

ARTÍCULO INVITADO**Ciencia, Tecnología e Ingeniería de Materiales: un reto frente a la pandemia***J. de Damborenea*

Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM-CSIC)
Avenida de Gregorio del Amo, 8 28040-Madrid
jdambo@cenim.csic.es

Resumen: El presente trabajo trata de responder a la pregunta de ¿Puede la ciencia de Materiales ayudar a luchar contra las pandemias? La actual crisis originada por el SARS-CoV2 ha puesto sobre la mesa la necesidad de que la comunidad científica aborde desde una perspectiva multidisciplinar. Desde la Ciencia de Materiales se pueden proponer distintos materiales o procesos de funcionalización de las superficies que minimicen el anclaje de patógenos sobre los materiales de uso cotidiano, rompiendo uno de los posibles vectores de transmisión de la infección.

Palabras clave: Materiales, funcionalización, superficies, virus, pandemia.

1. INTRODUCCION.

Es de sobra conocido que nuestro desarrollo se basa en el empleo de los materiales. De hecho, las distintas etapas en las que puede dividirse la historia llevan aparejadas el nombre de los materiales sobre los que se realizó el desarrollo social (edad de piedra, de bronce o de hierro), por lo que podríamos decir que la Humanidad ha vivido de manera continuada en la Edad de los Materiales. Sin embargo, si las etapas anteriormente citadas gozaron de una gran estabilidad temporal (incluso milenios), el desarrollo tecnológico alcanzado, sobre todo a partir de la mitad del siglo XX, hace que el ritmo del cambio sea hoy rápido que en cualquier otro momento de la Historia. Polímeros, cerámicas, silicio y carbono se han sucedido en los últimos años marcando nuevos hitos en el desarrollo de materiales y, quizá, como predijo Ashby predijo, pronto entraremos en la Era de los Materiales Moleculares [1]. Por tanto, la Ciencia e Ingeniería de los Materiales forma parte indisoluble de todos los avances tecnológicos que han supuesto una mejora en la calidad de vida de las sociedades modernas. En este escenario, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud determinó que la COVID-19 podía considerarse como una pandemia. La primera causada por un coronavirus y la primera que pudiera ser controlada. En aquel momento, el director de la OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus predijo que "el coronavirus no es solo una crisis de salud pública, es una crisis que afectará a todos los sectores". En pocos meses, el SARS-Cov-2, el virus que causa la covid-19, se extendió por todo el mundo causando, a fecha de junio de 2021, casi cuatro millones de muertos en todo el mundo.

Ante esta situación de emergencia, todas las ramas del conocimiento científico se pusieron a trabajar con el único objetivo de desactivar los devastadores efectos del virus. Lógicamente la mayor parte de los esfuerzos se han centrado en el desarrollo de vacunas y/o drogas

efectivas que ayuden a superar la infección. Pero la pregunta que muchas de las personas implicadas en la investigación en el área de materiales nos hacíamos era ¿cómo puede contribuir la Ciencia, Ingeniería y Tecnología de Materiales a la lucha contra pandemias como la que estamos sufriendo?

Lo primero es que, para proponer soluciones viables, la investigación debe abordarse desde un punto de vista pluridisciplinar, no sólo con las ideas de los expertos en materiales sino con la implicación directa de virólogos y microbiólogos, conociendo su estructura y los mecanismos por los que se dispersan los patógenos.

2. INTERACCIÓN VIRUS-SUPERFICIE.

Básicamente, los virus están formados por una región central de ácido nucleico, RNA, rodeado de una cubierta proteica. No se consideran realmente un organismo vivo, dado que sólo se reproducen dentro de las células vivas, de las que toman sus enzimas, siendo inertes cuando no tienen interacción celular. En la figura 1 se presenta la estructura típica del SARS-CoV2.

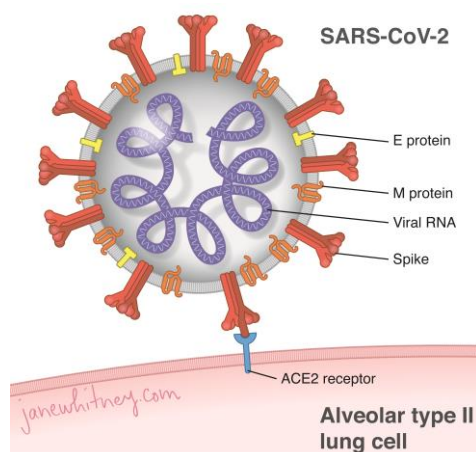


Figura 1. Estructura típica de un coronavirus. Cortesía de la autora, Jane Whitney (www.jane whitney.com)

Como puede verse en la imagen, el SARS-CoV2 es un virus de forma esférica, con un diámetro variable entre 60 y 140 nm, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA). El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica hasta 27 proteínas, de las cuales 4 son estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S tiene forma de espícula y es la responsable de su anclaje a las membranas celulares. Esta sucinta descripción es importante porque la caracterización de los virus es el paso previo al diseño de métodos eficaces en su inactivación.

