

# Implicarea INCDFM în combaterea pandemiei COVID-19

Actualul context datorat pandemiei COVID-19 este unul impunabil în mare măsură neglijenței în tratarea cu maximă responsabilitate a unor amenințări cunoscute de mai mult timp. Toate statele au fost luate prin surprindere de evoluția pandemiei, însă o investiție constantă și predictibilă în cercetare, referitoare la subiectele de acest tip, ar fi putut să ducă la evitarea acestui episod (vorbim de SARS2, deci evident a existat un precedent). Acum este deja târziu, dar sunt posibilități de minimizare a efectelor, însă semnalele sunt mixte (atât la nivel național, cât și la nivel internațional) privitor la capacitatea factorilor de decizie guvernamentali de a înțelege importanța cercetării științifice în managementul acestui tip de criză.

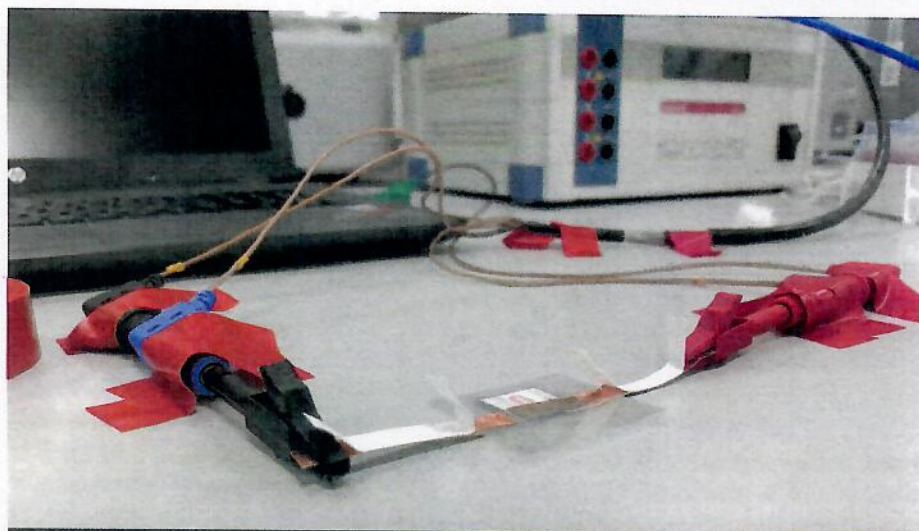
■ Dr. Ionuț Enculescu, Dr. Victor Diculescu, Dr. Victor Kuncser, Dr. Mihaela Baibarac, Dr. Lucian Pintilie, INCDFM

Institutul Național de Cercetare Dezvoltare pentru Fizica Materialelor (INCDFM) este una din instituțiile fa-nion ale cercetării românești, afirmația bazându-se pe rezultatele de calitate înaltă obținute și validate de evaluatori, atât în publicații cu factor ridicat de impact, cât și, din ce în ce mai mult, de beneficiari din rândul companiilor private. Depășind deja paradigma care din păcate este încă folosită pe scară largă, cea a împărțirii cercetării în cercetare fundamentală și aplicativă, cercetătorii din institut sunt focalizați pe obținerea de rezultate științifice originale, cu potențial mare de impact socio-economic. Subiecte precum cele legate de modelarea riscurilor CBRN (chimic, biologic, radiologic, nuclear), de producerea și testarea a diferite tipuri de senzori și biosenzori, de producerea și caracterizarea materialelor funcționale pentru aplicații inclusiv în medicină, sau a materialelor pentru filtrare sau protecție/decontaminare bazate pe arhitecturi submicrometrice, au fost abordate intensiv în ultimii ani. În acest context,

nator sau partener, mai multe expresii de interes pentru tematicile lansate în ultimele zile în cadrul programului *P2-Creșterea competitivității economiei românești prin CDI*, proiecte de tip SOLUȚII, cu focalizare pe câteva teme de cercetare de mare interes în combaterea epidemiei de COVID-19, după cum urmează:

**1. Platformă de testare rapidă.** Un dispozitiv de testare rapidă și cu rezultate de încredere este necesar având în vedere actuala situație economico-socială determinată de pandemia COVID-19. Este de menționat că diagnosticul infecției cu coronavirus este bazat pe teste RTPCR (*real-time polymerase chain reaction*), al căror răspuns, deși extrem de precis, este disponibil la un interval cuprins între 4 și 6 ore de la momentul inițierii analizei, moment care nu întotdeauna corespunde cu cel al prelevării de probe, caz care poate duce la întârzieri de ordinul zilelor în obținerea rezultatului final, când există un număr extrem de mare de probe.

