

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Centro de Desenvolvimento Tecnológico**  
**Curso de Biotecnologia**

**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da COVID-19 (SARS-CoV-2)**

**Diego Serrasol do Amaral**

**Pelotas, 2020**

**Diego Serrasol do Amaral**

**Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da COVID-19 (SARS-Cov-2)**

Trabalho acadêmico apresentado ao Curso de Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto

Pelotas, 2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

A111I Amaral, Diego Serrasol do

Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da  
COVID-19 (SARS-Cov-2) / Diego Serrasol do Amaral ;  
Luciano da Silva Pinto, orientador. — Pelotas, 2020.

71 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em  
Biotecnologia) — Centro de Desenvolvimento Tecnológico,  
Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Doença do coronavírus de 2019. 2. Lectinas. 3. Novo  
coronavírus. 4. Glicoproteínas. 5. Vírus envelopado. I. Pinto,  
Luciano da Silva, orient. II. Título.

CDD : 616.0194

**Diego Serrasol do Amaral**

**Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da COVID-19 (SARS-Cov-2)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado, como requisito parcial, para obtenção do Grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 07/12/2020

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto (Orientador)  
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Tatiana Santi Gadelha  
Universidade Federal da Paraíba

Dr. Amilton Clair Pinto Seixas Neto  
Universidade Federal de Pelotas

Ma. Laura Junqueira de Camargo  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **Agradecimentos**

À minha família, por toda minha educação e pela formação do meu caráter.

Aos meus amigos, pelo apoio das mais diversas formas.

Aos meus colegas, por depositarem tanta confiança em mim.

À Universidade Federal de Pelotas, por toda estrutura de ensino.

Aos órgãos de fomento à pesquisa CNPQ e CAPES, pelo suporte nos projetos em que participei.

Aos professores, por todo conhecimento acadêmico e pessoal.

Ao meu orientador, pelas inúmeras conversas e aprendizados ao longo da graduação.

A equipe do laboratório BioPro, por tornarem qualquer discussão altamente conceitual e divertida.

À música, por ser meu ponto de paz.

Às minhas plantas, por terem me ensinado a ter paciência e a aprender com o fluxo natural das coisas.

E principalmente a mim, por não ter desistido.

*Chega*  
*O momento em que é preciso se abdicar pra caminhar*  
*Chega*  
*O momento em que é preciso se matar*  
*Preciso se matar pra viver*  
*Afeto pelos desafetos*  
*Hoje a vida transa com a morte*  
*Onde o azar transa com a sorte*  
*Onde é o fraco quem vence ao forte, subi*  
*Tome essa escada, desci*  
*Na derrota se dá valor à caminhada (DJONGA G., 2017)*

## **Resumo**

AMARAL, Diego Serrasol do. **Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da COVID-19 (SARS-CoV-2)**. Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto. 2020. 71 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Desenvolvimento e Tecnologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020.

A Doença do Coronavírus de 2019 é causada pelo novo Coronavírus, o SARS-CoV-2. Em dezembro de 2019 a China anunciou o primeiro caso de COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) , e três meses depois a Organização Mundial da Saúde anunciou o estado de pandemia mundial. Atualmente a doença já soma mais de 1 milhão de óbitos pelo mundo, e muitos esforços foram somados para o desenvolvimento de tratamentos e profilaxias. Nesse cenário, as lectinas, proteínas com capacidade de se ligar reversivelmente a estruturas glicosiladas, podem auxiliar no combate a vírus envelopados, como o SARS-CoV-2. No caso do novo Coronavírus, a proteína S, glicoproteína responsável pela adesão e entrada viral, apresenta locais de glicosilação em que possivelmente as lectinas possam se ligar e impedir o ciclo viral, como observado em outros vírus envelopados, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e o SARS-CoV. Nessa revisão foram discutidas as possíveis lectinas com capacidade de inibir o ciclo viral do novo Coronavírus e seus mecanismos de ação, observando também as aplicações clínicas possíveis das mesmas.

**Palavras chaves: Doença do Coronavírus de 2019, Novo Coronavírus, Lectinas, Glicoproteínas, Vírus envelopado.**

## **Abstract**

AMARAL, Diego Serrasol do. **Antiviral lectins in the treatment and prevention of COVID-19 (SARS-CoV-2)**. Academic Advisor: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto. 2020. 71 f. Term Paper (Bachelor of Biotechnology) - Center for Development and Technology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2020

Severe acute respiratory syndrome 2 is caused by the new Coronavírus, SARS-CoV-2. In December 2019, China announced the first case of COVID-19, the disease caused by the new Coronavírus, and in three months the World Health Organization announced the state of the world pandemic. Currently, the disease has caused more than 1 million deaths worldwide, and many efforts have been added to the development of treatments and prophylaxis. In this scenario, lectins, proteins that are able to bind reversibly to glycosylated structures, can help fight enveloped viruses, as in the case of SARS-CoV-2. In the new Coronavirus, the S protein, glycoprotein responsible for adhesion and viral entry, presents glycosylation sites where lectins may bind and prevent the viral cycle, as presented to other enveloped viruses, such as HIV and SARS-CoV. In this review, the possible lectins capable of inhibiting the viral cycle of the new Coronavirus and their mechanisms of action were discussed, also observing their possible clinical applications.

**Keywords: Coronavirus disease 2019 , New coronavirus, lectins, Glycoproteins, Enveloped virus.**



## Lista de Figuras

Figura 1 A	Estrutura da glicoproteína S	9
Figura 1B	Estrutura frontal da glicoproteína S	9
Figura 1C	Estrutura glicosilada do monômero da proteína S	9
Figura 2A	Estrutura da ACE2	11
Figura 2B	Local de ligação entre ACE2 e proteína S	11
Figura 3	Fragmento da estrutura da DC-SIGNR	12
Figura 4	Estrutura da CD147	13
Figura 5	Estrutura da UDA	15
Figura 6	Estrutura da HHA	17
Figura 7	Estrutura da GNA	18
Figura 8	Estrutura da APA	18
Figura 9	Estrutura da NICTABA	20
Figura10	Estrutura da GRFT	21
Figura11	Possível mecanismo de ação das lectinas	23

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1      Resumo das lectinas antivirais

4

## Lista de Abreviaturas e Siglas

RBD	<i>Receptor binding domain</i>
ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
TMRSS2	Serina protease transmembrana humana 2
DC-SINGR	Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin-related protein
DC-SING	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3)-grabbing non-integrin
CLR'S	C-type lectin receptors
UDA	Aglutinina da <i>Urtica dioica</i>
CMV	Citomegalovírus humano
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HIV-2	Vírus da imunodeficiência humana tipo 2
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SARS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
COVID-19	Coronavirus disease 2019
NICTABA	Aglutinina de <i>Nicotiana tabacum</i>
NLS	Nuclear localization sequence
GlcNAc	N-Acetilglicosamina
HSV	Vírus da herpes simples
HHA	Aglutinina de <i>Hippeastrum hybrid</i>
GNA	Aglutinina de <i>Galanthus nivalis</i>
APA	Aglutinina de <i>Allium porrum</i>
FIPV	Vírus da infecção peritoneal felina
Man	Manose
HCV	Vírus da hepatite C
MARV	Vírus de Marburg
GRFT	<i>Griffithsin</i>
MERS-CoV	Síndrome respiratória do Oriente Médio
CRD	<i>Carbohydrate recognition domain</i>
CRA	Família das lectinas homólogos da classe V quitinases
EUL	Família da lectina de <i>Euonymus europaeus</i>
Gal	Galactose
RMSD	<i>Root-mean-square deviation of atomic positions</i>
SPR	<i>Surface plasmon resonance</i>

## Sumário

1.	Introdução	1
2.	Objetivos	5
2.1.	Objetivo geral	5
2.2.	Objetivo específico	5
3.	Metodologia	6
3.1.	Busca de literatura especializada	6
3.2.	Critérios de seleção e organização da literatura	6
3.3.	Extração dos dados	6
3.4.	Síntese da revisão	7
4.	Revisão bibliográfica	8
4.1.	Proteínas envolvidas no processo de infecção do vírus SARS-CoV-2	8
4.1.1	Glicoproteína S	8
4.2.	Receptores virais	9
4.2.1.	ACE2	9
4.2.2.	DC-SIGNR	11
4.2.3.	CD147	12
4.3.	Lectinas antivirais	13
4.3.1.	Lectinas antivirais de plantas	13
4.3.1.1.	UDA	14
4.3.1.2.	NICTABA	15
4.3.1.3.	HHA	17
4.3.1.4.	GNA	18
4.3.1.5.	APA	19
4.3.1.6.	FRILL	19
4.3.2.	Lectinas de algas	20
4.3.2.1.	GRFT	20
4.4.	Mecanismos de ação	22
4.4.1.	Domínio de reconhecimento a carboidratos	24
4.4.1.1.	CRD de lectinas de plantas	24
4.4.1.1.1.	UDA CRD	25
4.4.1.1.2.	NICTABA CRD	26
4.4.1.1.3.	HHA e GNA CRD	27
4.4.1.2	CRD de lectinas de algas	28
4.4.1.2.1.	GRFT CRD	28
4.5.	Biodisponibilidade	29
4.6.	Toxicidade e imunogenicidade	31
5.	Considerações finais	32
6.	Referências	36

## 1. Introdução

O termo “lectina” foi proposto na década de 50, para denominar “substâncias semelhantes a anticorpos” detectadas em sementes e frutos de diversas plantas devido a sua capacidade de reconhecimento e especificidade (BOYD; SHAPLEIGH, 1954). Atualmente lectinas são citadas como proteínas com capacidade de se ligar de forma não covalente e específica a mono ou oligossacarídeos. Dessa forma a interação entre essas moléculas envolve pontes de hidrogênio, forças de *Van der Waals* e interações hidrofóbicas (SHARON, 2007).

Amplamente distribuídas na natureza, as lectinas são encontradas em diversos organismos como vírus, bactérias, fungos, plantas, animais entre outros organismos. (AKKOUH *et al.*, 2015). As proteínas ligantes a carboidratos desempenham importantes funções na resposta imune inata de mamíferos, atuando na adesão e reconhecimento de patógenos (CAMBI *et al.*, 2005) e apresentando possível papel na defesa das plantas contra patógenos, predadores herbívoros, insetos e nematóides devido principalmente a sua capacidade de se ligar a glicoconjugados presente em outros organismos, interferindo no crescimento, no desenvolvimento e na fisiologia (PEUMANS; VAN DAMME *et al.*, 1995 , RIPOL *et al.*, 2003)

As lectinas possuem especificidade para carboidratos distintos, como manose, ácido siálico, fucose, N-acetilglicosamina, galactose/N-acetilgalactosamina, glicanos complexos e glicoproteínas, essa propriedade faz com que as lectinas sejam um grupo de proteínas com um grande potencial biotecnológico (WU *et al.*, 2009). Visto que esses carboidratos estão relacionados com o bioreconhecimento, um dos primeiros passos em processos baseados em interações de patógenos e seus hospedeiros, além da interação célula-célula do próprio organismo (SHARON; LIS, 1989, 1993, SILVIA, *et al.*, 2015, MISHRA, *et al.*, 2019).

Essa interação entre o patógeno e seu hospedeiro é o que determina a capacidade de um determinado organismo invadir e se instalar com eficiência, sem ser reconhecido pelas defesas do mesmo. Os vírus também utilizam este tipo de interação para invadir as células dos organismos hospedeiros, e sua capacidade de invasão está relacionada com os

glicoconjugados que decoram essas células (SHARON; LIS, 1989, 1993). A afinidade entre as lectinas das células e os vírus é um dos fatores que define a especificidade do patógeno ao organismo e em alguns casos a maior ou menor virulência do vírus (MORIZONO *et al.*, 2010). A partir da habilidade de reconhecer carboidratos, as lectinas podem impedir a ação vírus, justamente por reconhecerem e se ligar aos glicanos presentes na superfície celular específicos para a associação vírus/célula. As lectinas podem ligar-se à glicoproteínas virais ou até mesmo a receptores virais das células hospedeiras, impedindo a fusão desses e, por conseguinte, a infecção viral (WU; BAO, 2013). As lectinas antivirais já foram identificadas em plantas, bactérias e algas marinhas (MASON; TARR, 2015). Nessa revisão discutiremos a atividade antiviral das lectinas advinda de diversas fontes, resumidas na Tabela 1, e a sua possível atividade antiviral frente ao agente etiológico da pandemia da COVID-19, o SARS-CoV-2, que já causou mais de 1,3 milhões de mortes pelo mundo (Organização Mundial da Saúde, 2020). Também abordaremos as bases estruturais para a especificidade a carboidratos dessas proteínas e os possíveis mecanismos de ação. Em seguida, os desafios encontrados na utilização dessas proteínas e sua biodisponibilidade, propondo soluções utilizando dados disponíveis na literatura, analisamos também a possível toxicidade dessas proteínas na utilização clínica. Por fim, discutiremos a possibilidade de melhorar a capacidade antiviral dessas lectinas e as perspectivas futuras de tratamentos para a Covid 19.

