

Lista de projetos vinculados ao **Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia/Química**:

1) Avaliação do estresse oxidativo em estudos in vitro utilizando células humanas durante a infecção por SARS-CoV-2

Docente responsável: [Giselle Cerchiaro](http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/giselle-cerchiaro/)
(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/giselle-cerchiaro/>)

Descrição:

Estamos vivenciando durante o ano de 2020 uma pandemia causada pela rápida disseminação do vírus SARS-Cov-19, um vírus de RNA encapsulado, pertencente à família *Coronaviridae*; juntamente com crises financeiras e sanitárias de efeitos ainda desconhecidos. Coronavírus são vírus pertencentes à família *Coronaviridae*, que afetam o trato respiratório, gastrointestinal, e até sistema nervoso central de mamíferos e aves, e são genotipicamente divididos em quatro subfamílias: α , β , γ , and δ -CoVs. Infecções em humanos são causadas pelos subtipos α e β -CoVs. As comorbidades geradas pela doença atingem com maior intensidade pessoas idosas, ou com doenças pre-existentes como diabetes e hipertensão, situações onde prevalece um desbalanço no estresse oxidativo celular e uma maior geração de radicais livres no organismo, gerando um efeito causa-efeito direto com o envelhecimento. Neste projeto pretendemos entender como se comporta o metabolismo oxidativo e a homeostase de elementos essenciais como cobre, ferro, cálcio, selênio e zinco em células humanas submetidas ao contato com o SARS-CoV-2 (em laboratórios parceiros ao projeto), ou plasmídeos contendo as sequências que codificam uma das proteínas estruturais do vírus. Nos experimentos com o SARS-CoV-2, também serão testadas nas células infectadas e controles, moléculas com ação antioxidante, como oleoropreina e resveratrol, além de antioxidants já conhecidos como N-acetilcisteína. Deste modo, poderemos estabelecer uma correlação entre estresse oxidativo e homeostase metálica e a infecção viral, de modo a auxiliar terapias adjuvantes em pessoas infectadas.

2) Avaliação do potencial antiviral de metabolitos especiais oriundos da biodiversidade florística brasileira para o desenvolvimento de protótipos moleculares para tratamento da covid-19

Docente responsável: [João Henrique Ghilardi Lago](http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/joao-henrique-ghilardi-lago/)
(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/joao-henrique-ghilardi-lago/>)

Descrição:

A disseminação da pandemia de COVID-19, o crescimento rápido de casos em nível mundial e, especialmente, o número de casos graves da doença vem direcionando esforços da comunidade científica mundial na busca de uma possível vacina para o coronavírus SAR-Cov-2. No entanto, a obtenção de uma vacina eficaz deverá dispende, no mínimo, de um a dois anos de

