

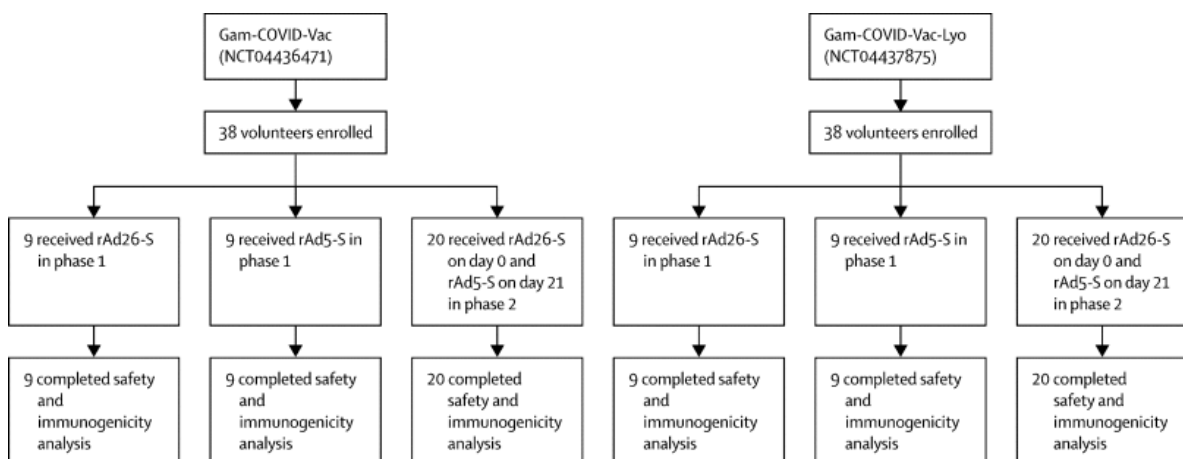
04 de setembro de 2020

Acesse [o portal do OBTEC COVID-19](#) para o histórico de notícias e artigos científicos, estudos de PI e financiamentos relacionados ao novo coronavírus.

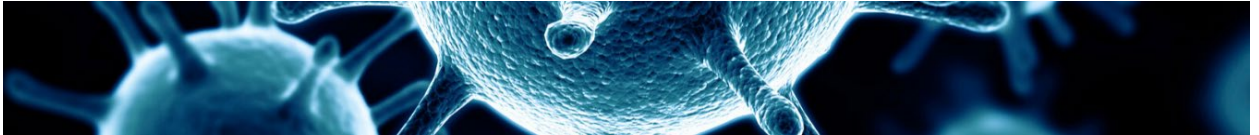
| | | |
|--|---|---|
| <p style="text-align: center;">ESTUDOS SOBRE COVID-19</p> <p><small>DISPONÍVEIS:</small></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Panorama das Patentes Depositadas no INPI Descrevendo Métodos de Diagnóstico para Coronavírus e Outras Vírus Respiratórias 2. Pedidos de Patente de Ventiladores Pulmonares 3. REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI 4. RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERON: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil 5. FAVIPYRAVIR: Tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI 6. Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p> | <p style="text-align: center;">TRÂMITE PRIORITÁRIO</p> <p style="text-align: center;">Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.</p> <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p> | <p style="text-align: center;">FINANCIAMENTO & INCENTIVOS</p> <p style="text-align: center;">No observatório de tecnologias do INPI encontre a lista atualizada de financiamentos e incentivos disponíveis para Pesquisa Desenvolvimento e Inovação de tecnologias relacionadas ao COVID-19</p> <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p> |
|--|---|---|

DESTAQUES

Artigo apresenta os resultados de segurança e imunogenicidade, referentes às fases I e II de testes clínicos, da vacina Russa contra o SARS-CoV-2. A vacina heteróloga foi desenvolvida utilizando dois componentes, um vetor de adenovírus recombinante tipo 26 (rAd26) e um vetor de adenovírus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos carregando o gene para a glicoproteína S do SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). O estudo avaliou ainda duas formulações (congelada e liofilizada) desta vacina. O estudo foi realizado entre junho e agosto de 2020 com 76 participantes (38 em cada fase). A vacina apresentou bom perfil de segurança e induziu fortes respostas imunes humorais e celulares nos participantes. O estudo está agora em fase 3 (04/08/2020). Fonte: [Lancet](#)