No caso do vírus SARS-CoV-2 a glicoproteína S, presente na superfície, é uma proteína de fusão viral classe I, localizada na parte externa do envelope viral, pode ligar-se preferencialmente ao receptor ACE2 (Enzima conversora da angiotensina 2) da superfície das células humanas e mediar a fusão viral à célula hospedeira (OU *et al.*, 2020). Watanabe (2020), relata que as porções glicanas da proteína S são resumidas em oligomanose (28%), híbridas, complexos ramificados e fucosilados (71%). A semelhança estrutural e a conservação de sequência entre as glicoproteínas S de SARS-CoV-2 e S de SARS-CoV (Coronavírus, responsável pela pandemia de 2002), ressalta a estreita relação entre esses dois vírus que reconhecem o mesmo receptor de superfície celular (KUMAR *et al.*, 2020). Essa

semelhança foi reforçada por um estudo que relatou que o SARS-CoV eliciu respostas policlonais de anticorpos em camundongos, neutralizando potentemente a entrada mediada pela glicoproteína S de SARS-CoV-2 nas células (WALLS *et al.*, 2020). Tendo a glicoestrutura da proteína de fusão viral em vista, é possível que as lectinas apresentem capacidade de reconhecerem essas estruturas e apresentarem atividade antiviral contra SARS-CoV2, como ocorre contra SARS-CoV (KEYAERTS *et al.*, 2007). Diante do exposto, será averiguada nessa revisão a suposta atuação das lectinas antivirais no tratamento e profilaxia da COVID-19. Visando ressaltar os possíveis mecanismos de ação antiviral dessas proteínas e as suas aplicações clínicas.

Tabela 1. Lectinas antivirais com possível ação contra SARS-CoV-2

GRFT	FRIL	APA	GNA	HHA	NICTABA	UDA	Nome
$\beta$ -prisma I	$\beta$ -prisma II	Barril $\beta$	$\beta$ -prisma II	$\beta$ -prisma II	Desconhecida	Semelhante a Heveina	<b>Estrutura</b>
$\alpha$ (1,2) Manbiose	Manose/Gli cose	Manose	Manoses ligados por $\alpha$ (1,3) ou $\alpha$	Man5GlcNAc2	GlcNAc	GlcNAc	<b>Glicano específico</b>
HIV-1, HIV-2, HCV, HSV-2, Coronavírus Aviário, Coronavírus Bovino, Vírus da Bronquite Aviária, Vírus da Hepatite em Ratos, Vírus da Encefalite Japonesa, EMAU et al., 2007; FÉRIR et al., 2011; ISHAG et al., 2013; KOUOKAM et al., 2011; MEULEMAN et al., 2011; MORI et al., 2005; NIXON et al., 2013; O'KEEFE et al., 2010	Influenza e Vírus SARS-CoV-2	HIV-1, HIV-2 e FIPV, SARS-CoV	HIV-1, HIV-2 e FIPV, SARS-CoV	HIV-1, HIV-2, HCMV, Influenza, Coronavírus Felino e SARS-CoV	HIV-1, HIV-2, HSV, Influenza, Coronavírus Felino e SARS-CoV	HIV-1, HIV-2, Vírus da Dengue, HCMV, Vírus linfotrófico de célula humana, SARS-CoV	<b>Atividade antiviral</b>
	LIU et al., 2020	VAN DAMME et al., 1993; KEYAERTS et al., 2007;	BALZARINI et al., 2004b; HSIESH et al., 2010; KEYAERTS et al., 2007.	MULLER et al., 1988; BALZARINI et al., 1991; KEYAERTS et al., 2007; GORDTS et al., 2015.	GORDTS et al., 2015; KEYAERTS et al., 2007.	BALESTRIERI et al., 2008; BALZARINI et al., 1992; FLORES-OCELOTL et al., 2018.	<b>Referência</b>



## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo geral**

O objetivo do presente trabalho foi elaborar uma revisão literária visando responder como e quais as lectinas podem ser utilizadas para tratamento e/ou profilaxia do SARS-CoV-2.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Identificar as lectinas antivirais com possível capacidade inibitória contra SARS-CoV-2;
- Discutir os mecanismos de ação das lectinas;
- Verificar a possibilidade de utilização das lectinas no tratamento de pacientes com COVID-19.

### **3. Metodologia**

#### **3.1. Busca de literatura especializada**

O trabalho elaborado foi realizado em forma de revisão de literatura. Visando encontrar informações e dados pertinentes ao tema “**Lectinas antivirais no tratamento e prevenção da COVID-19 (SARS-Cov-2)**” foram coletados de artigos científicos originais e revisões de relevância para embasar e consolidar nossa análise. Para isso, foram utilizados os bancos de dados PubMed (NCBI) e Google Acadêmico. A busca limitou-se aos últimos 50 anos, com artigos de 1950 a 2020. As palavras-chaves utilizadas foram: Antiviral lectins, antiviral plant lectin, antiviral animal lectin, antiviral bacterial lectin, antiviral fungi lectin, antiviral algal lectin, sars cov lectin control, lectins, mammalian lectin, SARS- CoV-2, COVID-19, C-lectins, ACE2, glycosylation, antiviral activity.

#### **3.2. Critérios de seleção e organização da literatura**

Após a realização das buscas e leitura do resumo, os artigos selecionados foram armazenados em uma pasta individualizada para posterior consulta. Os artigos foram comparados com revisões publicadas sobre o mesmo tema de forma individual e selecionados com base em critérios pré-estabelecidos, como por exemplo: revisões; artigos científicos originais; lectinas antivirais de plantas; lectinas antivirais de algas; estrutura de proteínas; reconhecimento celular; mecanismo de ação; biodisponibilidade; imunogenicidade.

#### **3.3. Extração dos dados**

Os dados foram categorizados por artigos que possuíam os seguintes itens: (I) Estudos relacionando lectinas e experimento contra SARS-CoV ou outro vírus envelopado; (II) Estudos relacionando lectinas e experimento contra SARS-CoV-2; (III) Estudos relacionando a estrutura da lectina e ação antiviral. Dois autores extraíram os dados a partir de cada artigo, não entendi muito essa parte incluindo o local de estudo, ano de publicação, descrição do estudo, amostra, desenho

experimental, as medições, a intervenção, a dose, tipos de lectinas e principais conclusões do estudo.

### **3.4. Síntese da revisão**

Os dados extraídos como categorizados nos itens I, II, III, foram reunidos para formar um conjunto de informações que consolidam a ideia da utilização das lectinas como potentes antivirais, incluindo SARS-CoV-2. e após a organização foram utilizados para a execução do presente trabalho.

## 4. Revisão Bibliográfica

### 4.1. Proteínas envolvidas no processo de infecção do vírus SARS-CoV-2

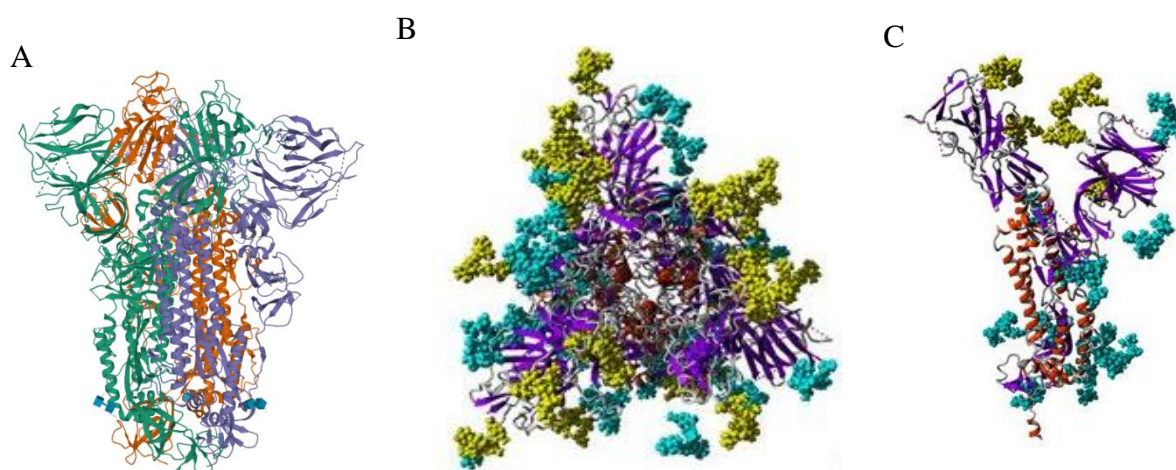
O genoma completo do SARS-CoV-2 é de 29,9 kb e a literatura demonstra que o genoma dos CoVs em geral é formado por um número mutável de fase de leitura abertas (*Open Reading Frames* – ORF) (WU *et al.*, 2020). Dois terços do RNA viral do SARS-CoV-2 estão situados na primeira ORF (ORF 1a/b) e traduzem duas poliproteínas (pp1a e pp1ab), que dão origem a 16 proteínas não estruturais (WU *et al.*, 2020). O restante do genoma viral é responsável pela codificação de quatro proteínas estruturais fundamentais: glicoproteína S (S), pequena proteína do envelope (E), proteína da membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N); assim como outras proteínas acessórias, capazes de interferir na resposta imune inata do hospedeiro (WU *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020).

#### 4.1.1. Glicoproteína S

A glicoproteína S (Fig. 1) presente na superfície externa do envelope viral é uma proteína de fusão viral classe I (LI, 2016), que pode ligar-se preferencialmente ao receptor ACE2 da superfície das células humanas e é constituída de duas subunidades, originadas de uma proteína precursora composta por ~ 1300 aminoácidos: S1 e S2, com S1 determinando a gama de hospedeiros do vírus e o tropismo celular com o domínio de ligação ao receptor (RBD), enquanto a subunidade S2 é responsável por mediar a fusão do vírus-membrana celular (WALLS *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020) .

Foi relatado que as porções glicanas da proteína S de SARS-CoV são compostas por oligossacarídeos com alto teor de manose e/ou híbridos (HAN, 2004). A presença desses glicanos abre a possibilidade para a atuação de biofármacos reconhecedores de carboidratos presentes na proteína S de SARS-CoV-2, contando que a proteína tenha o mesmo padrão de glicosilação da proteína S de SARS-CoV (SANDA *et al.*, 2020; SHAJAHAN *et al.*, 2020b).. Uma vez que, a atividade desses biofármacos já foi relatada em outros Coronavírus, como o SARS-CoV e o vírus da infecção peritoneal felino (KEYAERTS *et al.*, 2007). Com isso, tornando válida a averiguação dessa hipótese sendo de grande interesse biotecnológico.

A glicoproteína S do novo Coronavírus contém 22 locais potenciais de N-glicosilação, e um estudo recente revelou que quase todos os locais putativos de N- glicosilação são ocupados por uma cadeia de glicano, e todos os locais putativos de O-glicosilação exibiram O-glicanos (SANDA *et al.*, 2020; SHAJAHAN *et al.*, 2020b). Recentemente as porções glicanas da proteína S foram resumidas em oligomanose (28%), híbridas, complexos ramificados e fucosilados (71%) (WATANABE *et al.*, 2020). Com a presença elevada de N-glicanos de alto teor de manose, glicanos híbridos e complexos, lectinas específicas que já desempenham atividades antivirais em vírus envelopados de estruturas semelhantes se tornam promissores fármacos naturais que possam atuar tanto no tratamento quanto na prevenção da infecção viral.



**Figura 1A-** Estrutura molecular consensual da glicoproteína S por criomicroscopia eletrônica. Subunidades da proteína ilustradas em cores diferentes, sítios de glicosilação marcados em azul. Sequência no *Protein Data Bank* 6XM0. **Figura 1B** - Vista frontal da glicoproteína S trimérica mostrando os N-glicanos de alto teor de manose (de cor amarela) e N-glicanos complexos (coloridos em ciano). **Figura 1C** - Padrão de glicosilação da glicoproteína S monomérica, glicanos com alto teor de manose (de cor amarela) e N-glicanos complexos (coloridos em ciano). Retiradas de BARRE, *et al.*, 2020.