pesquisa até sua aprovação e utilização segura. Sendo assim, não há perspectivas, em curto prazo, de que essa vacina possa ser utilizada ainda nesta pandemia em escala global. A pesquisa visando à obtenção de fármacos com atividade antiviral consiste, portanto, numa segunda, mas não menos importante, frente de trabalho visando a descoberta de compostos com ação contra o coronavírus SAR-Cov-2. Uma das abordagens utilizadas por diferentes grupos brasileiros e do exterior consiste no reposicionamento de fármacos, visando à aplicação quase que imediata de fármacos conhecidos. Porém, tal abordagem, apesar de fundamental e importante, carece de inovação, pois se trata da aplicação de um fármaco conhecido para outra doença que não aquela para a qual esse medicamento foi concebido. Espécies vegetais têm sido utilizadas como agentes terapêuticos no tratamento de diversas enfermidades desde a antiguidade. Essa aplicação, associada à expressiva quimiodiversidade das plantas oriundas dos biomas brasileiros, as tornam fontes importantes para novos estudos visando à descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando continuamente na seleção de micromoléculas oriundas da biodiversidade florística brasileira com expressivo potencial farmacológico. Tal abordagem permitiu a elaboração de um banco de extratos e, principalmente, de substâncias puras pertencentes a diferentes classes de produtos naturais (alcaloides, terpenoides, lignoides, flavonoides etc.), todas com atividade biológica associada (antiparasitária, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória etc.). Visando contribuir com a descoberta de novos compostos com ação antiviral, especificamente contra o coronavírus SAR-Cov-2, causador da COVID-19, nosso grupo de pesquisa pretende, nessa proposta, disponibilizar a biblioteca de biomoléculas (aproximadamente 300 compostos) para seleção de substâncias com ação antiviral *in vitro*. Inicialmente, todos os compostos serão organizados de acordo com o grupo metabólico e, na sequência, serão submetidos a estudos de triagem virtual, visando reconhecer inibidores da principal protease do coronavírus (SARS Cov-2 Mpro) buscando, assim, agentes antivirais de ação sobre o coronavírus. Na sequência, os compostos selecionados serão submetidos a ensaios de avaliação da atividade antiviral (ensaios fenotípicos) que serão realizados com a colaboração de pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Uma vez selecionados os compostos ativos com ação antiviral *in vitro*, maiores quantidades desses metabolitos serão obtidas das fontes naturais originais visando duas frentes de trabalho: 1. Preparação de derivados e estudos de SAR (relações estrutura química/atividade biológica) visando a otimização do potencial antiviral observado. Para tanto, técnicas de *machine learning* poderão ser utilizadas para o direcionamento das reações de modificações estruturais. 2. Realização de estudos quanto a propriedades farmacocinéticas (ADME/Tox) e presença de PAINS (*Pan-Assay Interference compounds*), das moléculas naturais e dos derivados com ação antiviral otimizada. Desta forma, os resultados obtidos contribuirão com a quantidade de protótipos disponíveis para desenvolvimento futuros fármacos, principalmente quanto à atividade frente ao vírus emergente SARS-CoV-2.

3) Descoberta e Planejamento de Novos Candidatos a Fármacos frente ao SARS-CoV-2 empregando métodos de quimioinformática

Docente responsável: [Káthia Maria Honório](mailto:kathia.maria.honorio@propg.ufabc.edu.br)

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/kathia-maria-honorio/>)

Descrição:

Atualmente, há uma emergência mundial na área de saúde pública: controle da pandemia causada pelo novo coronavírus conhecido como SARS-CoV-2, assim como o tratamento dos infectados por esse novo vírus. Desta forma, este projeto de pesquisa tem como principal objetivo contribuir para a descoberta e o planejamento de novos candidatos a fármacos para tratar a doença causada pelo novo coronavírus, denominada como COVID-19. Para isso, serão empregadas diversas técnicas de quimioinformática, tais como triagem virtual em bases de dados contendo substâncias químicas diversas, assim como produtos naturais e fármacos já conhecidos. Além disso, simulações de dinâmica molecular e cálculos de energia livre de ligação serão realizados de forma a entender o processo de interação entre os compostos selecionados na etapa de triagem virtual e os principais alvos biológicos relacionados com o desenvolvimento da COVID-19. Por fim, pretende-se submeter os compostos selecionados nas etapas anteriores à triagem biológica in vitro para obter dados sobre a inibição dos compostos frente aos alvos em estudo.

4) Desenvolvimento de formulações nanoparticuladas inalatórias no combate à COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas

Docente responsável: [Amedea Barozzi Seabra](mailto:amedea.barozzi@propg.ufabc.edu.br)

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/amedea-barozzi-seabra/>)

Descrição:

- O óxido nítrico (NO) no combate à COVID-19 e outras SARS

Este projeto tem como principal objetivo o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas biocompatíveis e biodegradáveis contendo doadores de doadores de óxido nítrico (NO) (S-nitrosotióis, RSNOs) formuladas para serem aplicadas na forma de spray, em situações clínicas para o combate à COVID-19 e outras síndromes respiratórias agudas.

Clinicamente, sabe-se que a inalação de NO gasoso melhora a oxigenação arterial e reduz a hipertensão pulmonar contudente. Em 2004, durante o surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), a inalação de NO gasoso foi utilizada com sucesso no tratamento de vários pacientes com SARS. Destaca-se que além de potente broncodilatador, o NO também é um agente antimicrobiano potente e exerce efeitos inibitórios em vários vírus de DNA e RNA, SARS-CoV. Atualmente, em função da pandemia do COVID-19, encontra-se em andamento um ensaio clínico baseado na inalação de gás NO para síndrome respiratória aguda grave em COVID-19 novo coroanvírus (2019-nCoV) (NOSARSCoVID), envolvendo 102 pacientes

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04290871), nos Estados Unidos. Além de melhorar a oxigenação dos casos graves, a inalação de NO retém uma potente atividade antiviral contra o COVID-19 bem como outras SARS. Ou seja, o NO tem ação broncodilatadora e antiviral importantes nessas doenças.