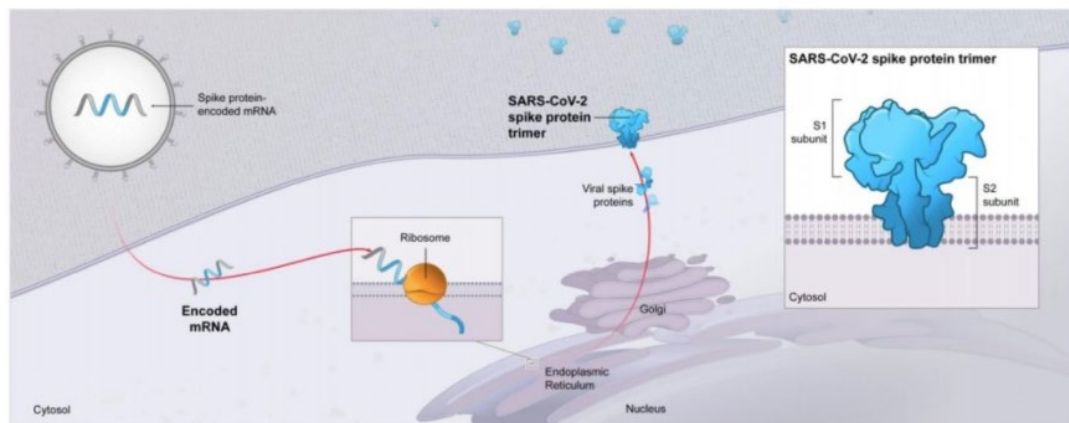


Em entrevista, o Diretor Médico da Moderna Therapeutics, explica a tecnologia envolvida na vacina de mRNA em desenvolvimento pela *startup*. Além da vacina para a COVID-19, a



empresa também emprega a tecnologia no estudo de vacinas para doenças tropicais, como Chikungunya e Ebola. O Diretor explica que, ao invés de administrar a proteína, a administração do mRNA permite ensinar as células do corpo a produzir proteínas codificadas pelo código do mRNA. No caso da vacina contra SARS-CoV-2, o mRNA deve determinar que as células do hospedeiro produzam a proteína *spike*, reconhecida pelo sistema imune, que passa a produzir os anticorpos específicos contra esta proteína. Como a proteína *spike* é responsável pela entrada do vírus na célula, os anticorpos que a reconhecem são chamados de neutralizantes. Como vantagens do emprego desta tecnologia, é citada a maior facilidade de produção e o fato do processo de imunização ter maior similaridade com o processo biológico.

(02/09/2020). Fonte: [Health Policy Watch](#)



MEDICAMENTOS

Artigo fala na mudança de foco para coquetéis de anticorpos visando a tempestade de citocinas provocada pela COVID-19. Novos dados de ensaios clínicos sugerem que fármacos imunomoduladores individuais podem amortecer o sistema imunológico hiperativo no COVID-19 grave. Enquanto se aguarda a publicação dos dados de uma série de inibidores de IL-6 e GM-CSF entre outros, em testes em humanos, a necessidade de combinar agentes direcionados a diferentes citocinas (politerapia) está emergindo como o caminho provável para o tratamento de suporte para pacientes com COVID-19 com SARS (05/08/2020).

Fonte: [Nature Biotechnology](#)

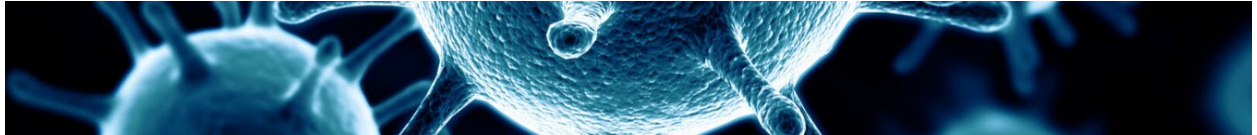


Table 1 | Peer-reviewed evidence for clinical efficacy in COVID-19 of anti-IL-6, anti-IL-1, anti-GM-CSF and anti-TNF mAbs alone and in combination, as of 9 July