## 4.2. Receptores virais

### 4.2.1. Enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2)

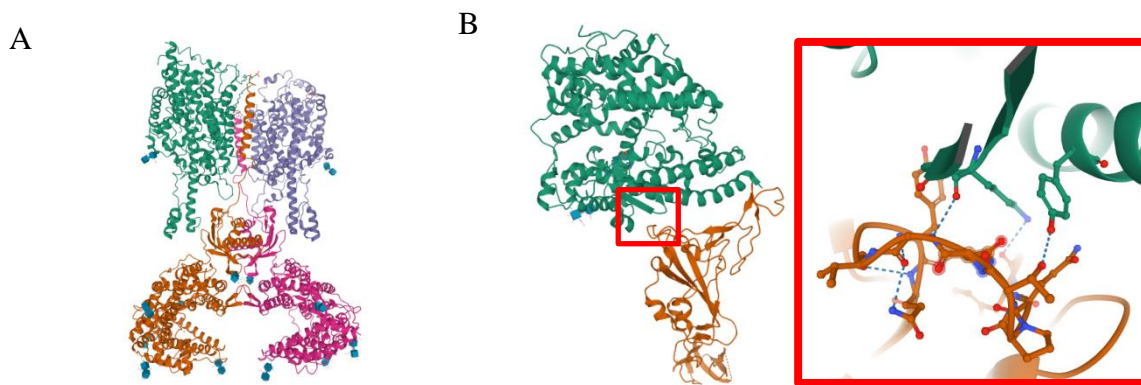
Por serem parasitas intracelulares obrigatórios, os vírus, necessitam de maneiras de entrar nas células hospedeiras para iniciar sua replicação e, por conseguinte, sua infecção. A primeira etapa da entrada viral é o reconhecimento das células hospedeiras por receptores de superfície celular,

que além de servir como ponto de fixação para os vírus, podem induzir alterações conformacionais no ligante ou induzir eventos de sinalização intracelular (SIECZKARSKI; WHITTAKER, 2005). Como o SARS-CoV, o SARS-CoV 2 tem forte afinidade pelo receptor ACE2 (Fig. 2A).

Wan (2020) relatou que o resíduo 394 (glutamina) no domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2, correspondente ao resíduo 479 no SARS-CoV, pode ser reconhecido pela lisina 31 no receptor ACE2 (WAN *et al.*, 2020). Análises posteriores sugeriram que o SARS-CoV-2 reconhece o ACE2 de maneira mais eficiente do que o SARS-CoV, aumentando a capacidade de transmissão do SARS-CoV-2 de pessoa para pessoa (WAN *et al.*, 2020) (Fig. 2 B e 2C).

A ACE2 é uma enzima que catalisa a hidrólise da angiotensina II em angiotensina (1–7), que reduz a pressão arterial (DONOGHUE *et al.*, 2000). Uma única hélice transmembrana ancora essa enzima na membrana plasmática das células dos pulmões, artérias, coração, rim e intestinos (HOFFMANN *et al.*, 2020). Um ponto importante na entrada viral é a preparação da proteína S, a serina protease transmembrana humana 2 (TMPRSS2), prepara a proteína S para entrada na célula por clivagem na fronteira entre as subunidades S1 e S2 ou dentro da subunidade S2 (HOFFMANN *et al.*, 2020).

Como a proteína S, a ACE2 também apresenta N-glicosilações, o domínio extracelular N-terminal compreende 6 sequências canônicas para prováveis glicosilações ligadas a N e vários locais ligados à O (LAN *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020; SHAJAHAN *et al.*, 2020b). Sendo assim, esse receptor se mostra possivelmente um alvo interessante para lectinas, que se liguem aos glicanos expostos pela ACE2 e provavelmente impeçam a ligação do SARS-CoV-2 à enzima, impedindo a entrada viral.



**Figura 2A:** Estrutura molecular da enzima ACE2, subunidades da enzima destacadas e locais de glicosilação em azul. Sequência no Protein Data Bank 6M18. **Figura 2B:** Domínio S1 da glicoproteína Spike em verde, ACE2 em laranja, explicitando o local de ligação das duas proteínas. Sequência no Protein Data Bank 7A91. 2C ligação por pontes de hidrogênio realizada entre o domínio S1 da glicoproteína Spike e da ACE2

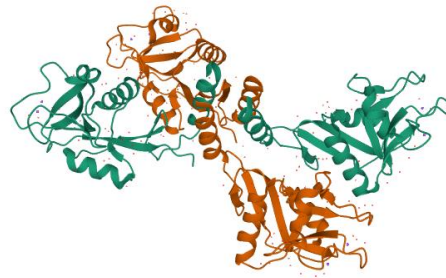
#### 4.2.2. DC-SIGNR

Vários vírus utilizam receptores alternativos no processo de entrada na célula, visando facilitar a infecção (JEFFERS *et al.*, 2004). O papel da ACE2 como um receptor utilizado pelo SARS-CoV é amplamente difundido na literatura, mas outros estudos mostraram que DC-SIGNR (ou L-SIGN), uma proteína humana transmembrana do tipo II, da classe das C-lectinas (Fig. 3) homologa ao DC-SIGN (expresso em células dendríticas), mas expresso em células endoteliais; também está envolvido na entrada viral, sendo um receptor alternativo para o SARS-CoV que é codificado pelo gene CLEC4M (JEFFERS *et al.*, 2004).

Chan e colaboradores (2006) demonstraram, *in vitro*, que indivíduos homocigotos para repetições da série CLEC4M são menos suscetíveis à infecção por SARS-CoV, sendo considerado um fator protetor para infecção (CHAN *et al.*, 2006). Esta proteína apresenta sítios de N-glicosilação putativos e, portanto, pode interagir com lectinas solúveis e inibir a interação com o vírus (FEINBERG *et al.*, 2004).

Gao (2020), e colaboradores em seu estudo sobre as interações da proteína S com vários receptores imunes inatos, incluindo DC-SIGNR e também DC-SIGN, relatam que a inibição dos receptores de lectina do tipo C (CLR'S) que se ligam ao SARS-CoV-2 ou a inibição das interações glicano-CLR por meio de pequenas moléculas pode diminuir a distribuição do vírus nos pacientes, pois podem limitar a hiperativação das células imunes (GAO *et al.*, 2020). Os autores também sugerem que a análise de polimorfismos nos genes que codificam CLR's em pacientes com COVID-19

pode mostrar associações com a gravidade da doença, como o estudo de Chan (2006) demonstrou (GAO *et al.*, 2020).



**Figura 3:** Fragmento da estrutura molecular da proteína de superfície DC-SINGR. Em cores diferentes suas subunidades. Sequência no *Protein Data Bank* 1XAR.

#### 4.2.3. CD147

A CD147 (Fig 4) também conhecida como Basigin ou EMMPRIN, é uma glicoproteína transmembrana que pertence à superfamília das imunoglobulinas (CUI *et al.*, 2018). É uma proteína também estudada por estar envolvida no desenvolvimento de tumores, invasão de parasitas do gênero *Plasmodium* (agente etiológico da Malária) e outras infecções virais (HUANG Q. *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2012; PUSHKARSKY *et al.*, 2001; CHEN Z. *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2018).

Já foi demonstrado que essa glicoproteína (CD147) desempenha um papel funcional em facilitar a invasão do SARS-CoV células hospedeiras, e o peptídeo-9 antagonista da CD147 tem uma alta taxa de ligação às células HEK293 (células de rim embrionárias humanas), apresentando assim um efeito inibitório sobre o SARS-CoV (CHEN Z. *et al.*, 2005). Essa pesquisa afirma a importância da CD147 na invasão do vírus pelas células hospedeiras.

No caso do SARS-CoV-2 não é diferente, relatos recentes descrevem que células invadidas pelo novo Coronavírus utilizam uma nova rota CD147-S (WHANG *et al.*, 2020). Nesse estudo os resultados mostram que o bloqueio de CD147 nas células Vero E6 (células epiteliais de rim de macaco africano) tem um efeito inibidor sobre o SARS-CoV-2, sugerindo um papel essencial da CD147 na facilitação da



invasão do SARS-CoV-2 pelas células hospedeiras (WHANG *et al.*, 2020). Dessa forma podemos presumir um possível alvo para a atuação de tratamentos clínicos, que possam impedir a ligação da glicoproteína S a esse receptor, e assim diminuir a infecção viral.

De acordo com Yu (2006), a N-glicosilação contribui para quase metade do tamanho da molécula CD147 (YU *et al.*, 2006). A região extracelular dessa proteína contém três locais de N -glicosilação aos aminoácidos Asn44, Asn152 e Asn186, que contribuem para a isoforma altamente glicosilada HG-CD147 (~40-60 kDa) e para a isoforma pouco glicosilada LG-CD147 (~32 kDa)(TANG *et al.*, 2006; KNUTTI *et al.*, 2015)

Esses glicanos foram identificados como oligomanoses e complexos glicosilados (HUANG W., *et al.*, 2013). A partir desses dados, podemos presumir que lectinas específicas apresentem a capacidade de reconhecer as estruturas expostas pela CD147, e dessa forma diminuir as ligações às proteínas de entrada viral do SARS-CoV-2.



**Figura 4:** Estrutura molecular da CD147. Sequência no *Protein Data Bank* 3QQN.

### **4.3. Lectinas Antivirais**

#### **4.3.1. Lectinas Antivirais de Plantas**

De acordo com Muller (1988), as lectinas vegetais inibem a replicação do vírus impedindo a adsorção do vírus. Entretanto foi demonstrado que as lectinas evitam a fusão das partículas do HIV com suas células-alvo (BALZARINI *et al.*, 1991, 1992). Keyaerts *et al.* (2007), estudou 20 lectinas

vegetais em que 13 delas são ligantes de alto teor de manose e apresentaram propriedades antivirais contra SARS-CoV (KEYAERTS *et al.*, 2007).

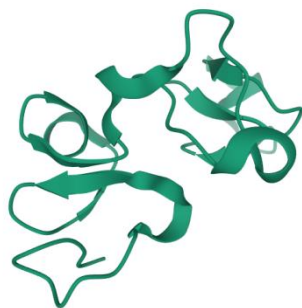
Outros Coronavírus que usam diferentes receptores de entrada viral já foram inibidos por lectinas, e assim proposto que a atividade antiviral dessas lectinas se deve a sua capacidade de ligação a glicanos específicos (O'KEEFE *et al.*, 2009). Além disso, é importante ressaltar que lectinas específicas para galactose, N-acetilgalactosamina, glicose e N-acetilglicosamina também demonstraram efeitos antivirais (KEYAERTS *et al.*, 2007).

#### **4.3.1.1. UDA- Aglutinina da *Urtica dioica***

A aglutinina da *Urtica dioica* (UDA) uma lectina vegetal monomérica com massa molecular de 8,7 kDa (Fig. 5) com especificidade para a N-acetilglicosamina, e que já provou ser eficiente na inibição de vírus da ordem *in vitro* com seletividade para *Nidovirales* (que inclui a família *coronaviridae*) (BEINTEMA; PEUMANS, 1992; VAN DAMME; BROEKAERT; PEUMANS, 1988; VAN DER MEER *et al.*, 2007). Relatos na literatura demonstram o potencial antiviral da UDA frente a uma diversidade de vírus de interesse humano como o HIV, vírus da Dengue, Citomegalovírus humano (CMV) e o vírus linfotrópico de célula humana T, todos estes vírus são envelopados, assim como o SARS-CoV-2 (BALESTRIERI *et al.*, 2008; BALZARINI *et al.*, 1992; FLORES-OCELOTL *et al.*, 2018).

A sequência da proteína UDA, que apresenta 89 resíduos de aminoácidos, compreende dois domínios de ligação a carboidratos semelhantes à lectina Heveina de acordo com a análise evolutiva da sequência primária (BEINTEMA; PEUMANS, 1992). Um estudo demonstra a inibição da replicação do SARS-CoV em um modelo de camundongos BALB/c e em cultura celular utilizando a lectina UDA e os autores destacam a inibição do vírus através dessas duas metodologias de ensaio (KUMAKI *et al.*, 2011).

Também foi demonstrado que a lectina inibiu partículas retrovirais pseudotipadas com a glicoproteína S do SARS-CoV *in vitro*, o que sugere que a glicoproteína S do SARS-CoV pode ser alvo da UDA (KUMAKI *et al.*, 2011). O resultado da atividade inibitória da UDA *in vivo* pôde ser relatada como redução da mortalidade vírus-induzida em um desafio letal de SARS-CoV em camundongos, mas não reduziu os títulos virais pulmonares do vírus (KUMAKI *et al.*, 2011). Além disso, os pesquisadores relatam que os efeitos inibitórios na infecção por SARS-CoV foram visualizados quando a lectina UDA foi adicionada a cepa SARS-CoV Urbani viva ou ao SARS-CoV pseudotipado por uma hora antes da inoculação, o que sugere que a UDA pode reagir diretamente com o vírus (KUMAKI *et al.*, 2011). E por fim, os autores destacam que os dados do trabalho confirmam sua hipótese de que a UDA provavelmente se liga a proteína S através de resíduos de N-acetilglicosamina da proteína do SARS-CoV para inibir a ligação às células, assim inibindo a infecção viral (KUMAKI *et al.*, 2011).



**Figura 5:** Estrutura molecular da lectina monomérica UDA. Sequência no *Protein Data Bank* 1EIS.

#### **4.3.1.2. Aglutinina de *Nicotiana tabacum***

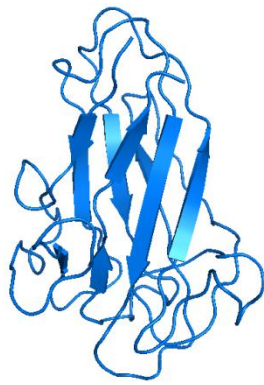
Uma lectina de *Nicotiana tabacum* (NICTABA) originalmente purificada de folhas de tabaco, não é detectável em plantas normais de tabaco, mas sua expressão é induzida nas células do parênquima da folha após o tratamento com jasmonato (fitohormônio regulatório) ou pela herbivoria de insetos (CHEN Y., *et al.*, 2002).