El coronavirus se transmite de persona a persona a través de las partículas exhaladas al toser o hablar. Esas partículas líquidas tienen diferentes tamaños, desde las más grandes ‘gotículas respiratorias’ (>5-10 µm) hasta las más pequeñas, llamadas ‘aerosoles’ (<5µm). Por tanto, la principal vía de transmisión del virus es aérea, por medio de los aerosoles generados por las personas infectadas. Ahora bien, siendo ésta la causa principal, no se descartan otros vectores de infección como las superficies de los materiales de uso común, lo que el Diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina denomina “fómites”; esto es “objeto inanimado que, por estar contaminado por microorganismos, puede transmitir infecciones”. De hecho, el Center for Disease Control and Prevention (CDC) ha publicado recientemente una actualización en la que se afirma el riesgo de infección con el SARS-CoV-2 a través del contacto con superficies contaminadas por el virus, aunque sea un riesgo más bajo que el de los aerosoles y no constituya, por tanto, la principal vía de transmisión de este virus [1].

Por tanto, y aunque las superficies no son el principal vector de propagación del virus, sí que constituyen una amenaza real para la propagación de todo tipo de patógenos. En la figura 2, extraída de una magnífica revisión de Ruiz-Hitzky y col [2], se recoge la estabilidad del SARS-CoV2 sobre la superficie de distintos materiales.

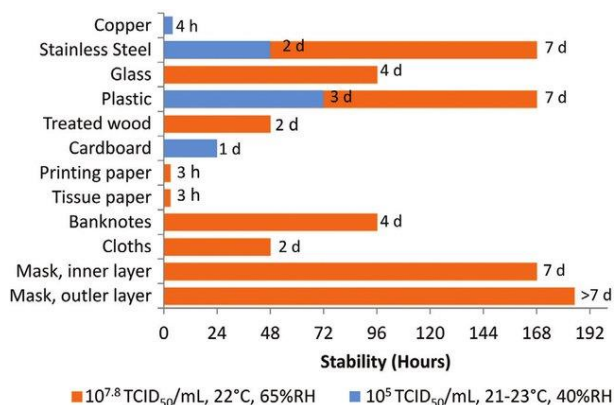


Figura 2. Estabilidad del SARS-CoV2 sobre diferentes superficies con distintas cargas virales (de referencia [2]).

Por estas razones, no debe minimizarse el riesgo de transmisión a través de las superficies contaminadas por pacientes durante la fase más contagiosa de la infección, máxime cuando se encuentran en entornos y ambientes cerrados y masificados como son el transporte o los centros de trabajo [3].

3. MODIFICACIÓN SUPERFICIAL PARA INTERACCIÓN VIRUS-SUPERFICIE.

La ciencia de materiales bebe de muchas fuentes (física, química, biología, ingeniería...) y de ellas se extraen las ideas básicas que nos permiten el desarrollo de nuevos materiales/superficies con propiedades mejoradas. Gracias a estas disciplinas sabemos que la estructura del coronavirus, figura 1, es una bicapa, formada por dos capas de estos fosfolípidos con la parte hidrofóbica apuntando hacia dentro y las cabezas hidrofílicas hacia fuera. Esta característica, como veremos más adelante, va a permitir desarrollar tratamientos específicos para la inactivación del virus. Este mismo principio es el que explica la eficacia del empleo de jabón en la higiene de manos y la utilización de geles hidroalcohólicos. La acción del agua y jabón se debe a que las colas hidrofóbicas de las moléculas de jabón se insertan en la capa lipídica que rodea al virus, separando la membrana y rompiendo el virus. Las moléculas de jabón rodean entonces los fragmentos de virus, bacterias, suciedad o cualquier otra partícula adherida a nuestra piel y forman pequeñas esferas (o micelas) con la parte hidrofóbica mirando hacia adentro y la parte hidrofílica mirando hacia afuera. Peinado y Monje [4] lo resumen perfectamente en el esquema recogido en la figura 2.

