamíferos. A relevância desse gás destaca a descoberta de pesquisadores da Unifesp, que notaram promissoras aplicações farmacêuticas e biomédicas ao associá-lo a nanopartículas de prata (NP). A nova combinação pode render mais uma patente à universidade.

A nova tecnologia combina NPs, obtidas por síntese biológica, e moléculas S-nitrosotíóis doadoras de óxido nítrico. “O composto, que denominamos Veículo Carregador de NO, pode ser acrescentado à composição de pomadas, géis, adesivos, cosméticos e outros produtos tópicos voltados ao combate de bactérias e outros microrganismos nocivos à saúde”, comemora o coinventor Marconi Santos, mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia da Sustentabilidade da Unifesp, que enumera usos alternativos, tais como revestimentos antimicrobianos de materiais médicos e tecidos.

Santos integra a equipe responsável pelo projeto junto à professora Amedea Barozzi Seabra, do Departamento de Ciências Exatas e da Terra do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF/Unifesp) – Campus Diadema. Outros sete pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e Universidad de La Frontera (UFRO), no Chile, também participam. Portanto, as três instituições são titulares da nova fórmula, cujo pedido de patente foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Inpi) em junho de 2015.

Amedea, que possui bastante experiência em depósito de pedidos de patentes no Brasil e no exterior, aposta nos futuros medicamentos e cosméticos por dois motivos: o ineditismo da junção do óxido nítrico a nanopartículas de prata e o próprio método de aquisição do metal, conhecido como síntese biológica (ou nanotecnologia verde).

O processo, de alto rendimento e baixo custo, dispõe de bactérias, fungos ou plantas para sintetizar as NPs sem impacto ao meio ambiente, diferentemente dos tradicionais métodos químicos à base de reagentes e solventes tóxicos aos seres humanos – a exemplo do borohidreto de sódio. Nesse caso, a prata foi obtida com a redução de íons de prata provenientes do nitrato de prata (AgNO_3), mediada por um polifenol denominado catequina – presente nas folhas da *Camellia sinensis* (utilizada na produção do famoso chá verde).

Além de agente redutor, a catequina atua como protetora e estabilizante da prata devido à sua forte ação antioxidante. Dessa forma, surgem os átomos de prata organizados em nanoestruturas de tamanhos máximos entre 10 e 40 nanômetros. Amedea detalha: “A estabilização do metal, proporcionada pela síntese biológica, evita a formação de aglomerados maiores, viabilizando sua incorporação a substratos como cremes e géis”.

Reserva de NO

O óxido nítrico também possui ações antimicrobianas. No entanto, é uma molécula altamente instável, cujo tempo de meia vida é menor que 10 segundos, e facilmente desativável no meio celular de diversas espécies. O desafio posto aos cientistas era, portanto, desenvolver agentes capazes de liberar o NO de maneira controlada em sistemas vivos, onde esse gás pudesse desempenhar seus efeitos terapêuticos.

Para tanto, era fundamental a funcionalização das NPs com agrupamentos S-nitrosotíóis (-SNO), moléculas que atuam como carregadores e liberadores do óxido nítrico. Na pesquisa, isso ocorreu por meio da nitrosação, processo que agrega uma molécula de NO a um grupo tiol (SH),

previamente depositado na superfície de cada nanopartícula após aplicação de ácido mercaptosucínico (MSA) – que possui diversos grupos tióis em sua estrutura.

Finalidades biomédicas

Após a aplicação do medicamento contendo essas nanopartículas, o Veículo Carregador passa a liberar NO; à medida que se desprende, o gás reage rapidamente com o superóxido ($O_2^{\bullet-}$), produto da respiração de bactérias, formando o peroxinitrito ($OONO^-$), uma espécie altamente oxidativa/nitrosativa. Esses reagentes de nitrogênio e de oxigênio podem interagir com proteínas, DNA e enzimas metabólicas do micróbio, destruindo funções celulares vitais. “Essas modificações químicas são consideradas um dos principais mecanismos microbicidas do NO”, complementa Amedea.

Além disso, as nanopartículas metálicas voltadas a aplicações biomédicas são vantajosas, pois têm uma capacidade de penetração profunda em tecidos epiteliais alvos, o que as torna particularmente úteis em casos de queimaduras graves, conforme explica a pesquisadora. “Nesses casos, pode ocorrer a colonização das áreas afetadas por *Pseudomonas aeruginosa* (presente em efluentes de origem hospitalar) e outras bactérias, que formam biofilmes, dificultando a aplicação de antibióticos. Como a prata está funcionalizada com NO, é esperada uma ação antibacteriana sinérgica dos dois, demandando uma dose menor de medicamento para destruir os microrganismos”.