A lectina NICTABA é uma proteína homodimérica formada por duas subunidades idênticas de 19 kDa não glicosiladas (Fig. 6) (LANNO; VAN DAMME, 2010). É uma proteína sintetizada no citoplasma, pelos ribossomos livres, a análise da sua sequência revelou a presença de uma sequência de localização nuclear (NLS) putativa responsável por transportar a lectina parcialmente do citoplasma para o núcleo, indicando seu local de atuação (LANNO; VAN DAMME, 2010).

Ensaio de inibição revelaram que a lectina do tabaco mostrou clara preferência por oligômeros GlcNAc (N-acetilglicosamina) (CHEN Y., *et al.*, 2002). E apresenta uma forte afinidade por N-glicanos de oligo manose e complexos glicosilados, sugerindo que o local de ligação do açúcar da lectina interage com a estrutura central de N-glicanos: (Man)<sub>3</sub>β1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ (CHEN Y., *et al.*, 2002).

Segundo Gordts (2015), NICTABA é um inibidor viral de amplo espectro, isso pode ser explicado pelo fato dos oligômeros de N-acetilglicosmina estarem mais presentes em N-glicanos complexos (mais distribuídos entre os vírus) do que em glicanos de oligo manose (GORDTS *et al.*, 2015). Apresenta capacidade inibitória em concentrações nanomolares contra vírus como HIV-1, HSV, Influenza e Coronavírus Felino (GORDTS *et al.*, 2015).

Além disso, descobriu-se que a NICTABA é um inibidor potente da formação de sincício em células T CD4 + infectados por HIV-1 e da transmissão dirigida por DC-SIGN para os linfócitos T CD4 + (GORDTS *et al.*, 2015). Em relação ao SARS-CoV, a NICTABA apresenta também capacidade inibitória em concentrações nanomolares (KEYAERTS *et al.*, 2007). Essas propriedades tornam a NICTABA uma candidata atraente e potente para o desenvolvimento de drogas contra vírus envelopados, como o SARS-CoV 2.



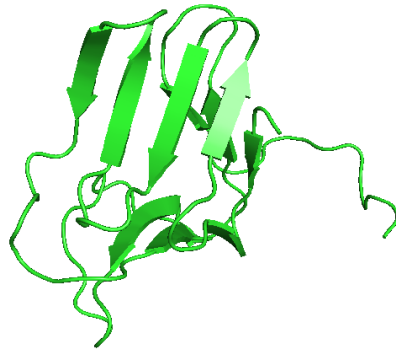
**Figura 6:** Representação da estrutura molecular da lectina NICTABA feita a partir da sua sequência primária no banco de dados *GenBank*: ABL59970.1.

#### **4.3.1.3. Aglutinina de *Hippeastrum hybrid* (HHA)**

Extraída do bulbo da planta *Amaralys (Hippeastrum Hybrid)*, a lectina HHA é um tetrâmero em solução de 50 kDa com especificidade para ligações alfa 1,3 e 1,6 em oligômeros de manose (BALZARINI, 2004). A proteína tem cerca de 12,5 kDa por subunidade com atividade antiviral para o HIV (MULLER *et al.*, 1988; MATSUI *et al.*, 1990; WEILER *et al.*, 1990; BALZARINI *et al.*, 1991), Influenza A e B (GORDTS *et al.*, 2015), citomegalovírus humano (HCMV) (BALZARINI *et al.*, 1991), Coronavírus felino e SARS-CoV (KEYAERTS *et al.*, 2007).

Foi demonstrado que a pré-exposição viral a HHA não afeta a capacidade de replicação viral nas culturas de células Vero, da mesma forma, a pré-exposição das células Vero, em vez do vírus (KEYAERTS *et al.*, 2007). Assim não é observado aumento da atividade protetora contra a citopatia induzida pelo vírus SARS-CoV em células Vero E6 pré-tratadas em comparação com a célula já infectada com SARS-CoV de culturas que não foram pré-incubadas com as lectinas (KEYAERTS *et al.*, 2007).

Essa lectina também demonstra estabilidade a variações de temperatura e pH e não possui atividade mitogênica e capacidade de aglutinar células sanguíneas humanas (BALZARINI *et al.*, 2004b).



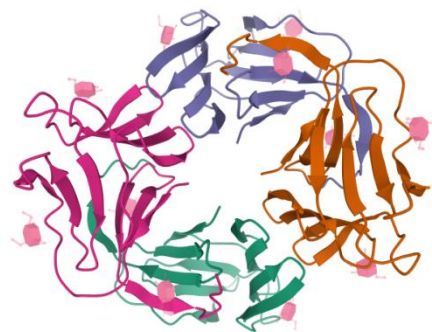
**Figura 7:** Representação da estrutura molecular do monômero da lectina HHA feita a partir da estrutura primária do banco de dados *Protein Data Bank 1NPL\_A*.

#### **4.3.1.4. Aglutinina de *Galanthus nivalis* (GNA)**

A lectina isolada a partir do bulbo de Floco-de-neve (*Galanthus nivalis*) denominada GNA tem um peso molecular de 12,5 kDa e em solução apresenta-se em forma tetramérica (Fig. 8) (WRIGHT *et al.*, 1989).

Descrita como específica para ligações alfa 1-3 de manose em oligossacarídeos (VAN DAMME, 1987), em que cada monômero exibe uma estrutura de barril  $\beta$  e compreende 3 subdomínios, cada subdomínio apresenta três ou quatro filamentos de folha  $\beta$  antiparalela, que interagem entre si por uma volta (BARRE *et al.*, 2001).

Sua ação antiviral relatada contra HIV-1 e HIV-2 (BALZARINI *et al.*, 2004b), também foi observada contra o Coronavírus que causa a infecção peritoneal felina “FIPV” (Feline infectious peritonitis vírus) por Hsiesh (2010). Os resultados encontrados nesses estudos sugerem que combinado com um retroviral (Nelfnavir) a GNA mostra um grande potencial terapêutico na profilaxia e tratamento de gatos com FIPV diagnosticado precocemente (HSIESH *et al.*, 2010). Também apresenta atividade antiviral contra SARS-CoV com um EC50 de 6,2  $\mu\text{g/ml}$  (KEYAERTS *et al.*, 2007; VAN DER MEER *et al.*, 2007).



**Figura 8:** Estrutura molecular da lectina GNA. Em rosa a ligação dos carboidratos à proteína. Sequência no *Protein Data Bank* 1JPC.

#### **4.3.1.5. Aglutinina de Alho poró (*Allium porrum*)**

As folhas do alho poró (*Allium porrum*) possuem uma lectina de 13 kDa específica à manose, que apresenta uma estrutura quaternária em forma de trímero, que ainda é desconhecida (PEUMANS *et al.*, 1997). A lectina de Alho poró (APA), apresenta uma estrutura de barril  $\beta$  formada por três subunidades, cada contendo quatro folhas  $\beta$  antiparalelas interconectadas por voltas (PEUMANS *et al.*, 1997; VAN DAMME *et al.* 1993).

APA apresenta capacidade inibitória em concentrações nanomolares contra vírus como HIV-1, HIV-2 e FIPV (VAN DAMME *et al.*, 1993; KEYAERTS *et al.*, 2007). Keyaerts (2007), relata que entre 33 lectinas vegetais testadas contra SARS-CoV, a APA foi a lectina mais potente na inibição viral (KEYAERTS *et al.*, 2007).

#### **4.3.1.6. Lectina de Feijão Lablab (FRIL)**

*Lablab purpureus* é uma leguminosa da família Fabaceae, a primeira lectina isolada de *L. lablab* foi a DLL-I, também chamada como Flt3 Receptor Interacting Lectin (FRIL) (COLUCCI *et al.*, 1999). Uma lectina típica de leguminosa que tem 48% de identidade de sequência com a conhecida Concanavalina A (ConA), com a estrutura semelhante a  $\beta$  prisma tipo II e um domínio de reconhecimento à carboidrato (CRD - *Carbohydrate recognition domain*) por monômero (COLUCCI *et al.*, 1999). Estudos sugeriram que FRIL é uma lectina específica de glicose / manose e N-acetilglicosamina, com uma forte preferência pela configuração  $\alpha$ -anomérica (MO *et al.*, 1999).

O estado oligomérico da lectina foi definido como tetrâmero em solução, resultando em uma proteína de 112,1 kDa (Fig. 9). Estudos recentes demonstraram potente atividade anti-Influenza e anti-SARS-CoV-2 da lectina (LIU *et al.*, 2020). Que diferentemente da maioria das lectinas antivirais se liga preferencialmente a N-glicanos do tipo complexo (MULLER *et al.*, 1988). Sua atividade de ligação a carboidratos atua interrompendo a entrada do vírus Influenza no estágio endossômico tardio, foi demonstrado também que FRIL é eficaz tanto *in vitro* quanto *in vivo* (LIU *et al.*, 2020).



**Figura 9:** Estrutura molecular tetrámerica da lectina de feijão FRIL, em verde os locais de ligação a carboidratos. Sequência no Protein Data Bank 1QMO.

### 4.3.2. Lectinas de algas

Também chamadas de fitolectinas, as lectinas de algas marinhas diferem suas características físicas e químicas das lectinas vegetais (MATSUBARA; SUMI, 1996). Suas estruturas são monômeros de baixo peso molecular, que na maioria dos casos tem afinidade por glicoproteínas (HORI *et al.*, 1990). Enquanto as plantas se apresentam em oligômeros e tem afinidade por monossacarídeos (VAN DAMME *et al.*, 1998).

As lectinas de algas não necessitam de cofatores (íons) metálicos para desempenharem suas atividades biológicas e apresentam em sua estrutura um alto conteúdo de aminoácidos ácidos, com ponto isoelétrico na faixa entre 4 a 6 (MATSUBARA; SUMI, 1996). Além disso, as lectinas de algas são divididas em três categorias com base em suas especificidades de ligação a carboidratos: lectinas específicas a N-glicanos de alto teor de manose, lectinas específicas a N-glicanos complexos e lectinas com especificidade para os dois tipos de N-glicanos (HORI *et al.*, 1990).

Mitchell (2017) e Gondim (2019) agrupam lectinas de algas marinhas de acordo com sua atividade antiviral e especificidade a carboidratos (MITCHELL *et al.*, 2017; GONDIM *et al.*, 2019). Dentre elas, as promissoras de acordo com o espectro de atividade antiviral e especificidade a carboidratos presentes na glicoproteína S do Sars-CoV 2, foram melhores descritas a seguir.

#### 4.3.2.1. Griffithsin (GRFT)



A Griffithsin (GRFT) é uma lectina isolada da alga vermelha *Griffithsia sp.* e possui cerca de 12,7 kDa, constituída por 121 resíduos de aminoácidos, em solução, encontra-se como um homodímero (Fig.11) (MORI *et al.*, 2005). As propriedades antivirais da GRFT foram descritas para HIV-1, HIV-2, HCV, HSV-2, diferentes subtipos de Coronavírus Aviários, Coronavírus Bovino, Vírus da Bronquite Aviária, Vírus da Hepatite em Ratos, Vírus da Encefalite Japonesa, Vírus da Imunodeficiência Símia, Vírus Ebola e também para SARS-CoV e MERS-CoV (EMAU *et al.*, 2007; FÉRIR *et al.*, 2011; ISHAG *et al.*, 2013; KOUOKAM *et al.*, 2006, 2011; MEULEMAN *et al.*, 2011; MORI *et al.*, 2005; NIXON *et al.*, 2013; O'KEEFE *et al.*, 2010).

Demonstrou-se que a GRFT possui três domínios de ligação a carboidratos, com especificidade para glicose, manose e N-acetilglicosamina (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2006). que apresentam grande homologia entre si orientados em forma triangular, que proporciona uma ligação multivalente, aumentando sua capacidade de ligação a carboidratos (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2006)

A atividade *in vitro*, assim como a eficácia *in vivo* da GRFT frente a vírus da família *Coronaviridae* já foi avaliada e a lectina foi capaz de demonstrar uma atividade de amplo espectro frente a diversos componentes da família *Coronaviridae*, incluindo os patogênicos para humanos, como o SARS-CoV (O'KEEFE *et al.*, 2010). A lectina se mostra ativa nas cepas do vírus que utilizam interações proteína-proteína para a ligação viral sugerindo que sua interação com glicanos presentes na proteína S, seja responsável por essa atividade antiviral (O'KEEFE *et al.*, 2010).