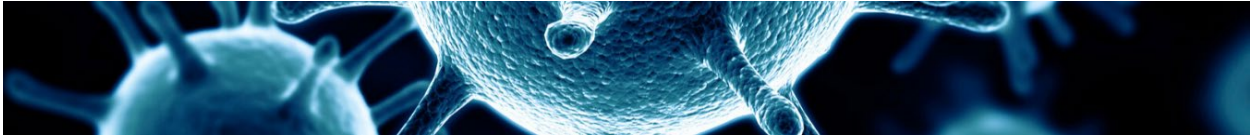
| Drug/company | Target | Peer-reviewed published human data | Trial type, data readout/polytherapy or monotherapy |
|--|---------------|--|---|
| Anti-IL-6 drugs | | | |
| Ilisira (levilumab)/Biocad | IL-6R | N.A. | Phase 3 (NCT04397562)/monotherapy |
| Kevzara (sarilumab)/Regeneron, Sanofi | IL-6R | Bennuci et al. <i>J. Med. Virol.</i> (30 May 2020); Della-Torre et al. <i>Ann. Rheum. Dis.</i> (3 July 2020) | Phase 3, suspended (NCT04327388)/monotherapy |
| Sylvant (siltuximab)/EUSA Pharma, BelGene | IL-6 | N.A. | Phase 3 (NCT04330638), readout end of September/monotherapy Phase 3 (NCT04330638), readout end of September/polytherapy with Kineret |
| Actemra (tocilizumab)/Roche | IL-6R | Luo et al. <i>J. Med. Virol.</i> 37 , 814–818(2020); Sclascia et al. <i>Clin. Exp. Rheumatol.</i> 38 , 529–532 (2020); Kewan et al. <i>EClinicalMedicine</i> (18 June 2020); Guaraldi et al. <i>Lancet Rheumatol.</i> (24 June 2020) | Phase 3 (NCT04320615), readout end of August/monotherapy Phase 3 (NCT04330638), readout end of September/polytherapy with Kineret |
| Olokizumab (R-Pharm) | IL-6 | N.A. | Phase 2/3 (NCT04380519), readout mid-October/monotherapy |
| Ciazakizumab/Bristol-Myers Squibb, Alder Biopharmaceuticals | IL-6 | N.A. | Phase 2 (NCT04348500), readout end of December/monotherapy Phase 2 (NCT04363502), readout end of August/monotherapy Phase 2 (NCT04343989), readout beginning July/monotherapy |
| Anti-IL-1 drugs | | | |
| Kineret (anakinra)/Novartis, Swedish Orphan Biovitrum | IL-1 | Cavalli et al. <i>Lancet Rheumatol.</i> 2 , e325–e331 (7 May 2020) | Phase 3 (NCT04364009), readout mid-September/monotherapy |
| Ilaris (canakinumab)/Novartis | IL-1 β | N.A. | Phase 3 (NCT04362813), readout end of July/monotherapy |
| RPH-104 (fusion comprising IL-1R1 and IL-1RAcP linked to IgG heavy chains)/R-Pharm | IL-1 β | N.A. | Phase 2/3 (NCT04380519), readout mid-October/monotherapy |
| Anti-GM-CSF drugs | | | |
| Mavrilimumab/Kiniksa | GM-CSF | De Luca et al. <i>Lancet Rheumatol.</i> (16 June 2020) | Phase 2 (NCT04399980), readout end of May 2021/monotherapy |
| Lenzilumab (an engineered non-fucosylated recombinant human IgG1 mAb)/Humanigen | GM-CSF | N.A. | Phase 3 (NCT04351152), readout September/monotherapy |
| TJ003234 (a humanized IgG1 mAb)/I-Mab | GM-CSF | N.A. | Phase 1/2 (NCT04341116), readout September/monotherapy |
| Gimsilumab/Rolvant | GM-CSF | N.A. | Phase 2 (NCT04351243), readout October/monotherapy |
| Otilimab/MorphoSys, GlaxoSmithKline | GM-CSF | N.A. | Phase 2 (NCT04376684), readout mid-December/monotherapy |
| Namilumab/Izana | GM-CSF | N.A. | Part of CATALYST trial/monotherapy |
| Anti-TNF-α drugs | | | |
| XPro1595/Inmune Bio | TNF- α | N.A. | Phase 2/3 (NCT04370236), readout February 2021 (not yet recruiting)/monotherapy |
| Gamifant (emapalumab)/Swedish Orphan Biovitrum | TNF- α | N.A. | Phase 2/3 (NCT04324021), readout July/monotherapy |
| Remicade (Infliximab)/Janssen | TNF- α | N.A. | Phase 2 (NCT04425538), readout September/monotherapy Part of CATALYST trial/monotherapy |

N.A., not available

Pesquisadores oferecem um paradigma de tratamento simples usando dois medicamentos genéricos que visam a resposta hiperinflamatória que caracteriza o ponto de viragem de COVID-19 leve a grave / crítico ao direcionar a biossíntese de leucotrieno com zileuton (formulação de liberação controlada) e antagonista do receptor de cisteinil leucotrieno 1 com montelucaste (06/08/2020). Fonte: [Frontiers in Pharmacology](#)