Como o NO é relativamente instável no meio biológico, a fim de viabilizar seu uso clínico, trabalhamos com doadores de NO, como os S-nitrosotióis (RSNOs). Os RSNOs apresentam um grande potencial para viabilizar a aplicação exógena de NO, pois prolongam a sua meia vida. A decomposição dos RSNOs ocorre de maneira espontânea e não geram produtos tóxicos. Dentre os RSNOs, destaca-se a S-nitrosoglutathione (GSNO). A GSNO tem ações biológicas atribuídas ao próprio NO, como ações antimicrobianas e vasodilatadora.

- Nanopartículas para liberação controlada de princípios ativos

Doadores de NO, como a GSNO, já foram incorporados em nanopartículas poliméricas de quitosana (biopolímero, biocompatível, biodegradável e mucoaderente) e usados para: ação antitumoral, antibacteriana, promoção da liberação dérmica do NO na pele de humanos, ação antiparasitária, entre outras. Observamos que doadores de NO aliados a outros ativos podem desempenhar ações sinérgicas em algumas aplicações biomédicas, como ações antimicrobianas e antitumorais. Nanomateriais vem sendo explorados com sucesso na liberação controlada de doadores de NO, sozinhos ou associados a outros princípios ativos, em diversas aplicações biomédicas, como ações antimicrobianas.

Neste contexto, este projeto objetiva o desenvolvimento de doadores de NO (RSNOs) incorporados em nanopartículas biocompatíveis em formulações que possam ser aplicadas na forma de spray, em situações clínicas para o combate à SARS. Hipotizamos que, além de melhorar a oxigenação dos casos graves, a inalação de NO retém uma potente atividade antiviral contra COVID-19 bem como outras SARS.

- Objetivos

Neste contexto, o projeto tem como principal objetivo o desenvolvimento de formulações a serem aplicadas na forma de spray, em potenciais aplicações clínicas, baseadas em sistemas nanoparticulados contendo doadores de óxido nítrico (NO). O projeto envolve a preparação dos materiais, caracterizações físico-químicas e morfológicas por diversas técnicas, ensaios biológicos de segurança e eficácia das formulações (ensaios *in vitro* e *in vivo*).

- Impactos do projeto

O projeto é interdisciplinar pois envolve conhecimentos das áreas de química, biologia, medicina, materiais, biomateriais, farmácia e nanomateriais. O projeto proporcionará ao estudante uma sólida formação em pesquisa e desenvolvimento de novos materiais com grande apelo na área de Medicina. O projeto pode ser adequado a alunos de Mestrado e de doutorado.

5) Desenvolvimento e produção em grande escala de um circuito de respiração artificial em silicones esterilizável

Docente responsável: [Wendel Andrade Alves](mailto:Wendel.Andrade.Alves@propg.ufabc.edu.br)

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/wendel-andrade-alves/>)

Objetivo:

Desenvolvimento em larga escala de traqueias em silicone para ventilação mecânica (VM) ou o suporte ventilatório, para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica, agudizada pelo Coronavírus (Covid-19). Com diferencial tecnológico de impedir condensação de água, reutilizável, esterilizável e com propriedades antimicrobianas.

6) Peptídeos Antimicrobianos no Combate a Agentes Pandêmicos

Docente responsável: Vani Xavier de Oliveria Junior

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/vani-xavier-de-oliveira-jr/>)

Descrição:

- Introdução e Objetivos

O momento é de extrema preocupação, causada pela rápida disseminação do vírus SARS-Cov-19, um vírus de RNA encapsulado, pertencente à família *Coronaviridae*, essa família agrupa outro seis vírus conhecidos por causar infecções em humanos com sintomas respiratórios de alta gravidade – como o MERS-Cov e o SARS-Cov; ou sintomas brandos – como HKU1, NL63, OC43 e 229E. Contudo, a grande preocupação em torno do SARS-Cov-19, está diretamente relacionada à sua capacidade de disseminação mais rápida e aprimorada que a apresentada pelos demais coronavírus capazes de infectar humanos. Essa característica, associada à maior mobilidade das pessoas e a globalização, possibilitou sua rápida disseminação pelo mundo, configurando um quadro de pandemia, o qual é agravado pela inexistência de tratamento contra o SAR-Cov-19, até o momento.