**Figura 10:** Estrutura molecular da lectina Griffithsin. Sequência no *Protein Data Bank* 2GTY.

#### 4.4. Mecanismos de ação

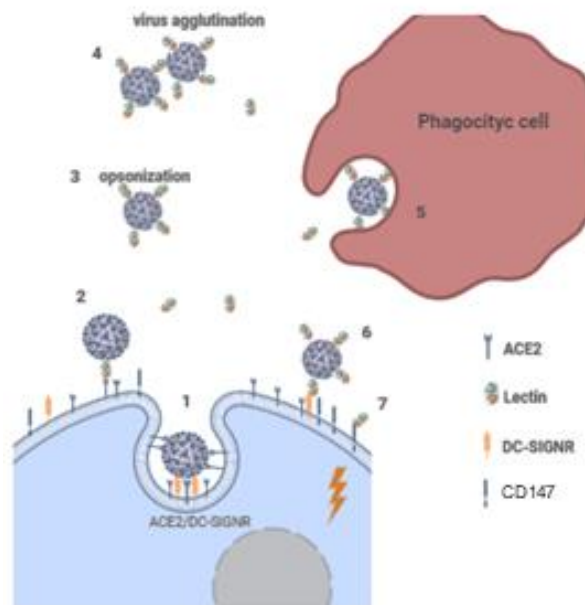
Uma maneira comum de reconhecimento e entrada viral utiliza é ação de proteínas glicosiladas do envelope viral que demonstram afinidade para proteínas de superfície da célula a ser infectada (DIMITROV, 2004). O desenvolvimento evolutivo da glicosilação viral, como um mecanismo para aumentar a absorção e evitar as defesas do organismo hospedeiro, resultou em uma coevolução de lectinas específicas para estruturas não próprias de carboidratos (BALZARINI *et al.*, 2004a). A glicosilação das proteínas do envelope viral é conduzida pela sua sequência primária, exigindo mutações espontâneas e perdas de locais de fixação de oligossacarídeos para evitar o reconhecimento da lectina (BALZARINI *et al.*, 2004a), o que muitas vezes pode ocasionar efeitos deletérios na aptidão viral (KOLCHINSKY *et al.*, 2001).

Devido à sua alta especificidade para ligação a cadeias de carboidratos em superfícies celulares, as lectinas desempenham funções de destaque no campo da glicobiologia e participam de muitos processos fisiológicos importantes em diversas espécies (BALZARINI, 2007). Várias lectinas devido a suas características específicas apresentam capacidade de se ligar a glicanos de glicoproteínas do envelope viral, e a partir dessa ligação podem prevenir a transmissão viral e infecção da célula (BARTON *et al.*, 2014; AKKOUH *et al.*, 2015).

O principal mecanismo de ação das lectinas para inibir a ação do vírus SARS-CoV-2 pode estar relacionada a sua ligação à glicoproteína S (Fig. 14) (OU *et al.*, 2020). Essa proteína é altamente glicosilada e, portanto, é um alvo para a ligação de lectinas que, ao interagirem com a proteína S, podem promover inicialmente a opsonização do vírus e como consequência a sinalização para que as células fagocitárias atuem em sua eliminação (JACK *et al.*, 2001).

Além disso, a ligação das lectinas aos vírus pode impedir a interação da proteína S com os receptores de membrana ACE2, DC-SIGNR ou CD147, dificultando a fusão com a membrana e internalização do vírus (JEFFERS *et al.*, 2004; CHEN Z. *et al.*, 2005). Tanto a ACE2 quanto DC-SIGNR e CD147 são glicosilados, sendo, portanto, alvos para a ligação de lectinas diretamente em suas porções externas, o que impede a interação do vírus com os

receptores de membrana (JEFFERS *et al.*, 2004; CHEN Z. *et al.*, 2005). É possível, também, que a ligação da lectina diretamente nas estruturas glicosiladas (glicoproteínas, glicolípideos) da membrana celular provoque modulação da resposta imune e medeia a sinalização intracelular e consequente liberação da resposta celular à invasão do vírus (DE CAMARGO, 2020).



**Figura 11:** Possível mecanismo de ação das lectinas. (1) Interação do vírus SARS-CoV-2 com o receptor ACE2 seguida da entrada na célula. (2) Ligação da lectina com o receptor ACE2 e consequente inibição da interação da proteína S. (3) Ligação da lectina ao vírus e consequente opsonização do mesmo. (4) Ligação das lectinas a múltiplos vírus resultando na agregação do mesmo. (5) Fagocitose de uma partícula viral em que as lectinas estavam ligadas. (6) Ligação das lectinas aos receptores alternativos impedindo a distribuição viral. (7) Modulação da resposta imune pela interação com receptores de superfície da célula hospedeira.

Um possível mecanismo de ação das lectinas antivirais foi proposto por Chen Y (2002) para a NICTABA, que evita a transmissão do HIV-1, mas não a adsorção viral (CHEN Y., *et al.*, 2002). Isso poderia ser explicado pela suposição de que sua ligação aos glicanos contendo GlcNAc na gp120 evita mudanças conformacionais e dificulta a flexibilidade da gp120 que é necessária para interagir adequadamente com o receptor de membrana celular necessário para a fusão (CHEN Y *et al.*, 2002).

Para a lectina FRIL, proposto por Liu (2020), o mecanismo de ação anti-Influenza se baseia na ligação da lectina ao vírion e posterior agregação

extracelular que resulta em grandes agregados que são eliminados pelo sistema imunológico do hospedeiro (LIU *et al.*, 2020). O vírus ligado a FRIL é subsequentemente endocitado, retido no endossomo / lisossoma tardio e impedido de entrar no núcleo, até sua degradação final; entretanto é possível que esse mecanismo de ação antiviral não seja o mesmo para SARS-CoV 2 e mais estudos devem ser feitos para elucidar a atividade da lectina (LIU *et al.*, 2020).

Foi observado por Huang Y (2004), que a presença da proteína S de SARS-CoV em uma pseudopartícula é necessária para o brotamento e a formação de uma estrutura semelhante a uma coroa (HUANG Y *et al.*, 2004). Isso indica que a proteína S é provavelmente importante não apenas para a fixação e fusão viral, mas também para a maturação e exocitose viral (HUANG Y *et al.*, 2004). O ciclo de replicação viral do SARS-CoV leva 6 horas para ser concluído em células Vero E6 (KEYAERTS *et al.*, 2005). Tendo isso em vista, Keyaerts (2007), relata que os resultados do experimento de inibição da carga de RNA viral extracelular até 5 h após a infecção utilizando lectinas sugere interferência no nível de exocitose ou saída da célula (KEYAERTS *et al.*, 2007). Assim é possível sugerir que as lectinas de plantas interagem tanto na entrada quanto na liberação do vírus, um fenômeno que nunca foi observado para outros vírus, incluindo o HIV (KEYAERTS *et al.*, 2007).

#### **4.4.1. Domínios de reconhecimento a carboidrato**

##### **4.4.1.1. CRD de Lectinas de plantas**

A maioria das lectinas vegetais conhecidas são constituídas por um ou mais domínios semelhantes (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008). De acordo com o domínio de reconhecimento do carboidrato, as lectinas encontradas em plantas foram divididas em 12 diferentes subfamílias: A família da aglutinina *Agaricus bisporus*; Amarantinas; os homólogos da classe V quitinases (CRA); Cianovirinas; a família da lectina de *Euonymus europaeus* (EUL); aglutinina de *Galanthus nivalis* (GNA); Heveina; a família das lectinas relacionadas a Jacalina (JRL); lectinas de legumes; das lectinsas com domínio LysM; da aglutinina NICTABA de *Nicotiana tabacum* e a família da lectina Ricina B (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008). Em relação as lectinas

antivirais vegetais, existe uma gama de diversidade estrutural que pode ser classificada como  $\beta$ -prisma tipo I,  $\beta$ -prisma tipo II, tipo Concanavalina A e dobras tipo Heveína (MITCHELL *et al.*, 2017).

Cada CRD é caracterizado por sua própria sequência primária de aminoácidos, dobramento específico da região e estrutura do local de ligação (VAN DAMME *et al.*, 2007, 2008). A princípio, cada família de lectinas compreende todas as proteínas que possuem um domínio de reconhecimento a carboidrato que é evolutivamente relacionado (em relação à similaridade da sequência,) ao CRD característico (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008).

Diferentes CRDs apresentam diferenças em suas sequências, mas podem mostrar atividade para estruturas de carboidratos semelhantes, indicando assim que a especificidade não está ligada à ocorrência de um determinado CRD (VAN DAMME *et al.*, 2007, 2008). Assim a compreensão desses domínios é parte fundamental no entendimento dos mecanismos de ação da atividade antiviral das lectinas.

#### **4.4.1.1.1. UDA CRD (Semelhante a Heveína)**

A lectina UDA tem duas repetições internas com 46% de similaridade entre as sequências (BEINTEMA; PEUMANS, 1992). UDA apresenta dois domínios semelhantes a Heveína contendo 4 ligações dissulfeto por domínio, com 1 CRD por domínio (MITCHELL *et al.*, 2017). A estrutura cristalina 1EN2 com tetrasacarídeo de GlcNac ligado revelou que a carbonila do C24 se liga por ponte de hidrogênio a uma hidroxila em GlcNac1 com algumas interações hidrofóbicas entre o mesmo açúcar e W23 (HARATA; MURAKI, 2000; SAUL *et al.*, 2000). A hidroxila S19 ao acetato de GlcNac2, a carbonila Y30 ao GlcNac2, W21 e a hidroxila em GlcNac4, também se ligam por pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas também foram observadas entre W21 e GlcNac3 (HARATA; MURAKI, 2000; SAUL *et al.*, 2000).

Foi observado por Itakura (2017) a capacidade da UDA de se ligar a vários N-glicanos de oligo manose, e que a capacidade de ligação a esses glicanos aumentava à medida que a quantidade de resíduos de manose

aumentava (ITAKURA *et al.*, 2017). Curiosamente, UDA apresenta afinidade baixa por polímeros de manose, diferente de outras lectinas que se liguem a N-glicanos (ITAKURA *et al.*, 2017).

#### 4.4.1.1.2. NICTABA CRD (Semelhante a NICTABA)

A NICTABA foi a primeira lectina vegetal categorizada como induzível, se considerarmos o CRD como a menor unidade que exhibe a capacidade de interagir com estruturas de carboidratos, o domínio da NICTABA pode ser considerado o CRD básico dessa família (VAN DAMME *et al.* 2008). Ensaios de inibição por carboidratos revelaram que GlcNAc, oligômeros de GlcNAc e algumas glicoproteínas animais (como, fetuína e ovomucóide) podem inibir a aglutinação da NICTABA (CHEN Y *et al.*, 2002).

Os oligômeros GlcNAc são melhores inibidores em comparação com o monossacarídeo GlcNAc na seguinte ordem: quitotetraose, quitotriose e quitobiose; entre todos os quito-oligosacarídeos testados, 3GlcNAc mostrou a interação mais forte com NICTABA (CHEN Y *et al.*, 2002). Esses resultados foram confirmados por experimentos utilizando uma matriz de glicano com NICTABA marcada com fluorescência (CHEN Y *et al.*, 2002). Além disso, a matriz de glicanos também revelou a interação da NICTABA com N-glicanos de oligo manose e N-glicanos bianantenários com galactose terminal (Gal), GlcNAc e N-acetilgalactosamina (GalNAc) (DELPORTE, 2013). NICTABA exhibe uma afinidade significativamente maior para N-glicanos em comparação com os quito-oligosacarídeos (DELPORTE, 2013).

Os resultados da matriz de glicanos também indicaram que o sítio de ligação da NICTABA é complementar para (Man) 3 $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ -N-Asn (LANNOO *et al.*, 2006). Visando entender a ligação de NICTABA a múltiplas estruturas de açúcar com diferentes resíduos de carboidratos terminais, foi proposta a hipótese de que NICTABA interage especificamente com o núcleo interno Man3GlcNAc2 dos N-glicanos, que é idêntico para N-glicanos complexos e de oligomanose (SCHOUPE *et al.*, 2010).

Através de análises de ressonância nuclear magnética (NMR – *Nuclear magnetic resonance*), que foram realizadas para estudar especificamente a interação de estruturas de glicano no sítio de ligação de NICTABA e para desvendar a base molecular para a especificidade e afinidade dessa interação (GHEYSEN, 2011). Esses estudos de NMR confirmaram que NICTABA tem a maior afinidade para o núcleo Man3GlcNAc2 e quitotriose; além disso, os resultados sugerem que pelo menos dois resíduos de GlcNAc são necessários para a interação com NICTABA, e a intensidade da ligação aumenta com oligômeros de GlcNAc mais longos (GHEYSEN, 2011).