Com a patente em mãos, a Unifesp, juntamente com as duas outras universidades, detém os direitos de comercialização da nova tecnologia. “O invento pode ser licenciado para indústrias interessadas em sua produção e, futuramente, por meio de acordos de transferência de tecnologia, as três instituições poderão receber royalties pela comercialização do produto patenteado”, finaliza a pesquisadora.



Credito imagem:
Arte por Ana Carolina Fagundes,
com fotografias de Forest and Kim
Starr (folhas de chá) e Alchemist-tp
(cristal de prata)

Instituições se reúnem para

Desenvolver remédio pra Covid-19

Ciência ao nível do átomo pode resultar em medicamentos eficazes e menos agressivos. Instituições se reúnem para desenvolver remédio contra a COVID-19, com participação de bolsista da CAPES.

Ralph CNEN.jpeg

Cientistas da Comissão Nacional de Energia Nuclear e da Universidade Federal de São Paulo iniciaram uma pesquisa que pode resultar em novos remédios de combate à COVID-19. Realizado em parceria com outras quatro instituições, a pesquisa explora o potencial da nanotecnologia (manipulação de partículas que compõem a matéria) para a criação de compostos que executam tarefas bem específicas, e causam menos efeitos colaterais.

O objetivo do projeto é desenvolver nanossistemas (substâncias manipuladas atomicamente) inteligentes para as duas formas de combate à COVID-19. Um deles visa ao tratamento eficaz da SARS-CoV-2 em pacientes com a forma grave da doença. O segundo poderia ser utilizado de forma preventiva, em escala global.

Remédios feitos por meio de nanossistemas dão mais efetividade aos tratamentos e menos efeitos colaterais, esclarece o farmacêutico industrial Ralph Santos-Oliveira, pesquisador da CNEN. “Na construção dos nanossistemas, nos baseamos na expertise do nosso grupo. Para o combate ao COVID-19, estamos avaliando primordialmente nanoemulsões, nanomicelas e nanopartículas poliméricas carregadas com composições de fármacos”, acrescenta o doutor em biotecnologia.

Daniela Santora Unifesp

Quatro instituições estão juntas na pesquisa. A Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) realizam a caracterização (avaliação de tamanho e forma) dos nanossistemas. A Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), juntamente com a CNEN, atua nas áreas de farmacologia e toxicologia. Já a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) contribui com uma equipe de virologia. UFRJ e CNEN trabalham na nanotecnologia.

A parte de toxicologia e farmacologia da CNEN conta com a participação de Aline Barros, bolsista de pós-doutorado da CAPES no Instituto de Engenharia Nuclear, ligado

à CNEN, e doutora em biociências nucleares. A produção dos nanofármacos ocorre na CNEN, e a Unifesp faz os testes, em laboratório com nível de biossegurança NB3 (destinado a lidar com doenças).

“Esperamos desenvolver produtos inéditos e 100% nacionais. Esse trabalho representa um grande avanço tecnológico e científico, visto que não há medicamentos ou vacinas nessa conformação sendo avaliados atualmente”, diz Daniela Santoro Rosa, pesquisadora da Unifesp. Durante o doutorado na área de micro-imuno-parasitologia, Daniela pesquisou vacinas contra a malária, e foi bolsista de doutorado-sanduiche da CAPES na França. Ela também já trabalhou no desenvolvimento de vacinas contra o HIV. A pesquisa recente da cientista inclui os vírus Zika e Chikungunya, além dos efeitos da privação de sono sobre o sistema imunológico.

Resultados preliminares

No momento, o grupo interinstitucional realiza ensaios com as cepas (variantes do vírus), e ao mesmo tempo avalia os perfis farmacológico e toxicológico do SARS-CoV-2. Ex-coordenador de projeto do programa CAPES/Cofecub, Santos-Oliveira acredita que a equipe está próxima de conseguir dados consistentes.

“Já desenvolvemos 3 nanossistemas que estão em fase de teste para avaliar qual apresenta melhor eficácia”, informa o especialista em nanorradiofarmácia. “Esse projeto tem uma expectativa de desenvolver um produto real. Acreditamos que possamos desenvolver medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais”, avalia Santos-Oliveira, que também é professor na Universidade Estadual da Zona Oeste, no Rio de Janeiro.

Nanorradiofarmácia é a área da radiofarmácia que desenvolve e avalia medicamentos radioativos em escala nanométrica (do tamanho dos átomos, partículas que compõem a matéria). Até a eclosão da pandemia, Ralph Santos-Oliveira trabalhava em novos nanorradiofármacos para diagnóstico e tratamento contra tumores.

Fundação CAPES contra a pandemia

Desde o início da pandemia de COVID-19, a CAPES atua para auxiliar o combate à doença. Por meio do Programa de Combate a Epidemias, a fundação concede 2.600 novas bolsas de mestrado, doutorado e pós-doutorado, para 30 projetos. No total, o investimento será de R\$ 200 milhões. A chamada de propostas está aberta.