Un dispozitiv de testare rapidă cu specificitate pentru COVID-19 este un obiectiv ce poate fi atins pe termen mediu spre lung. Asta pentru că principiul de funcționare al unui astfel de dispozitiv se bazează pe interacții de tip anticorp-antigenă, în momentul de față neexistând anticorpi specifici COVID-19. Există desigur și alte posibilități de detecție, dar toate bazate pe interacții biomoleculare, iar cer-



cetările pentru identificarea moleculelor implicate necesită timp. Cu toate acestea, există posibilitatea dezvoltării de dispozitive de testare rapidă care, deși nespecifice la COVID-19, permit o identificare rapidă a gradului general de infecție, precum și al stadiului acesteia. Considerăm că este o metodă de *screening*/testare rapidă mult mai precisă decât metoda actuală de măsurare a temperaturii corporale. Implementarea de astfel de dispozitive ar aduce beneficii enorme printr-o triere rapidă a cazurilor ce merită atenție medicală sporită, permițând autorităților să concluzioneze rapid asupra măsurilor ce se impun, inclusiv asupra necesității testării RTPCR. Nu în ultimul rând, posibilitatea producerii de sisteme de detecție rapidă ar aduce României un mare beneficiu economic și social prin producerea internă, în masă, de dispozitive necesare menținerii stării de sănătate a populației, evitând în acest mod problemele asociate importurilor de materiale și dispozitive sanitare supuse și chiar interzise în momentele de criză, datorită controlului strict al guvernelor.

În cadrul INCDFM există *know-how*-ul necesar inițierii de cercetări pentru dezvoltarea unui astfel de dispozitiv de testare rapidă. Cu toate acestea, activitățile pot fi desfășurate în cooperare cu instituții și cercetători de prestigiu în acest domeniu. În ultimii ani, atenția noastră a fost îndreptată și către activități de cercetare ce au avut ca obiectiv dezvoltarea de biosenzori cu anticorpi și ADN. Totodată, au fost implementate cercetări pentru obținerea și utilizarea de electrozi flexibili integrați cu componente microfluidice de cost redus. Aceste sisteme integrate reprezintă baza dispozitivelor de testare rapidă. De asemenea, se are în vedere ca metodologia de detecție a dispozitivului de testare rapidă să se bazeze pe metode colorimetrice (modificare culori), ceea ce poate permite observarea vizuală a infecției, stadiului acesteia și, nu în ultimul rând, utilizarea acestor dispozitive și de către personalul nespecializat. Arhitectura acestor dispozitive trebuie gândită astfel încât să permită interschimbabilitatea componentelor biologice, reprezentând o platformă ce poate fi adaptată, cel puțin la nivel teoretic, detecției unui număr larg de infecții.

O a doua direcție de cercetare, care ar putea veni în sprijinul atât al personalului medical implicat în lupta pentru salvarea pacienților infectați, dar și pentru cetățenii



Figura 2 - Instalație de electrofilare ce poate fi utilizată în realizarea filtrelor din fibre cu dimensiuni sub-micrometrice pentru măști de protecție

eficace, ar fi legată de folosirea unor fibre cu diametre submicrometrice pentru echipamente de protecție (în special filtre pentru măști). Este cunoscut faptul că virusul are dimensiuni caracteristice ceva mai mari de 100 nm (de 1000 de ori mai mic decât grosimea unui fir de păr), dar el este transportat în general de picături de lichid (salivă) sau de particule de praf cu dimensiuni submicrometrice. Majoritatea materialelor textile nu sunt eficiente în acest caz, iar materialele speciale sunt scumpe și în actualul context greu de procurat. Mai mult decât atât, performanțele dispozitivelor importate sunt de multe ori discutabile. Tehnologiile de filare și echipamentele dezvoltate de institut pentru acest scop pot fi transferate unei companii interesată să scaleze producția de fibre submicrometrice pentru realizarea de dispozitive de protecție specifice și sigure în actualul context.