#### **4.4.1.1.3. HHA e GNA CRD ( $\beta$ Prisma tipo II)**

As lectinas HHA e GNA contêm três folhas  $\beta$  anti-paralelas de quatro filamentos arranjadas com simetria aproximada de três vezes, resultando em uma prega  $\beta$  do tipo II com três CRDs por monômero (HESTER G *et al.*, 1995). As lectinas de dobra  $\beta$ -prisma II contêm um núcleo hidrofóbico conservado que é fundamental para a estrutura e uma sequência conservada de ligação a manose (WRIGHT, 1997). Os membros dessa classe de lectina são biossintetizados como uma pré-proteína de 160 resíduos que é clivada pós-tradução nos terminais N e C, resultando na pró-proteína madura de 110 resíduos (MITCHELL *et al.*, 2017).

Estudos de ligação de solução revelaram que a lectina GNA prefere oligossacarídeos contendo manoses ligadas a  $\alpha$ 1,3 ou  $\alpha$ 1,6 com alguma afinidade diminuída para amilose, dextrano e glicogênio (SHIBUYA *et al.*, 1988). O monômero GNA compreende três subdomínios (I, II e III) correspondendo a uma folha de quatro fitas (subdomínios II e III) ou de três fitas (subdomínio I) conectada por voltas (HESTER *et al.*, 1995). No dímero GNA, uma fita adicional de folha localizada na extremidade C-terminal da cadeia polipeptídica permite a conclusão do feixe de quatro fitas que forma o subdomínio I por uma troca de fita C-terminal entre ambos os monômeros (HESTER *et al.*, 1995).

O monômero cilíndrico de doze fios exibe assim uma dobra de prisma com os feixes da folha orientados perpendicularmente ao eixo do prisma com três locais de ligação de manose localizados nas fendas formadas pelos três feixes de folhas (HESTER *et al.*, 1995).

O sítio de ligação de manose da GNA é formado por quatro resíduos de aminoácidos conservados (Gln89, Asp91, Asn93 e Tyr97 no subdomínio I) ligados a O2, O3 e O4 da manose por uma rede de quatro ligações de hidrogênio (BARRE *et al.*, 2001). Um resíduo hidrofóbico (Val95 no subdomínio I) também interage com C3 e C4 da manose por meio de interações hidrofóbicas e a ligação de hidrogênio de dois resíduos (Asp91 e Asn93) ao O2 axial da manose é responsável pelo reconhecimento específico desse açúcar (BARRE *et al.*, 2001).

#### **4.4.1.2. CRD de lectinas de algas**

As dobras estruturais das proteínas nesse grupo podem ser classificadas como  $\beta$ -trevo, semelhante a CV-N, semelhante a OAAH (aglutinina de *Oscillatoria agardhii*) e “outro” (MITCHELL *et al.*, 2017). Além disso, as lectinas derivadas de algas têm ampla especificidade para estruturas oligossacarídicas, demonstrando afinidade com membros que se ligam ao núcleo de oligossacarídeo com alto teor de manose GlcNAc e frações de manose (MITCHELL *et al.*, 2017).

##### **4.4.1.2.1. GRFT CRD ( $\beta$ Prisma tipo I)**

A GRFT adota uma estrutura de  $\beta$  prisma tipo I, relacionada com a família das Jacalinas com um RMSD de 1,53 Å sobre 57 carbonos  $\alpha$  (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2006). Contém uma fita  $\beta$  no N-terminal que é trocada para formar um dímero estável (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2006). Como outras lectinas de  $\beta$  prisma tipo I, o CRD da Griffithsin contém três resíduos aromáticos: resíduos de tirosina 27, 68 e 110, que formam o interior do local de ligação a carboidrato, enquanto as cadeias laterais de D112, Y110 e as amidas de G12, D109, G108, Y110 ligam-se por pontes de hidrogênio com os



oxigênios de manose como visto na estrutura cristalina em complexo com  $\alpha$  (1,6) –manobiose (MITCHELL *et al.*, 2017).

Estudos revelaram que GRFT bloqueia de forma eficiente a ligação entre DC-SIGN e a glicoproteína do HIV imobilizada, a gp120 (HOORELBEKE, 2013). Enquanto as variantes com modificações pontuais no CRD foram ~10 a 15 vezes menos eficientes (HOORELBEKE, 2013). Sendo assim uma evidência da importância dessa região para a funcionalidade da proteína e o potencial biotecnológico dessas sequencia de aminoácidos.

### **Biodisponibilidade e vias de administração**

A primeira barreira para a utilização clínica das lectinas antivirais é a sua biodisponibilidade após a administração, pois presume-se que as lectinas não serão capazes de ser administradas via oral, já que a maioria não sobreviveria às enzimas digestivas presentes do suco gástrico (MITCHELL *et al.*, 2017). Poucos estudos avaliaram a biodisponibilidade sistêmica das lectinas e assim a maioria segue sem estudos referentes a sua biodisponibilidade; a GRFT foi analisada em estudos que avaliaram a sua eficácia sistêmica contra o Ebola Zaire (EBOLA), onde lectina demonstrou atrasar o desenvolvimento da doença em vários dias, aumentando o tempo médio até a morte dos animais tratados (BARTON *et al.*, 2014).

Os estudos sobre a biodisponibilidade da GRFT concentraram em analisar sua estabilidade em fluidos biológicos, nos quais a GRFT demonstrou ser estável em soluções tamponadas em pH 4 a 8 ou em fluido de lavagem vaginal cervical por até 1 semana a 25 ° C ou 37 ° C sem perda de atividade (EMAU *et al.*, 2007). Outra avaliação da estabilidade fisiológica da GRFT relatou que a lectina foi resistente à degradação por 8/9 proteases humanas e mostrou a maior resistência à degradação de protease dos peptídeos antimicrobianos (MONCLA *et al.*, 2011).

Barton *et al.* (2014), demonstrou que GRFT está totalmente disponível biologicamente em camundongos após uma única injeção subcutânea de 50 mg / kg com níveis plasmáticos alcançando até 4 nM no dia 1, reduzindo para

0,5 nM no dia 7 (BARTON *et al.*, 2014). Outro estudo em que os camundongos tiveram a lectina injetada pela via subcutânea com 10 mg / kg por dia durante 10 dias mostrou um aumento constante nos níveis plasmáticos de GRFT atingindo um pico de 25 nM no dia 11 e persistindo em níveis maiores que 4 nM uma semana após a interrupção da administração, as concentrações de GRFT no soro de *Cavia porcellus* (porquinhos da índia) após tratamentos semelhantes de 10 mg / kg / dia atingiram níveis de 36 nM no dia 11, reduzindo para ~11 nM no quinto dia após a interrupção do tratamento (BARTON *et al.*, 2014).

Foi verificado que GRFT se distribuiu em tecidos como rim, fígado e baço, apresentando níveis de concentração de aproximadamente 4, 2 e 6 µg / g de proteína ativa nos tecidos (BARTON *et al.*, 2014). Observou-se que as amostras de plasma retiradas de animais de teste mostraram que GRFT reteve a atividade anti-HIV no plasma após a administração subcutânea até o dia 15 (BARTON *et al.*, 2014). A eficácia de GRFT inclui atividade contra vírus da Encefalite Japonesa após injeção intraperitoneal (ISHAG *et al.*, 2013). Esses experimentos fornecem evidências adicionais de que as lectinas antivirais podem ser biodisponíveis e ativas *in vivo*.

Visto o empecilho da utilização da via oral para administração de peptídeos em geral, algumas tecnologias estão sendo desenvolvidas para melhorar a biodisponibilidade de proteínas administradas por essa via, uma abordagem interessante é a utilização de sistemas de entrega para as lectinas (NIU *et al.*, 2016). Diferentes sistemas de entrega de medicamentos estão sendo pesquisados, entre eles estão os sistemas nanoparticulados, que incluem lipossomas, sistemas auto-emulsificantes, nanopartículas lipídicas sólidas e nanopartículas poliméricas (FRICKER *et al.*, 2010; ELSABAHY; WOOLEY., 2012). As nanopartículas possuem certas vantagens, por apresentarem maior estabilidade durante o armazenamento, estabilidade *in vivo* após a administração e facilidade de aumento de escala sem um processo asséptico para administração oral (KREUTER, 1995). A funcionalidade dessas nanoestruturas, também pode melhorar a biodisponibilidade, seja direcionando a entrega do peptídeo ou inibindo proteases (WERLE, TAKEUCHI, 2009).

Até o momento, bom aprisionamento, proteção adequada, retenção prolongada no trato gastro-intestinal e melhor permeação foram demonstradas empregando nanocarreadores à base de lipídios em estudos *in vitro* e *in vivo* (NIU *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2020). No entanto, mais estudos sobre os mecanismos específicos são necessários para melhorar a compreensão da interação entre nanocarregadores, peptídeos e condições fisiológicas no intestino.

Outro caminho a ser estudado são as vias alternativas de administração, visando a melhor biodisponibilidade das lectinas, relatórios de eficácia antiviral para proteínas incluem as administradas topicamente (O'KEEFE *et al.*, 2009; TSAI *et al.*, 2003), sistemicamente, por via subcutânea (BARRIENTOS *et al.*, 2003, BARTON *et al.*, 2014), por injeções intraperitoneais (KOUKAM *et al.*, 2016) e por administração intranasal para prevenir infecções respiratórias (O'KEEFE *et al.*, 2010, SMEE *et al.*, 2008).

Novos métodos de administração como a entrega vaginal de lactobacilos geneticamente modificados secretando a lectina de ciano bactéria cianovirina N (CV-N) por meio de administração direta de supositório vaginal demonstram novas perspectivas de utilização desses fármacos (COHEN, 2016). A variedade crescente de métodos de administração facilita a utilização clínica de proteínas que até o momento não eram cogitadas, visto que esses métodos visam garantir que as potentes lectinas antivirais possam alcançar seus locais de ação e manter sua atividade antiviral.

#### **4.5. Toxicidade e imunogenicidade**

Outro fator decisivo no uso de lectinas no tratamento e prevenção de SARS- CoV-2 é a chance de toxicidade não relacionada ao vírus. Embora as lectinas antivirais sejam direcionadas aos oligossacarídeos presentes nas glicoproteínas do envelope viral, esses oligossacarídeos são transcritos, traduzidos e modificados pelo maquinário da célula hospedeira, o que significa que podem estar presentes nas células humanas também (MITCHELL *et al.*, 2017). Os potenciais efeitos colaterais do uso sistêmico de lectinas podem

surgir inicialmente da capacidade das lectinas de aglutinar células do sangue (NICOLSON *et al.*, 1974).

Assim, as lectinas antivirais, com promissora atividade antiviral contra a COVID-19, devem ser selecionadas quanto à sua capacidade de aglutinar as células hematopoiéticas antes de estudos mais aprofundados. Outras toxicidades podem surgir, a partir da resposta imunológica à administração de uma proteína estranha (anafilaxia) e isso talvez seja a maior preocupação no uso clínico de proteínas estranhas em humanos (BAKER, 2010).

Existem vários exemplos atuais de proteínas heterólogas usadas no tratamento clínico, incluindo o peptídeo Ziconotide para dor crônica (WALLACE, 2006), o peptídeo Exenatide, administrado sistemicamente para diabetes tipo II (WYSHAM, 2016) e, mais comumente utilizado, a toxina botulínica (BRIN, 2009). Essas proteínas têm sido usadas com sucesso no tratamento clínico, apresentando perfis de risco aceitáveis, o que encoraja o desenvolvimento de novas pesquisas elucidando os mecanismos antivirais das lectinas e suas possíveis aplicações clínicas (MITCHELL *et al.*, 2017).

## **5. Considerações finais**

A glicoproteína S da superfície do vírus SARS-CoV-2 é uma proteína altamente glicosilada responsável pela entrada viral (WU *et al.*, 2020). Glicanos com alto teor de manose, do tipo complexo e híbrido são expostos no topo dos trímeros da glicoproteína S, e muitos desses glicanos são facilmente acessíveis às proteínas de ligação a carboidratos (WATANABE *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020).

Todas as lectinas relatadas nessa revisão, apresentam atividade antiviral contra vírus que possuem características semelhantes ao SARS-CoV-2, como presença de envelope viral e presença de glicanos expostos na superfície por glicoproteínas (KEYAERTS *et al.*, 2007; O'KEEFE *et al.*, 2010). Essas lectinas podem, assim, interferir nos mecanismos responsáveis pelo reconhecimento e fusão viral, como no caso do HIV, vírus da Hepatite C, vírus do Ebola e SARS-

CoV, entre outros vírus envelopados (MITCHELL *et al.*, 2017). O que torna de grande interesse a utilização dessas lectinas contra viroses emergentes, como no caso do SARS-CoV-2. A potente atividade das lectinas apresentadas durante a revisão demonstra a possível capacidade de atuação desses biofármacos contra o novo Coronavírus.

Um importante ponto a ser levantado sobre a utilização das lectinas é a possibilidade de atenuar certas características e restringir outras por técnicas de engenharia molecular de proteínas. Swanson (2015) utiliza dessas técnicas para produzir a lectina antiviral Banlec H84T (lectina de banana), visando manter sua capacidade de ligação a carboidratos e conseqüentemente sua atividade antiviral, mas reduzir sua atividade mitogênica (característica que dificulta a utilização clínica) (SWANSON, *et al.*, 2015)

Outra maneira de facilitar a utilização de lectinas é melhorar sua capacidade de ligação a carboidratos, para isso na forma nativa das lectinas é observado que a oligomerização de domínios conservados e / ou a presença de repetições em *tandem* permitem que as lectinas façam ligações multivalentes, resultando em alta afinidade para o ligante alvo (LIS; SHARON, 1998; MONSIGNY *et al.* 2000).