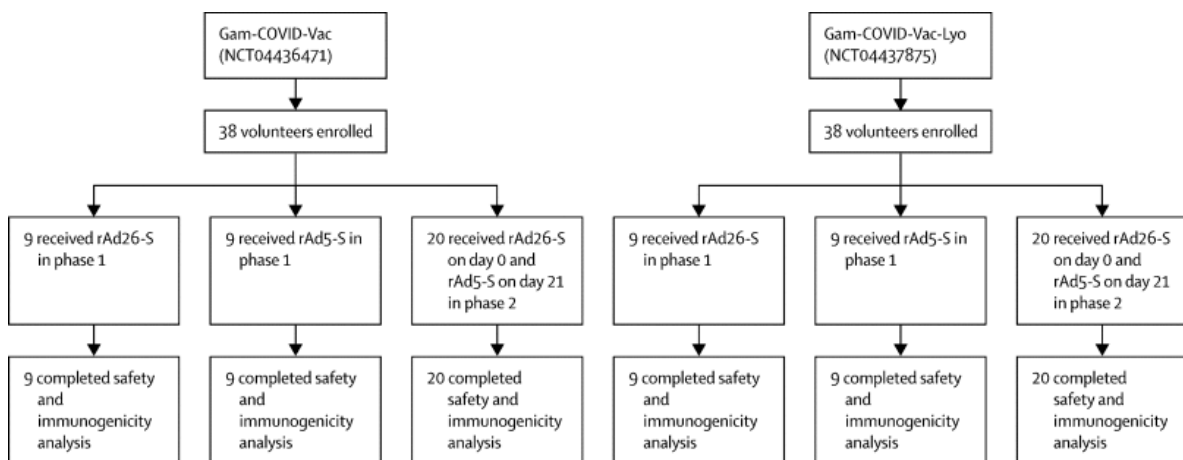
VACINAS

Estudo evidencia que uma vacina candidata SARS-CoV-2 provavelmente corresponderia a todas as variantes atualmente em circulação. Foram realizadas análises filogenéticas, de genética populacional e bioinformática estrutural de 18.514 sequências do vírus SARS-CoV-2 e comparadas com a sequência na qual a maioria das vacinas candidatas se baseia. Os autores encontraram diversidade limitada nos genomas do SARS-CoV-2: apenas 11 locais mostram polimorfismos em > 5% das sequências; no entanto, duas mutações,

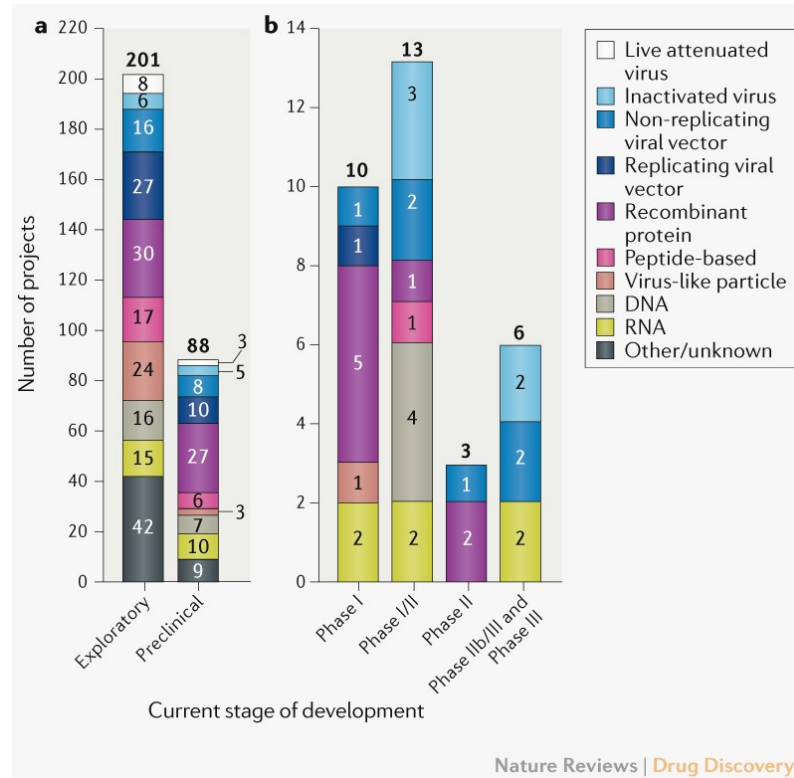
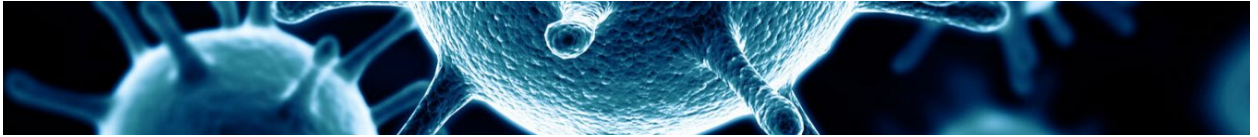