Nesse contexto, verifica-se a enorme necessidade do desenvolvimento de novas classes de moléculas terapêuticas para o tratamento dessa enfermidade, bem como de outras que podem surgir, com o aparecimento de outros vírus ou de bactérias resistentes aos antibióticos tradicionais. Dessa forma, o estudo de moléculas bioativas, como os peptídeos antimicrobianos (PAM), se mostra como uma alternativa promissora no combate à essas novas possíveis pandemias.

O veneno de artrópodes apresenta, em sua composição, uma grande variedade de moléculas bioativas, dentre elas podem ser encontrados diversos peptídeos antimicrobianos. Os PAM são especialmente importantes na defesa desses animais, atuando como um dos primeiros mecanismos de defesa das colônias contra doenças infecciosas.

O presente projeto apresenta como proposta a melhoria da atividade antiviral e antibacteriana de peptídeos antimicrobianos, com o desenho de

novos análogos sintéticos, elaborando assim um estudo de estrutura-atividade desses compostos.

- Metodologia

Obtenção e caracterização dos peptídeos

Os peptídeos serão sintetizados pelo método de síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS), através da estratégia Fmoc, purificados em HPLC e caracterizados por espectrometria de massas (LC/ESI-MS) e por dicroísmo circular.

No intuito de obter moléculas com alta especificidade e atuação prolongada contra os vírus e bactérias serão realizados estudos de toxicidade e de estabilidade química de todos os compostos.

Ensaio de atividade antiviral (in vitro) e (in vivo)

Para os estudos de atividade antiviral serão utilizadas células Vero E6 (ATCC CRL-1586) e as linhagens de Coronaviridae OC43 e 229E, obtidas da American Type Culture Collection (ATCC), as quais serão armazenadas conforme especificações, até o momento de utilização nos ensaios. Os estudos serão realizados em laboratório com nível de biossegurança 2 (NB-2), da Central Multiusuário da UFABC (CEM - UFABC).

Os peptídeos mais promissores serão testados em partículas virais de SARS-Cov-19, obtidas a partir de isolados clínicos de secreções das vias respiratórias ou sangue humano, obtidas por doação do Hospital Universitário da UNIFESP. Os ensaios serão realizados em laboratório com nível de biossegurança 3 (NB-3), sob diferentes condições, para verificar a atividade peptídica contra o vírus. As moléculas mais promissoras terão a sua atividade avaliadas (*in vivo*), utilizando animais modelos adequados, em condições específicas e controladas.

Ensaio de atividade antibacteriana (in vitro)

A atividade antimicrobiana será testada contra as cepas de bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 12600 e ATCC 29213) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228). E contra as cepas de bactérias Gram-negativas: *Escherichia coli* (BL21), *Enterobacter cloacae* (β-12), *Klebsiella oxytoca* (CIP 79.32), *Pseudomonas aeruginosa* (PA01 e PA14).

A atividade dos peptídeos contra as bactérias será testada através de ensaio de concentração inibitória mínima (MIC) e, a partir desse resultado, os testes para a determinação da contagem das unidades formadoras de colônias (CFU) serão realizados. Os experimentos serão feitos em três replicatas independentes.

7) Seleção de inibidores multiespecíficos para as cisteíno proteases de SARS-Cov-2 e proteases do hospedeiro que participam da patogênese do vírus: uma abordagem para a busca de novos agentes antivirais.