Esse conhecimento foi utilizado em um estudo que repetições em *tandem* da GRFT, foram projetados para permitir mais liberdade conformacional entre os CRDs e essa modificação estrutural resultou em uma melhoria de 5 a 10 vezes na atividade anti-HIV e atividade aumentada contra cepas resistentes a GRFT do HIV (MOULAEI *et al.*, 2015).

Sendo assim a multiplicação total ou parcial dos CRDs conservados e caracterizados com alta atividade antiviral, são interessantes maneiras para tentar aumentar a capacidade de ligação a carboidrato, como observado no experimento de Mahajan (2018), em que a duplicação parcial da sequência de uma lectina do tipo F aumentou a força de ligação ao carboidrato 12 vezes, comparada a lectina selvagem (MAHAJAN, RAMYA, 2018).

Referente à utilização clínica de peptídeos em geral, ainda precisamos desenvolver tecnologias e protocolos que facilitem sua administração e biodisponibilidade da mesma maneira que não encareçam o processo de tal maneira a inviabilizá-lo. Outras maneiras de utilizar as lectinas antivirais foram propostas por Barre (2020), presumindo a capacidade de ligação das lectinas

ao vírus SARS-CoV-2, essas proteínas poderiam ser aplicadas em pesquisas biomédicas, com fins de detecção do vírus em várias superfícies contaminadas, como barreira para evitar a liberação para o meio ambiente de vírions contaminantes e, como reagentes de controle para a detecção de partículas virais em amostras bióticas/abióticas (BARRE *et al.*, 2020).

Dependendo do caso, se devidamente rotulados, por exemplo, marcados com fluorocromo, lectinas antivirais podem ser usadas diretamente como sondas de glicano específico ou não marcadas podem ser ainda detectadas usando de anticorpos anti-lectina específicos marcados com fluorocromo (BARRE A *et al.*, 2020).

Outra maneira de utilização foi proposta por Liu (2020), é a utilização como revestimento de máscara e a dispersão por aerossol da proteína visando reduzir a contaminação em espaços fechados (LIU *et al.*, 2020).

Um dos principais alvos de glicanos para lectinas é a glicoproteína S, mas o reconhecimento específico de outros alvos contendo glicanos não pode ser descartado. A respeito disso, o receptor ACE2 que também é glicosilado, pode servir como alvo relevante para lectinas, tanto quanto o receptor DC-SINGR e o CD147 (JEFFERS *et al.*, 2004; CHEN Z. *et al.*, 2005). Presumindo assim, que a partir da sua ligação aos sítios glicosilados desses receptores, não permitam a ligação dos vírions a esses locais, e assim impedindo a entrada viral (OU *et al.*, 2020; BARTON *et al.*, 2014; AKKOUH *et al.*, 2015).

Em resumo, as lectinas apresentadas possuem baixo peso molecular, se caracterizam por ligar-se a manose ou n-acetilglicosamina e seus complexos e demonstram um grande potencial de atuação contra o novo Coronavírus. Sua utilização ainda depende de fatores como a elucidação dos mecanismos de ação da atividade antiviral, por mais que esses, hoje, sejam mais bem compreendidos. A pandemia da COVID-19 nos trouxe um novo olhar à situação global no que se refere a zoonoses, uma nova preocupação se instalou e com ela a necessidade de novas alternativas a tratamentos convencionais. Assim, biofármacos de inúmeras fontes precisam ser mais estudados e valorizados, para que tratamentos clínicos e preventivos sejam mais efetivos, melhorando as respostas globais contra esses agentes, consequentemente dificultando a sua disseminação e reduzindo o impacto global.

## **6. Referências**

1. AKKOUH, O. *et al.* Lectins with anti-HIV activity: A review. **Molecules**, v. 20, n. 1, p. 648–668, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20010648> Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/1/648> Acesso em: 12 nov. 2020.
2. BAKER, M.P. Immunogenicity of protein therapeutics: the key causes, consequences and challenges. **Self Nonself**, v. 1, n. 4, p. 314–322, 2010. DOI: 10.4161/self.1.4.13904. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487506/>. Acesso em 12 nov. 2020.
3. BALESTRIERI, E. *et al.* Inhibition of cell-to-cell transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 in vitro by carbohydrate-binding agents. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 52, n. 8, p. 2771-79, 2008. DOI: 10.1128/AAC.01671-07. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505856/>. Acesso em 12 nov. 2020.
4. BALZARINI J. *et al.* Alpha (1–3)- and -(1– 6)-D-mannose-specific plant lectins are markedly inhibitory to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infections in vitro. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, p. 410 – 416, 1991. DOI: 10.1128/aac.35.3.410. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1645507/>. Acesso em 12 nov.2020.
5. BALZARINI J. *et al.* Profile of resistance of human immunodeficiency virus to mannose-specific plant lectins. **Journal of Virology**, v. 78, p. 10617–27, 2004a. DOI: 10.1128/JVI.78.19.10617-10627.2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516383/>. Acesso em 12 nov. 2020.
6. BALZARINI, J. D. *et al.* Alpha-(1-3)- and alpha-(1-6)-d-mannose-specific plant lectins are markedly inhibitory to human



immunodeficiency virus and cytomegalovirus infections in vitro  
**Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, p. 410-416,  
1991. DOI: 10.1128/aac.35.3.410. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1645507/>. Acesso em: 14 nov.  
2020.

7. BALZARINI, J. D. *et al.* The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine) n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. **Antiviral Research**, v. 18, p. 191-207, 1992. DOI: 10.1016/0166-3542(92)90038-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329650/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
8. BALZARINI, J. *et al.* Mannose-Specific Plant Lectins from the Amaryllidaceae Family Qualify as Efficient Microbicides for Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, p. 3858-70, 2004b. DOI:10.1128/aac.48.10.3858-3870.2004. Disponível: <https://lirias.kuleuven.be/79193?limo=0>. Acesso em 12 nov. 2020.
9. BALZARINI, J. *et al.* The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine) n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. **Antiviral research**, v. 18, n. 2, p. 191-207, 1992. DOI:10.1016/0166-3542(92)90038-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0166354292900387>. Acesso em 12 nov.2020.
10. BALZARINI, J. **Nature Reviews Microbiology.**, cap. 5 , p. 583 — 597, 2007.

11. BARRE A.; Damme, E.J.V.; Simplicien, M.; Benoist, H.; Rougé, P. Man-Specific, GalNAc/T/Tn-Specific and Neu5Ac-Specific Seaweed Lectins as Glycan Probes for the SARS-CoV-2 (COVID-19) Coronavirus. *Mar. Drugs* 2020, 18, 543.
12. BARRE, A. *et al.* Mannose-binding plant lectins: Different structural scaffolds for a common sugar-recognition process. **Biochimie**, v. 83, n. 7, p. 645–651, 2001. DOI:10.1016/S0300-9084(01)01315-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908401013153>. Acesso em 12 nov. 2020.
13. BARRE, A. *et al.*, Mannose-binding plant lectins: different structural scaffolds for a common sugar-recognition process. **Biochimie**, v. 83, n. 7, p. 645–651, 2001. DOI: 10.1016/S0300-9084(01)01315-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908401013153>. Acesso em 12 nov. 2020.
14. BARTON, C. Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffithsin in two laboratory rodent models. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 58, n. 1, p. 120–127, 2014. DOI: 10.1128/AAC.01407-13 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910741/>. Acesso em 12 nov. 2020.
15. BEINTEMA, J. J.; PEUMANS, W.J. The primary structure of stinging nettle (*Urtica dioica*) agglutinin A two-domain member of the hevein family. **FEBS letters**, v. 299, n. 2, p. 131-134, 1992. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80231-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1544484/>. Acesso em: 12 nov. 2020.
16. BOYD, W. C.; SHAPLEIGH, E. Specific Precipitating Activity of Plant Agglutinins (Lectins). **Science**, v. 119, n. 3091, p. 419–419. doi:10.1126/science.119.3091.419, 1954. DOI:

- 10.1126/science.119.3091.419 Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17842730/>. Acesso em: 13 nov.  
2020.
17. BRIN, M.F. Basic and clinical aspects of BOTOX. **Toxicon**; v. 54,  
n. 5, p. 676–682, 2006. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.03.021.  
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19341758/>.  
Acesso em: 13 nov. 2020.
18. CAMBI, A.; KOOPMAN M.; FIGDOR CG. How C-type lectins  
detect pathogens. **Cellular Microbiology**, v.7 n. 4, p. 481-488,  
2005. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00506.x. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15760448/>. Acesso em: 13 nov.  
2020.
19. CAVADA, B. S. *et al.* **Canavalia bonariensis lectin: Molecular  
bases of glycoconjugates interaction and antglioma  
potential.** International Journal of Biological Macromolecules, v.  
106, p. 369–378, 2018. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.08.023.  
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803976/>.  
Acesso em: 13 nov. 2020
20. CAVADA, B. S. *et al.* Purification and partial characterization of a  
new lectin from *Parkia panurensis* Benth. ex H.C. Hopkins seeds  
(Leguminosae family; Mimosoideae subfamily) and evaluation of  
its biological effects. **International Journal of Biological  
Macromolecules**, v. 15, n. 145, p. 845-855,  
2019. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.10.102. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739070/>. Acesso em: 13 nov.  
2020.
21. CHAN, J. F. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel  
human-pathogenic Coronavírus isolated from a patient with  
atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes &  
Infections**, v.9, n. 1, p. 540, 2020. DOI:  
10.1080/22221751.2020.1719902. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067204/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
- 22.CHAN, V. S. F. *et al.* Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS Coronavirus infection. **Nature Genetics**, v. 38, n. 1, p. 38-46, 2006. DOI:10.1038/ng1698. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097088/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
- 23.CHEN, Z. *et al.* Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome Coronavirus. **The Journal of Infectious Diseases**; v. 191, n. 5, p. 755–760, 2005. DOI: 10.1086/427811. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688292/>. Acesso em 13 nov. 2020.
- 24.CHEN, Y. *et al.* Jasmonate methyl ester induces the synthesis of a cytoplasmic/nuclear chito-oligo-saccharidebinding lectin in tobacco leaves, **FASEB Journal**. v. 16, n. 8, p. 905-907, 2002. DOI: 10.1096/fj.01-0598fje. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039875/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
- 25.COELHO, L. C. B. B. *et al.* Lectins, Interconnecting Proteins with Biotechnological/Pharmacological and Therapeutic Applications. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2017, v 2017, n. 1594074. DOI:10.1155/2017/1594074. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367220/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
- 26.COHEN, C.R. **Preclinical Development of Mucocept**. 2016; Disponível em: [https://projectreporter.nih.gov/project\\_info\\_description.cfm?aid=9121468&icde=](https://projectreporter.nih.gov/project_info_description.cfm?aid=9121468&icde=) ; Número do Projeto: 5U01AI123082-02. Acesso em 13 nov. 2020.
- 27.COLUCCI, G., *et al.* . cDNA cloning of FRIL, a lectin from Dolichos lablab, that preserves hematopoietic progenitors in suspension culture. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA v. 96, n. 2, p. 646–650, 1999. DOI: 10.1073/pnas.96.2.646.

- Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892687/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
28. CUI, J. *et al.* N-glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V enhances the interaction of CD147/basigin with integrin beta1 and promotes HCC metastasis. **Journal of Pathology**; v. 245, n. 1, p. 41–52, 2018. DOI: 10.1002/path.5054. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947728/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
29. DE CAMARGO, Laura Junqueira *et al.* Antiviral activity of native banana lectin against bovine viral diarrhoea virus and bovine alphaherpesvirus type 1. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 157, p. 569-576, 2020. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.125. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335107/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
30. DELPORTE, A. **Expression and nuclear interacting partners of the tobacco lectin**. Tese de Pós Doutorado. Ghent University, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1854/LU-4183997>. Acesso em: 13 nov. 2020.
31. DIMITROV, DS, (2004). Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 109–122, 2004. DOI:10.1038/nrmicro817. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043007/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
32. DONOGHUE M. *et al.*, A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87 n. 5, p. 1–9, 2000. DOI:10.1161/01.RES.87.5.e1. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.res.87.5.e1>. Acesso em: 14 nov. 2020.
33. ELSABAHY, M.; WOOLEY K.L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications, **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 7, p. 2545–61, 2017. DOI:10.1039/c2cs15327k. Disponível em:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334259/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
34. EMAU, P. *et al.* Griffithsin, a potent HIV entry inhibitor, is an excellent candidate for anti-HIV microbicide. **Journal of Medical Primatology**, v. 36, n. 4–5, p. 244–253, 2007. DOI: 10.1111/j.1600-0684.2007.00242.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17669213/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
35. FEINBERG, H. *et al.*, (2004). Extended Neck Regions Stabilize Tetramers of the Receptors DC-SIGN and DC-SIGNR. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 2, p. 1327–1335. DOI:10.1074/jbc.m409925200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509576/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
36. FÉRIR, G; PALMER, K. E.; SCHOLS, D. Synergistic activity profile of griffithsin in combination with tenofovir, maraviroc and enfuvirtide against HIV-1 clade C. **Virology**, v. 417, n. 2, p. 253–258, 2011. DOI: 10.1016/j.virol.2011.07.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802104/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
37. FLORES-OCELOTL, M. R. *et al.* Taraxacum officinale and Urtica dioica extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 95, 2018. DOI:10.1186/s12906-018-2163-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857124/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
38. FRICKER, G. T *et al.* Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery, **Pharmaceutical Research**. v. 27, n. 8, p. 1469–86, 2010. DOI: 10.1007/s11095-010-0130-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411409/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
39. GAO, C. *et al.* SARS-CoV-2 spike protein interacts with multiple innate immune receptors. **bioRxiv**, v. 1, 2020.