incluindo a mutação D614G na proteína *Spike*, já se tornaram consenso. Embora a rápida disseminação da mutação D614G justifique um estudo mais aprofundado, os resultados do estudo indicam uma diversidade mínima encontrada entre as sequências SARS-CoV-2, geralmente não em pontos essenciais do código genético. Essas descobertas sugerem que uma única vacina candidata deve ser eficaz contra linhagens circulantes atualmente (31/08/2020). Fonte: [PNAS](#)

Artigo apresenta os resultados de segurança e imunogenicidade, referentes às fases I e II de testes clínicos, da vacina Russa contra o SARS-CoV-2. A vacina heteróloga foi desenvolvida utilizando dois componentes, um vetor de adenovírus recombinante tipo 26 (rAd26) e um vetor de adenovírus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos carregando o gene para a glicoproteína S do SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). O estudo avaliou ainda duas formulações (congelada e liofilizada) desta vacina. O estudo foi realizado entre junho e agosto de 2020 com 76 participantes (38 em cada fase). A vacina apresentou bom perfil de segurança e induziu fortes respostas imunes humorais e celulares nos participantes. O estudo está agora em fase 3 (04/08/2020). Fonte: [Lancet](#)



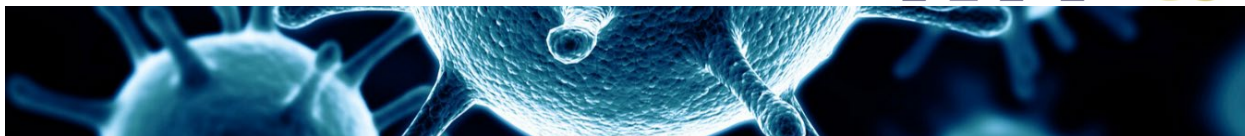
Artigo apresenta o panorama atual do desenvolvimento de vacinas para a COVID-19. Em 2 de setembro de 2020, o cenário global de P&D da vacina COVID-19 inclui 321 vacinas candidatas. Destas, 32 vacinas candidatas estão em ensaios clínicos, com planos de inscrever mais de 280.000 participantes de pelo menos 470 locais em 34 países diferentes (04/08/2020). Fonte: [Nature Reviews Drug Discovery](#)



A Pfizer anunciou que pretende divulgar o resultado dos testes da vacina de RNAm contra COVID-19 já em outubro. A última fase de testes da proteção ainda está acontecendo e já foi realizada com 23.000 voluntários com idades entre 18 e 85 anos. Desse total, 1.000 serão testados no Brasil, com voluntários na Bahia e em São Paulo. Os demais participantes estão distribuídos em 39 estados dos Estados Unidos, e também na Argentina e na Alemanha. A empresa espera chegar a um total de 30.000 voluntários. (03/08/2020). Fonte: [Exame](#)

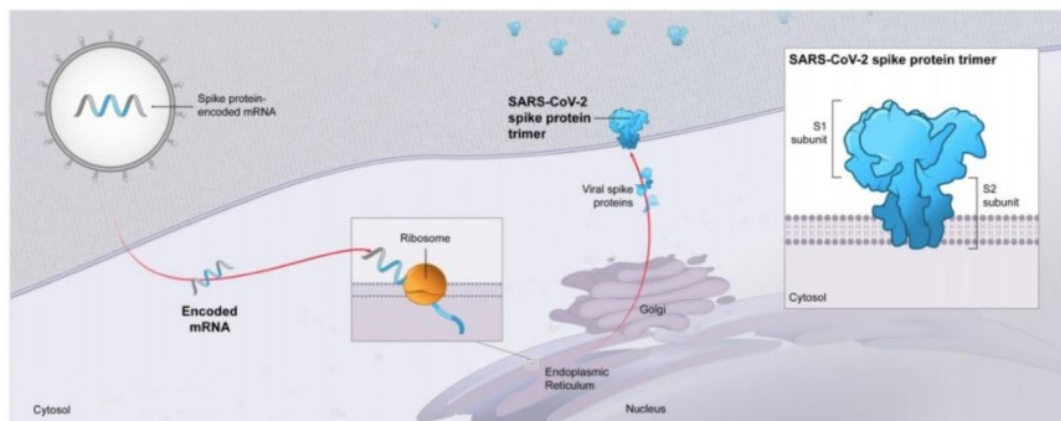
Através da aplicação de imunoinformática, foram identificadas sequências de epítopos de múltiplas glicoproteínas que desempenham papel crucial na patogênese da COVID-19. Particularmente, os epítopos foram mapeados a partir do domínio de ligação ao receptor conservado da proteína *spike*, que foram validados experimentalmente em SARS-CoV-1 como um alvo promissor para o desenvolvimento de vacinas. Uma construção de vacina com múltiplos epítopos compreendendo epítopos de células B, CTL e HTL foi desenvolvida juntamente com a fusão de adjuvantes e ligantes. Os epítopos identificados foram considerados altamente antigênicos, estáveis, não alergênicos, não tóxicos e com conservação exibida em vários isolados de SARS-CoV-2 de diferentes países (01/09/2020). Fonte: [Expert Rev Vaccines](#).