Docente responsável: [Rodrigo L. O. R. Cunha](mailto:Rodrigo.L.O.R.Cunha)

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/rodrigo-luiz-oliveira-rodrigues-cunha/>)

Descrição:

A rápida disseminação da pandemia da COVID-19 com crescimento exponencial de casos no Brasil e no mundo tem gerado enorme preocupação com a possibilidade de colapso do sistema hospitalar de atendimento de internação e ambulatorial para tratar os casos mais graves dessa doença. Essa situação tem levado a maioria dos países a adotarem medidas sanitárias excepcionais para ser possível o atendimento dos doentes com a atual infraestrutura hospitalar disponível, constituindo uma situação sem precedentes. O desenvolvimento de vacinas está em andamento, mas não há perspectiva em curto prazo de disponibilidade de vacina eficaz para a COVID-19. Alternativamente o combate agudo da epidemia pode se dar com agentes antivirais encontrados por reposicionamento de fármacos ou pelo direcionamento de moléculas atualmente em testes clínicos para outras doenças; mesmo assim o desenvolvimento de novos antivirais continuará sendo estratégico.

Nossa proposta abrange algumas características do ciclo viral de coronavírus (incluindo SARS-CoV-1 e MERS-CoV). A proteína S (spike protein) de SARS-Cov-2 tem papel central na entrada do vírus na célula hospedeira; ela é um trímero e cada monômero pode ser dividido em dois segmentos funcionais, S1 que se liga ao receptor na superfície celular (ACE2) e S2 com sequências que promovem a fusão do envelope viral com a membrana celular. Esta fusão pode ocorrer na superfície da célula e/ou no endossoma no interior da célula hospedeira. Em ambos os locais deve haver hidrólise da proteína S em sítios específicos por proteases da célula hospedeira, isto é, TMPRSS2 e/ou furina na membrana celular ou cathepsina L no endossoma. Interessantemente SARS-CoV-2 sofreu mutação na proteína S com inserção de quatro aminoácidos que aprimoraram a capacidade de furina em hidrolisá-la, essa é uma protease de processamento intracelular ubíqua às células dos mamíferos. Ademais, o vírus possui duas cisteíno proteases codificadas em seu genoma essenciais para o ciclo de replicação viral, M-pro (Main-protease) e PL-pro (Papain Like-protease). As atividades dessas proteases virais assim como as do hospedeiro (furina e cathepsina L) são essenciais para o ciclo infeccioso e reprodutivo do vírus SARS-Cov-2. A obtenção de inibidores para estas proteases é um propósito óbvio, porém o objetivo de nossa abordagem está em encontrar moléculas que inibam simultaneamente todas ou quase todas as proteases essenciais para o estabelecimento da viremia.

Nosso grupo de pesquisa tem estudado inibidores de cisteíno proteases na última década e, com base nessa experiência acumulada, acreditamos ser possível apresentar propostas de potenciais agentes terapêuticos para a COVID-19. Um painel diversificado com inibidores estudados em outros contextos já se encontra em avaliação em ensaio fenotípico de invasão e morte

celular em plataforma HCS (High Content Screening) com o SARS-CoV-2. Os resultados oriundos dos ensaios em HTC serão usados como base para a identificação de hits e a proposição de derivados com atividades aprimoradas.

Proposta: Ensaiar compostos já disponíveis no laboratório e expansão das coleções dos inibidores sintéticos de cisteíno proteases bem como testar duas novas classes de inibidores inéditas. Pretendemos selecionar moléculas inibidoras para as proteases virais M-pro e PL-pro, e do hospedeiro furina e cathepsina L ligadas ao ciclo viral, fornecendo base para a compreensão do mecanismo de ação dos agentes antivirais identificados. A combinação dos resultados de inibição de proteases com dos colaboradores deste projeto e os de maior afinidade e reatividade e que possam agir em mais de uma destas proteases irão para ensaios fenotípicos de invasão e morte celular em plataforma HCS.

8) Sistema point-of-care e sistema automatizado baseado em nanopartículas de ouro para diagnóstico de COVID-19

Docente responsável: [Wendel Andrade Alves](http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/wendel-andrade-alves/)

(<http://propg.ufabc.edu.br/ppgquimica/index.php/resume/wendel-andrade-alves/>)

Objetivo:

Desenvolver nanomateriais que produzam resposta colorimétrica em amostras contaminadas por COVID-19, fazendo uso sondas imunológicas e/ou a detecção da sequência genética do vírus, aplicando posteriormente esse material, em sistemas de papel para fluxo lateral para testes de diagnóstico.