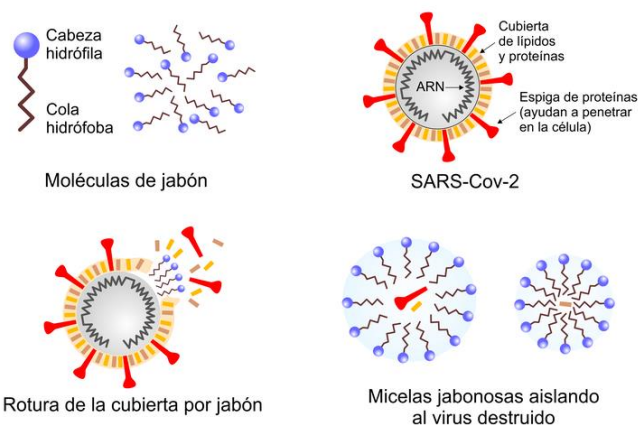


Figura 3. Mecanismo de actuación del jabón sobre el virus. Reproducido con permiso de los autores [4].

Aprovechando esta capacidad de interacción con materiales hidrofóbicos, en 2006 Haldar y colaboradores demostraron que recubrimiento basados en N,N dodecil metil-polietileno imina (PEI) y otros compuestos PEI hidrofóbicos, eran capaces de desactivar el 100% del virus de la gripe en minutos, figura 4, así como otras bacterias patógenas como la Escherichia coli y Staphylococcus aureus [5].

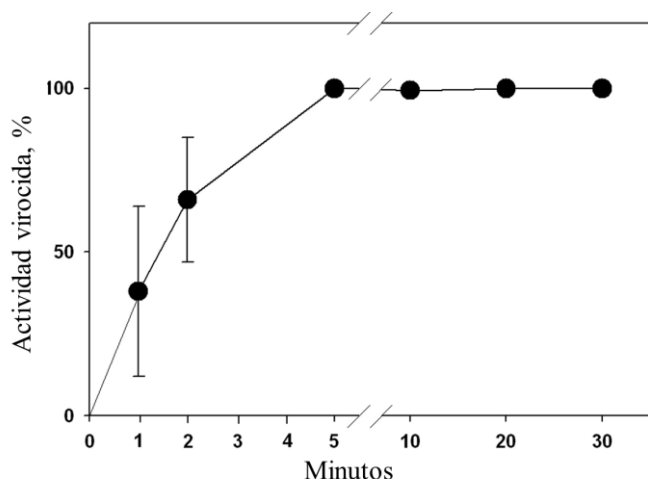


Figura 4. Tiempo de inactivación del virus de la gripe (cepa WSN) en un portaobjetos de vidrio pintado con N,N dodecil metil-polietilén imina (de Haldar et al. PNAS 2006;103:47:17667-17671)

Posteriormente, Hsu y col [6] corroboraron estos resultados no solo para la N,N dodecil metil-polietilén imina sino también con monómeros estructurales similares como el bromuro de dodeciltrimetilamonio (DTAB), eran capaces de inmovilizar al virus de la gripe. Se trataba de recubrimientos en los que, al depositarse, el virus se producía su inactivación debido a la actividad antiviral inherente a la fracción de sal de amonio cuaternario hidrofóbica. Un esquema del mecanismo es el que se muestra en la figura 5.

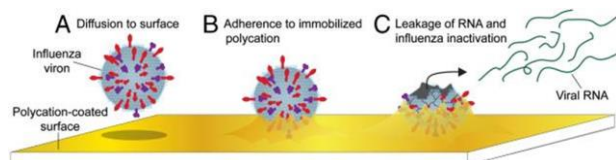


Figura 5. Mecanismo de inactivación del virus de la gripe en superficies recubiertas de policationes hidrofóbicas (de referencia [5], con permiso del autor)