Em entrevista, o Diretor Médico da Moderna Therapeutics, explica a tecnologia envolvida na vacina de mRNA em desenvolvimento pela *startup*. Além da vacina para a COVID-19, a empresa também emprega a tecnologia no estudo de vacinas para doenças tropicais, como Chikungunya e Ebola. O Diretor explica que, ao invés de administrar a proteína, a administração do mRNA permite ensinar as células do corpo a produzir proteínas codificadas pelo código do mRNA. No caso da vacina contra SARS-CoV-2, o mRNA deve



determinar que as células do hospedeiro produzam a proteína *spike*, reconhecida pelo sistema imune, que passa a produzir os anticorpos específicos contra esta proteína. Como a proteína *spike* é responsável pela entrada do vírus na célula, os anticorpos que a reconhecem são chamados de neutralizantes. Como vantagens do emprego desta tecnologia, é citada a maior facilidade de produção e o fato do processo de imunização ter maior similaridade com o processo biológico.

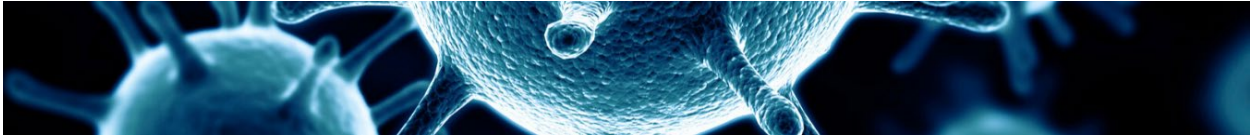
(02/09/2020). Fonte: [Health Policy Watch](#)



CIÊNCIA

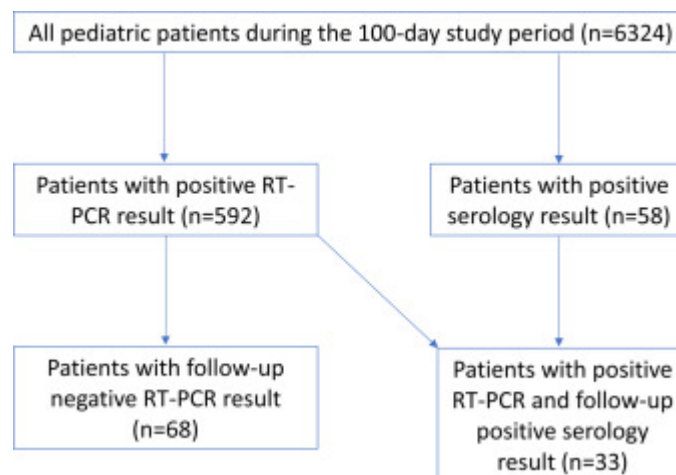
Os autores discutem que o conhecimento sobre o SARS-CoV-2 está fervilhando em todo o mundo, com muitos estudos evolutivos surgindo simultaneamente. Apontam que são utilizados dados públicos de RNA para descobrir as chamadas mutações de um único nucleotídeo - SNPs no genoma do vírus, e que as análises evolutivas foram amplamente baseadas nessas mutações. Afirmam que detectaram de forma confiável modificações de RNA de A para G nos dados de RNA de SARS-CoV-2, presumivelmente causadas pelas enzimas de desaminação do hospedeiro. Afirmam que os pesquisadores devem esclarecer seu significado biológico antes de considerarem relevantes as mutações como SNPs ou modificações de RNA (28/08/2020). Fonte: [PLOS ONE](#)