**2. Platformă de monitorizare și decontaminare.** Această tematică intră în categoria măsurilor de prevenție a răspândirii unei epidemii, precum și în categoria măsurilor de triere a persoanelor susceptibile a fi infectate cu virusul COVID-19. INCDFM este deja implicat în dezvoltarea unor sisteme integrate de intervenție în cazul unor incidente tip CBRN, în speță a celor asociate unor acțiuni infracționale, a căror posibilitate de apariție, inclusiv la nivel național, devine din ce în ce mai mare. În acest sens, participăm la un proiect de tip *Soluții în derulare*, care are ca obiectiv fundamentarea științifică, configurarea corespunzătoare, implementarea, optimizarea și testarea unui astfel de sistem multicomponent compus din: (i) aplicația informatică pentru monito-

cidentelor CBRN, (ii) sistemul de senzori dedicați dispuși într-o configurație inovativă și (iii) complexul modular și baza metodologică de evaluare a caracteristicilor exploziilor cu componente CBRN.

Expertiza dobândită în acest proiect, atât pe partea de modelare, cât și pe partea de integrare a senzorilor radiologici într-un dispozitiv mobil de evaluare a riscurilor în cazul unui atac de tip nuclear, poate fi utilă și în modelarea răspândirii virusului COVID-19, precum și în dezvoltarea unor echipamente mobile de decontaminare biologică și monitorizare a riscului de îmbolnăvire cu virusul COVID-19, prin măsurarea temperaturii celor suspecți de infectare. INCDFM are deja expertiză în realizarea de materiale pentru detecția în infraroșu, acestea putând fi utilizate și în dispozitive de măsurare a temperaturii de la distanță. De altfel, monitorizarea temperaturii corporale este una din metodele de triere utilizate pentru a depista pacienții suspecți de a fi infectați cu virusul COVID-19, numai că pentru această triere se utilizează pirometre portabile, care necesită o apropiere considerabilă între pacient și cel care utilizează pirometrul pentru măsurarea temperaturii. O soluție mai sigură ar consta în utilizarea unui monitor fix de temperatură, în fața căruia se așează pacientul, indicația de temperatură putând apărea pe un ecran situat la o distanță sigură, eventual în altă cameră. Se elimină astfel posibilitatea contaminării prin apropiere, la o distanță prea mică, de un posibil infectat cu COVID-19.

**3. Modelarea răspândirii virusului.** INCDFM poate contribui cu soluții inovative legate de modelarea dinamicii răspândirii virusului SARS-CoV-2 pe teritoriul



Figura 3 - Detectors piroelectrici pentru radiație infraroșie, utilizați pentru măsurarea energiei fasciculelor laser. Astfel de elemente de detecție pot fi utilizate și pentru măsurarea temperaturii de la distanță, în conjuncție cu un sistem optic de formare a imaginii subiectului pe suprafața elementului de detecție. INCDFM produce astfel de elemente de detecție, și are expertiza necesară, atât pentru producerea de pirometre portabile, cât și fixe.

modelelor statistice utilizate în mod curent în fizica sistemelor multi-particulă. În acest mod se poate baleia întreaga clasă de modele folosite în virusologia actuală, începând de la modelele statistice simple aplicabile unui comportament social mediat (*comportamental mean-field models*) specific sistemelor omogene, până la modelele cele mai complicate aplicabile sistemelor sociale neomogene cu comportament aleatoriu (modele epidemiologice de tip rețea). Astfel, pot fi propuse noi modele epidemiologice bazate pe generalizarea și adaptarea parametrică a evoluției aleatoare a unei populații aflate în permanentă mișcare și interacțiune comunicativă, care poate fi echivalată fie cu un sistem dezordonat de puncte materiale aflate în mișcare Browniană, cu probabilitate modelabilă de interacțiune, fie cu un sistem dezordonat de momente magnetice ale căror poziții medii evoluează în timp și care au o probabilitate modelabilă de a se cupla în clusteri magnetici. În ambele cazuri aplicabile sistemelor de tip rețea de entități (particule, momente magnetice sau indivizi) se poate urmări nu numai evoluția în timp a contaminării (parametru de ieșire tipic comportamentelor sociale mediate), ci și evoluția spațială a acesteia (reflectată spre exemplu de dinamica și evoluția spațio-temporală a clusterizării momentelor magnetice).

Fără îndoială, soluțiile propuse de institut, bazate pe astfel de echivalente au marele avantaj al utilizării unor modele fizice versatile, ușor verificabile experimental și capabile să permită corespondențe credibile și intuitive între parametrii specifici sistemelor materiale și respectiv sistemelor epidemiologice. Se pot realiza astfel softuri specifice, care să prezică evoluția contami-

nării virusologice, cu localizarea grupurilor contaminate (clusterilor) într-o populație dată, în funcție de un set de parametri scalabili pe baza datelor din primele stadii ale contaminării.