Sun y colaboradores [7] amplían la estrategia basada en la modificación química de las superficies con nuevas moléculas capaces de interactuar con la proteína Spike del SARS-CoV2 (hasta 77 identificadas actualmente). Además, proponen otras dos rutas distintas para el diseño de materiales antivirales basadas en el desarrollo de superficies nanoestructuradas capaces de inactivar los virus. La idea es también la de generar superficies que interactúen con la cápsula envolvente del virus, bien mediante el uso de iones como –por ejemplo– Ag, que tiene propiedades antibacterianas, antivíricas y fungicidas o bien mediante el empleo de nanopartículas que puedan generar efectos excitónicos; esto es, capaces de aportar calor localizado, luz o radicales libres que interfieran con la adherencia del patógeno. Durante los últimos años, se ha prestado atención a este último aspecto. Bodgan y colaboradores [8] demostraron que los óxidos de algunos metales,

como el TiO_2 y el ZnO , poseían fuertes propiedades virucidas, bactericidas y fungicidas. Estas propiedades se alcanzan gracias a su capacidad para inducir procesos fotocatalíticos por la radiación UV. Por lo tanto, la funcionalización superficial mediante recubrimientos basado en óxidos metálicos puede considerarse una alternativa en la lucha contra las enfermedades infecciosas transmitidas por contacto, con la ventaja añadida de no tener efectos adversos sobre la salud humana. Más recientemente, un equipo de investigadores del Sandia National Laboratories [9] han desarrollado capas basadas en Ag/TiO_2 con efectos fotocatalíticos con luz visible y UV-A (365nm) con una capacidad de desactivación del SARS-CoV1 hasta 5 veces mayor que otros tratamientos basados en $\text{Ag/Al}_2\text{O}_3$ o $\text{Cu/Al}_2\text{O}_3$ y con resultados prometedores frente al SARS-CoV2.

La Ciencia y Tecnología de Materiales ha ido implementando todas estas ideas, muchas de ellas generadas años antes de declararse la pandemia, en la lucha contra extensión del virus. Los tratamientos superficiales para evitar la adherencia de virus se han extendido a todos los materiales que forman los equipos de protección individual (EPI) como son batas, pantallas, guantes... Jagadeshvaran et al. [10] han realizado una exhaustiva revisión de distintos tratamientos antivirales basados en la incorporación de nanopartículas (como cobre, plata y zinc), polímeros biocidas, recubrimientos aplicados por pulverización. Además del empleo de materiales carbonosos (nanotubos de carbono, grafeno y sus modificaciones...). Este tipo de tratamientos se han empleado para “dopar” las mascarillas de protección, permitiendo dotarlas de capacidad antiviral. En la fotografía de la figura 6 se aprecia cómo es la capa externa de una mascarilla quirúrgica convencional.

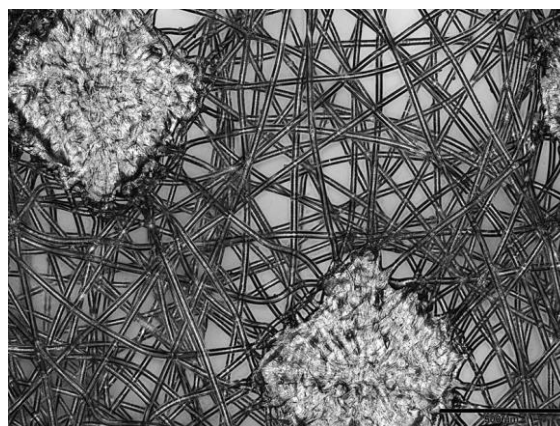


Figura 6. Capa externa de una mascarilla de protección de tipo quirúrgica.

Borkow et al [10], hace ya una década, procedieron a la impregnación de las fibras con óxido de cobre, demostrando que se reducía de forma apreciable el riesgo de contaminación ambiental por el virus de la gripe, sin alterar la capacidad de filtración de las mascarillas.

Durante la pandemia, también hemos asistido al desarrollo de nuevos métodos de síntesis y procesamiento de nanofibras para mascarillas con un éxito indiscutible. Así, la spin-off del CSIC Bioinicia ([www. https://proveil.es/](https://proveil.es/)) revolucionó el mercado con el desarrollo de nanofibras capaces de reducir significativamente la porosidad del tejido y dotándolas con compuestos viricidas.

El desarrollo de las técnicas de fabricación aditiva también ha supuesto un avance significativo en la lucha contra la pandemia. Durante los primeros momentos, y ante la falta de equipamiento hospitalario, las técnicas de FA permitieron la fabricación de pantallas protectoras, conectores para ventilación mecánica o válvulas de reanimación con resultados prometedores. La utilización de polímeros con nanopartículas de cobre es uno de los desarrollos más prometedores. De acuerdo con Zuniga y Cortes [12], el mecanismo antimicrobiano se realiza, en primer lugar, mediante la adhesión del microorganismo a la estructura polimérica. A continuación, las moléculas de agua adheridas sobre la superficie de la matriz polimérica alcanzan a las nanopartículas de cobre, procediendo a su oxidación y posterior liberación de iones de Cu, que dañan la membrana bacteriana. Paralelamente, las reacciones redox entre Cu²⁺ y Cu¹⁺, cataliza la producción de un radical hidroxilo altamente reactivos que también dañan los lípidos de la membrana celular, las proteínas, el ADN, el ARN y otras biomoléculas constituyentes de los microorganismos.