Dados de telefones celulares estão sendo utilizados em todo o mundo como parte da resposta à pandemia da COVID-19, com o objetivo de mapear o movimento da população, definir parâmetros para modelos de transmissão da doença e orientar a alocação de recursos. Quando agregados, esses dados fornecem estimativas epidemiológicas relevantes sobre a mobilidade da população. Esses dados fornecem percepções valiosas, mas sem experiência e diligência é fácil o erro de interpretação que pode causar danos, mesmo que inadvertidamente. O artigo compartilha uma estrutura para desenvolvimento de uma linguagem comum de comparação entre os vastos conjuntos de dados. Uma linguagem compartilhada permitirá sincronizar análises futuras com as limitações de cada métrica. Juntas, as considerações fornecem orientações para os formuladores de políticas e podem informar os modelos epidemiológicos sobre o distanciamento físico e a disseminação espacial da COVID-19. Combinadas com dados clínicos e de saúde pública, essas métricas terão um papel importante no planejamento de reversões de distanciamento porque ajudam a estimar o efeito de várias reversões nos padrões reais de mobilidade no solo e,

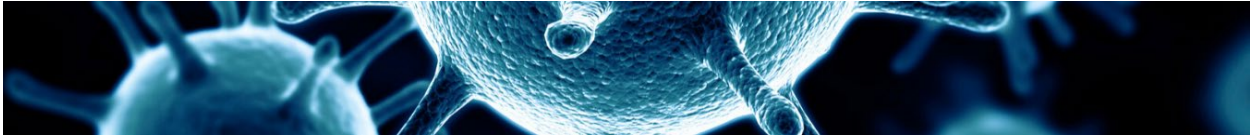


como resultado, na propagação da epidemia (01/09/2020). Fonte: [The Lancet Digital Health](#)

Estudo de análise retrospectiva de crianças testadas para SARS-CoV-2 por RT-PCR e anticorpos IgG em um hospital pediátrico autônomo incluiu 6.369 pacientes submetidos a testes de PCR e 215 pacientes que foram submetidos a testes de anticorpos, que determinou quanto tempo leva para que as crianças com coronavírus consigam eliminá-lo de seus corpos e quando elas começam a produzir anticorpos. A maioria dos pacientes demonstrou um período prolongado de eliminação viral após a infecção com SARS-CoV-2. Apenas 17 de 33 pacientes demonstraram anticorpos neutralizantes adequados durante o período de coleta da amostra. Neste estudo, os pesquisadores demonstraram que anticorpos IgG direcionados contra as glicoproteínas S1 e S2 do SARS-CoV-2 podem ser detectados em amostras de sangue de crianças antes da eliminação viral (03/09/2020). Fonte: [The Journal of Pediatrics](#)