**4. Noi metode de testare și tratament pentru afecțiuni medicale cu mortalitate ridicată, inclusiv cele de natură infecțioasă.** INCDFM derulează în cadrul Programului Operațional Competitivitate (POC) 2014-2020, un proiect tip „Parteneriate pentru transfer de cunoștințe”, cu titlul „Analize fizico-chimice, materiale nanostructurate și dispozitive pentru aplicații în domeniul farmaceutic și medical din România (AMD-FARMA-MED-RO)”, care are ca obiectiv transferul de cunoștințe de la INCDFM la întreprinderi din domeniul economic al sănătății și industriei farmaceutice. Sunt deja în derulare 8 contracte subsidiare de parteneriat efectiv (activități de tip D), focalizate pe: i) dezvoltarea a noi forme solide și formulări ale azatioprinei – imunosupresor folosit în domeniul farmaceutic în etapa post-operatorie a transplantului de organe; ii) dezvoltarea unor biosenzori bazați pe materiale compozite de tip nanotuburi de carbon/oxid de grafenă (CNT/GO) funcționalizat cu polipirol dopat cu heteropolianioni pentru detecția acidului folic; iii) dezvoltarea unor imunosenzori bazați pe polimeri conjugați și GO/oxid de grafenă redus (RGO) pentru detecția biomarkerilor de tipul receptorul factorului de creștere epidermal - EGFR și a receptorului hormonului de stimulare tiroidiană – TSH; iv) dezvoltarea a noi platforme senzoriale de tip RGO și grafenă asamblată în trei straturi (TLG) decorate cu nanoparticule de Ag și Au pentru aplicații în detecția compușilor

farmaceutici; v) realizarea unor structuri electrofilate bazate pe polimeri și CNT ca materiale active în domeniul senzorilor electrochimici și senzorilor optici pentru detecția acidului uric; vi) monitorizarea prin metode optice a fotodegradării atorvastatinei, compus activ în medicamentele utilizate în prevenția bolilor cardiovasculare, având ca efect terapeutic scăderea concentrației grăsimilor din sânge (colesterolul, trigliceridele) și dezvoltarea unor metode de detecție optică și/sau electrochimică; vii) dezvoltarea unor electrozi bazați pe grafenă și polimeri conductivi pentru detecția pepsinei în absența și în prezența unor compuși farmaceutici care au fost administrați în vederea reducerii refluxului gastroesofagian; viii) dezvoltarea a noi teste pentru detecția compușilor farmaceutici care permit reglarea tensiunii arteriale.

Cunoștințele acumulate în cadrul acestor contracte subsidiare vor fi utilizate în evaluarea eficacității și siguranței utilizării unor protocoale de tratament inovative pentru coronavirus. În acest scop, două direcții sunt în prezent abordate. Prima direcție vizează dezvoltarea unui sistem portabil pentru detecția rapidă a SARS-COV-2 din microprobe biologice. Cea de a doua direcție are în vedere monitorizarea proceselor de degradare și de detecție a unor medicamente utilizate în protocolul de tratare a infecției cu virusul SARS-CoV-2, conform ordinului emis de Ministerul Sănătății, publicat în Monitorul Oficial, partea I, nr. 242 din 24 martie. În acest ultim caz, activitatea noastră va fi focalizată pe medicamentele din schema de tratament a COVID-19 pentru forma ușoară a bolii - fără pneumonie, și respectiv forma medie - cu pneumonie fără semne de severitate.

Situația generată de pandemia COVID-19 este una excepțională și necesită măsuri rapide și eficiente. Este însă o situație care devoalează clar legătura între sub-finanțarea cronică a cercetării și lipsa de soluții în prevenirea și tratarea situațiilor de criză de tip epidemic. Ar fi de dorit ca, pe viitor, decidenții politici să realizeze importanța cercetării ca generatoare de răspunsuri la problemele pe care le ridică astfel de situații de criză. Asta ar însemna să învețe din lecția prezentului pentru a asigura în viitor procedurile și materialele necesare în astfel de situații. Investiția acum în cercetare este ca o măsură de prevenție. Rămâne de văzut dacă politicienii vor învăța ceva din criza actuală.