El diseño de nuevas superficies, por tanto, es uno de los retos más apasionantes ante el que nos encontramos. Rakowska y col [13] destacan la importancia de entender las interacciones virus-superficies para ayudar en estrategias que faciliten el control de potenciales brotes infecciosos. De acuerdo con estos autores, son cuatro las propiedades que influyen en la persistencia de un virus sobre una superficie, figura 7.

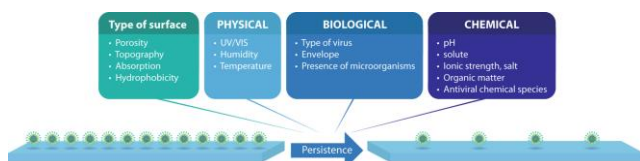


Figura 7. Propiedades superficiales que influyen en la persistencia de los virus (figura extraída de la referencia [13]).

Con este breve artículo queremos poner en valor la importancia de la Ciencia, Ingeniería y Tecnología de Materiales en la lucha contra la pandemia y, en general, en su contribución para una Sociedad más saludable y segura. Como escribieron Sun y Ostrikov [7] “Es una prioridad urgente para los investigadores de materiales avanzados ayudar a encontrar soluciones para eliminar la pandemia de COVID-19”. Y habría que añadir, que también de futuras pandemias. Esa es la tarea que desde la SOCIEMAT tratamos de impulsar.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se encuadra dentro del proyecto PIE-CSIC 202060E194 (Funcionalización de superficies metálicas para evitar la fijación de virus o bacterias) y de las actuaciones previstas en el proyecto “Modificación superficial de materiales metálicos para inhibir la adherencia de patógenos y atenuar su transmisión” de la Plataforma Temática Interdisciplinaria de Salud Global del CSIC.

4.- REFERENCIAS

- [1] CDC, “Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission” <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
- [2] Ruiz-Hitzky, E., et al. Nanotechnology Responses to COVID-19. *Advanced Healthcare Materials*, 9 (2020), 200979.
- [3] Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [4] Peinado, M. y Monje L., “El jabón es un arma muy eficaz contra el coronavirus. The conversation, 21/03/2020. <https://theconversation.com/el-jabon-es-un-arma-muy-eficaz-contra-el-coronavirus-134162>
- [5] Haldar, J., et al. “Polymeric coatings that inactivate both influenza virus and pathogenic bacteria”. *PNAS* November 21, 103 (2006) 17667-17671.
- [6] Hsu, B.B., “Mechanism of inactivation of influenza viruses by immobilized hydrophobic polycations” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 4; 108(1): 61–66.
- [7] Sun, Z. “Future antiviral surfaces: Lessons from COVID-19 pandemic”. *Sustainable Materials and Technologies* 25 (2020) e00203
- [8] Bogdan, J. et al. “Comparison of Infectious Agents Susceptibility to Photocatalytic Effects of Nanosized Titanium and Zinc Oxides: A Practical Approach”. *Nanoscale Research Letters* (2015) 10:309.
- [9] Negrete, O. et al. “Photocatalytic Material Surfaces for SARS-CoV-2 Virus Inactivation”. SANDIA REPORT, SAND2020-9861, 2020.
- [10] Jagadeshvaran, P.L. et al. “Evolution of personal protective equipment from its inception to COVID-19”. *Current Science*, 120 (2021) 1169-1183.
- [11] Borkow G, et al. A Novel Anti-Influenza Copper Oxide Containing Respiratory Face Mask. *PLoS ONE* 5(2010): e11295. doi:10.1371/journal.pone.0011295.
- [12] Zuniga, J. M., Cortes, A. “The role of additive manufacturing and antimicrobial polymers in the COVID-19 pandemic”. *Expert Review of Medical Devices*, 17 (2020) 477-481. DOI: 10.1080/17434440.2020.1756771
- [13] Rakowska, P.D., et al. “Antiviral surfaces and coatings and their mechanisms of action”. *Commun Mater* 2 (2021) 53. <https://doi.org/10.1038/s43246-021-00153-y>