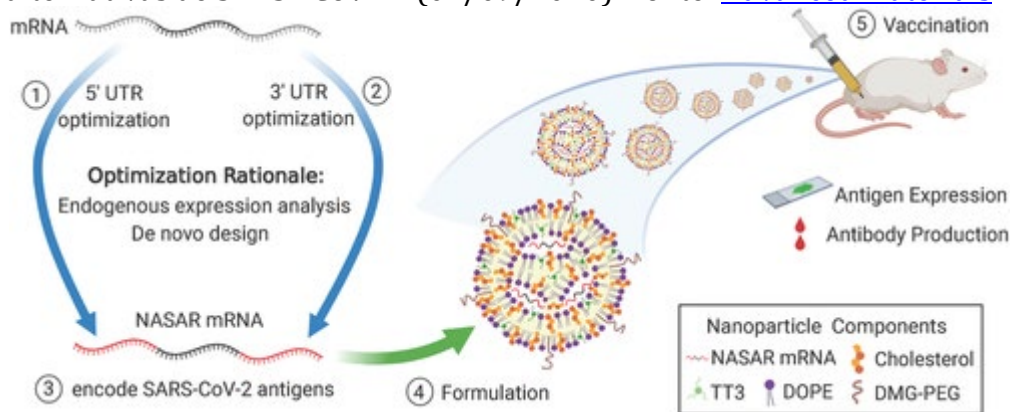


Artigo mostra mais de um terço dos casos de COVID-19 apresentaram envolvimento neurológico, e muitos pacientes gravemente enfermos desenvolveram infecção e lesão de múltiplos órgãos. No entanto, menos de 1% dos pacientes graves tinham um nível detectável de SARS-CoV-2 no sangue, levantando a questão de como o vírus se espalha pelo corpo. Neste estudo, pesquisadores propõem que os terminais nervosos na mucosa orofacial, olhos e neuroepitélio olfatório atuam como pontos de entrada para a invasão cerebral, permitindo que o SARS-CoV-2 infecte o tronco cerebral. Ao explorar os compartimentos da membrana subcelular de células infectadas, uma característica comum a todos os coronavírus, o SARS-CoV-2 é capaz de se disseminar do cérebro para a periferia via transporte axonal vesicular e difusão passiva através da retículo endoplasmático axonal, causando lesão de múltiplos órgãos independentemente de uma infecção respiratória subjacente. O modelo proposto esclarece uma ampla gama de fenômenos clinicamente observados em pacientes com COVID-19, como sintomas neurológicos não associados à patologia pulmonar, presença prolongada do vírus em amostras obtidas de pacientes recuperados, resposta imune exagerada e falência de múltiplos órgãos em casos graves com curso e dinâmica variável da doença. Acredita-se que este modelo pode fornecer novos insights sobre a COVID-19 e suas sequelas de longo prazo e estabelecer



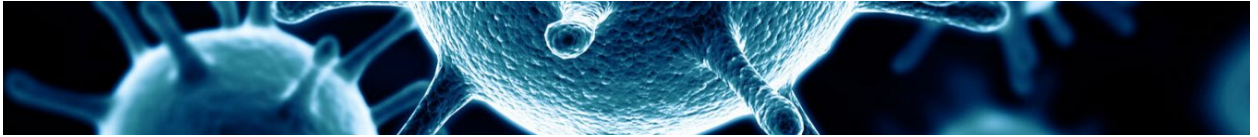
uma estrutura para pesquisas futuras (05/08/2020). Fonte: [Frontiers in Cellular Neuroscience](#)

Neste artigo demonstra que as regiões não traduzidas de mRNAs (UTRs) são sistematicamente projetadas a fim de aumentar a produção de proteínas. Por meio de uma análise abrangente da expressão de genes endógenos e design de novo de UTRs, a combinação ideal de UTRs 5' e 3' são identificados e denominados NASAR, que são 5 a 10 vezes mais eficientes do que os UTRs endógenos testados. Os mRNAs NASAR entregues por nanopartículas TT3 derivadas de lipídios desencadeiam uma expressão de potenciais antígenos SARS-CoV-2. Os anticorpos específicos do antígeno induzidos por nanopartículas TT3 e mRNAs NASAR são duas ordens de magnitude a mais do que aqueles induzidos pelo material de nanopartículas lipídicas MC3 aprovado pela FDA em camundongos vacinados. Os autores citam que esses mRNAs NASAR merecem desenvolvimento adicional como vacinas alternativas de SARS - CoV - 2 (02/09/2020). Fonte: [Advanced Materials](#)



OUTROS TRATAMENTOS

Pesquisadores propõem o uso de nano-argilas de material de alta afinidade para metástases de câncer, tratamento de melanoma e regeneração óssea, para a prevenção e/ou tratamento da COVID-19. Devido à alta afinidade, as nano-argilas capturariam os vírus antes que estes se envolvessem com o hECA2. Neste estudo, simulações em nível molecular e modelagem da interação da proteína S de SARS-CoV-2 e hECA2 foram realizadas com e sem nano-argilas. Os resultados mostraram um nível muito alto de afinidade entre a proteína S de SARS-CoV-2 e nano-argilas e o hECA2. Essas nano-argilas, uma vez que já são utilizadas como carreadores de fármacos, também poderiam ser injetadas como medicamento “só de argila”. Também foram fornecidas recomendações para futuros estudos *in vitro* e *in vivo* (28/08/2020). Fonte: [Nanoscale Research Letters](#)



TESTES PARA DIAGNÓSTICO

A escassez de conhecimento sobre a dinâmica da resposta imune à infecção levou à hesitação em recomendar o uso de testes de imunodiagnóstico rápidos, embora os testes de sorologia rápida estejam comercialmente disponíveis e sejam escaláveis. Artigo discute sobre a resposta imunológica frente à COVID-19, discute os prós e contras dos testes sorológicos e as estratégias ideais de testagem (17/07/2020). Fonte: [The Lancet Infectious Diseases](#)

Neste estudo procurou utilizar o princípio da ressonância de plasmon de superfície localizada (LSPR) para desenvolver uma plataforma de detecção opto-microfluídica com nanopontos de ouro, fabricados por eletrodeposição, para detectar a presença e quantidade de anticorpos específicos para a proteína S do SARS-CoV-2. Os autores demonstram que a plataforma opto-microfluídica oferece uma ferramenta de teste de ponto de atendimento promissora para complementar os ensaios sorológicos padrão e tornar o diagnóstico quantitativo de SARS-CoV-2 mais fácil, barato e rápido (03/09/2020). Fonte: [Biosensors and Bioelectronics](#)