- DOI: 10.1101/2020.07.29.227462. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402034/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
40. GHEYSEN, K.. **Gebruik van NMR voor de studie van de structuur van suikers en intermoleculaire interacties**, Tese de Pós Doutorado, Ghent University, 2011. Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/4376171>. Acesso em 14 nov. 2020.
41. GONDIM, A. C. S. *et al.* Potent antiviral activity of carbohydrate-specific algal and leguminous lectins from the Brazilian biodiversity. **MedChemComm**, v. 10, n. 3, p. 390-398 2019. DOI: 10.1039/c8md00508g. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996857/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
42. GORDTS, S. C. *et al.* (2015). NICTABA and UDA, two GlcNAc-binding lectins with unique antiviral activity profiles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 6, p. 1674-85, 2015. DOI: 10.1093/jac/dkv034. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25700718>. Acesso em: 14 nov. 2020.
43. HAN D.P. *et al.* Development of a safe neutralization assay for SARS-CoV and characterization of S-glycoprotein. **Virology**. v. 326, n. 1, p. 140-9, 2004. DOI: 10.1016/j.virol.2004.05.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262502/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
44. HARATA, K.; MURAKI, M. Crystal structures of *Urtica dioica* agglutinin and its complex with tri-N-acetylchitotriose. **Journal of Molecular Biology**. v. 297, n. 3, p. 673–681, 2000. DOI: 10.1006/jmbi.2000.3594. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10731420/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
45. HESTER, G. *et al.* Structure of mannose-specific snowdrop (*Galanthus nivalis*) lectin is representative of a new plant lectin

- family, **Nature Structural & Molecular Biology**. v. 2, p. 472–479, 1995. DOI: 10.1038/nsb0695-472. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nsb0695-472>. Acesso em: 14 nov. 2020.
46. HOFFMAN, M. *et al.*, SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell** v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
47. HOORELBEKE, B. *et al.* Role of the Carbohydrate-Binding Sites of Griffithsin in the Prevention of DC-SIGN-Mediated Capture and Transmission of HIV-1. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. 64132, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0064132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741304/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
48. HORI, K. *et al.* Some common properties of lectins from marine algae. **Hydrobiologia**, v. 204, p. 561–566, 1990. DOI: 10.1007/BF00040287 Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00040287>. Acesso em: 14 nov. 2020.
49. HSIESH, L. E. *et al.* Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline Coronavírus. **Antiviral Research**, v. 88, n. 1, p. 25–30, 2010. DOI:10.1016/j.antiviral.2010.06.010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114315/>. Acesso em 14 nov. 2020.
50. HUANG, Q. *et al.* CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway. **Journal of Hepatology**. 2014, v. 61, p. 859–866. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.035. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801417/>. Acesso em: 14 nov. 2020.



51. HUANG, W. *et al.* Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: role of CD147 N-glycosylation. **Biochemical Journal**. 2013, v. 449, n. 2, p. 437–448. DOI:10.1042/bj20120343. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23005037/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
52. HUANG, Y. *et al.* Generation of Synthetic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pseudoparticles: Implications for Assembly and Vaccine Production. **Journal of Virology**, v. 78, n. 22, p. 12557-65, 2013. DOI:10.1128/JVI.78.22.12557-12565. 2004 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507643/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
53. ISHAG, H. Z. A. *et al.* Griffithsin inhibits Japanese encephalitis virus infection in vitro and in vivo. **Archives of Virology**, v. 158, n. 2, p. 349–358, 2013. DOI: 10.1007/s00705-012-1489-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23053519/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
54. ITAKURA, Y. *et al.* Sugar-Binding Profiles of Chitin-Binding Lectins from the Hevein Family: A Comprehensive Study. **International Journal of Molecular Sciences**, 18(6), 1160, 2017. DOI:10.3390/ijms18061160. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28556796/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
55. JACK, D. L. *et al.* Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. **Immunological reviews**, v. 180, n. 1, p. 86-99, 2001. DOI:10.1034/j.1600-065X.2001.1800108.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-065X.2001.1800108.x>. Acesso em: 14 nov. 2020.
56. JEFFERS, S. A. *et al.* CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome Coronavirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15748-53, 2004. DOI:10.1073/pnas.0403812101. Disponível em:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496474/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 57.KACHKO, A. *et al.*, Inhibition of hepatitis C virus by the cyanobacterial protein Microcystis viridis lectin: mechanistic differences between the high-mannose specific lectins MVL, CV-N, and GNA. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 12, p. 4590-602, 2013. DOI: 10.1021/mp400399b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24152340/>. Acesso em; 14 nov. 2020.
- 58.KEYAERTS E *et al.* Plant lectins are potent inhibitors of Coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. **Antiviral Research**, v. 75, n. 3, p. 179–187, 2007. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.03.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428553/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 59.KEYAERTS, E. *et al.* 2005. Growth kinetics of SARS-Coronavirus in Vero E6 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v, 329, p. 1147–51, 2005. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.02.085. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092881/>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- 60.KNUTTI, N., *et al.* Soluble extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN, EMN) regulates cancer-related cellular functions by homotypic interactions with surface CD147. **FEBS Journal**, v. 282, n. 21, p. 4187–200, 2015. DOI:10.1111/febs.13414. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277583/>. Acesso em: 11 dez. 2020.
- 61.KOLCHINSKY, P., (2001). Loss of a Single N-Linked Glycan Allows CD4-Independent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection by Altering the Position of the gp120 V1/V2 Variable

- Loops. **Journal of Virology**, v. 75, n. 7, p. 3435–43. DOI:10.1128/jvi.75.7.3435-3443.2001, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC114136/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 62.KOUOKAM, J. C. *et al.* Investigation of Griffithsin's interactions with human cells confirms its outstanding safety and efficacy profile as a microbicide candidate. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0022635. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022635>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 63.KOUOKAM, J.C *et al.* Studies in a murine model confirm the safety of griffithsin and advocate its further development as a microbicide targeting HIV-1 and other enveloped viruses. **Viruses**, v. 8, n. 11, 2016. DOI: 10.3390/v8110311. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127025/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 64.KREUTER, J. Nanoparticulate systems in drug delivery and targeting. **Journal of Drug Targeting**, v. 3, p. 171–173, 1995. DOI: 10.3109/10611869509015940. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8705247/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 65.KUMAKI, Y. *et al.* Inhibition of severe acute respiratory syndrome Coronavirus replication in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model by stinging nettle lectin, *Urtica dioica* agglutinin. **Antiviral Research**, v. 90, n. 1, p. 22-32, 2011. DOI:10.1016/j.antiviral.2011.02.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085190/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 66.KUMAR, S., *et al.* Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). **VirusDisease**, v. 31, n. 3, p. 13-21, 2020. DOI:10.1007/s13337-020-00571-5. Disponível em: Acesso em:16 nov.2020

- 67.LAN, J. *et al.*, Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581,p. 215–220, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32225176/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 68.LANNO N.; VAN DAMME E.J M. (2010). Nucleocytoplasmic plant lectins. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1800, n. 2, p. 190–201, 2010. DOI:10.1016/j.bbagen.2009.07.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647040/>. Acesso em 16 nov. 2020.
- 69.LANNOO N. *et al.* Localization and in vitro binding studies suggest that the cytoplasmic/nuclear tobacco lectin can interact in situ with high-mannose and complex N-glycans, **FEBS Letters**, v. 580, p. 6329-37, 2006. DOI:10.1016/j.febslet.2006.10.044 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579306012579>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 70.LI, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavírus Spike Proteins. **Annual Review of Virology**, v. 3, n. 1, p. 237–261. DOI:10.1146/annurev-virology-110615-042301. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457962/>. Acesso em 14 nov. 2020.
- 71.LIU, Y.M. *et al.* A carbohydrate-binding protein from the edible Lablab beans effectively blocks the infections of influenza viruses and SARS-CoV-2. **Cell Reports**, v. 32, n. 6, p. 108016, 2020 . DOI:10.1016/j.celrep.2020.108016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755598/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
- 72.MAHAJAN, S.; RAMYA, T.N.C. Nature-inspired engineering of an F-type lectin for increased binding strength. **Glycobiology**, v. 28, n. 12, p. 933-48, 2018. DOI:10.1093/glycob/cwy082. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202877/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

73.MASON, C.P.; TARR, A.W. Human lectins and their roles in viral infections. **Molecules** v. 20, n. 2, p. 2229–71, 2015. DOI:10.3390/molecules20022229. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642836/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

74.MATSUBARA, K. H.; SUMI, K. H. Platelet aggregation is inhibited by phycolectins. **Experientia**, v. 52, p. 540–543, 1992. DOI: 10.1590/S0100-879X2002000600012. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2002000600012](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2002000600012). Acesso em: 14 nov. 2020.

75.MATSUI, T *et al.* Effects of succinylated concanavalin A on infectivity and syncytial formation of human immunodeficiency virus. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 179, n. 5, p. 225–235, 1990. DOI:10.1007/BF00192460. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2082156/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

76.MEULEMAN, Philip *et al.* Griffithsin has antiviral activity against hepatitis C virus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 55, n. 11, p. 5159–67, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896910/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

77.MISHRA, A *et al.* Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity. **Food and chemical toxicology**: v. 134, p. 110827. DOI:10.1016/j.fct.2019.110827. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115788/>. Acesso em: 11 dez. 2020.

78.MITCHELL, C. A. *et al.* Antiviral lectins: Selective inhibitors of viral entry. **Antiviral Research**, v. 142, p. 37–54, 2017. DOI:10.1016/j.antiviral.2017.03.007. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322922/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

79.MO, H. *et al.* Purification and characterization of *Dolichos lablab* lectin. **Glycobiology**, v. 9, n. 2, p. 173–179, 1999. DOI:10.1093/glycob/9.2.173. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949194/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

80.MONCLA, BJ *et al.* Degradation of naturally occurring and engineered antimicrobial peptides by proteases. **Advances in Bioscience and Biotechnology**, v. 2, n. 6, p. 404–408, 2011. DOI: 10.4236/abb.2011.26059. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354962/>. Acesso em 12 nov. 2020.

81.MONSIGNY, M *et al.* (2000). Sugar-lectin interactions: Sugar clusters, lectin multivalency and avidity. **Carbohydrate letters**, v. 4, n. 1, p. 35-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11469336/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

82.MORI, T. *et al.* Isolation and characterization of Griffithsin, a novel HIV-inactivating protein, from the red alga *Griffithsia* sp. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 10, p. 9345–53, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613479/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

83.MORIZONO, K. *et al.* Redirecting lentiviral vectors pseudotyped with Sindbis virus-derived envelope proteins to DC-SIGN by modification of N-linked glycans of envelope proteins. **Journal of Virology**, v. 84, p. 6923–34, 2010. DOI: 10.1128/JVI.00435-10. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/84/14/6923>. Acesso em: 16 nov. 2020.

84.MOULAEI, T. *et al.*, (2015). Griffithsin tandemers: flexible and

- potent lectin inhibitors of the human immunodeficiency virus. **Retrovirology**, v. 12, n. 1. DOI:10.1186/s12977-014-0127-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613831/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
85. MULLER W.E., *et al.* The d-mannose-specific lectin from *Giardia lamblia* blocks binding of human immunodeficiency virus type I to H9 cells and human lymphocytes in vitro **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 1, n. 5, p. 453-458, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2906092/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
86. NICOLSON G.L. The interactions of lectins with animal cell surfaces. **International Review of Cytology**, v. 39, p. 89–190, 1974. DOI: 10.1016/s0074-7696(08)60939-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4611947/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
87. NIU, Z *et al.* Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 106, p. 337–354, 2016. DOI:10.1016/j.addr.2016.04.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080735/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
88. NIXON, B. *et al.* Griffithsin Protects Mice from Genital Herpes by Preventing Cell-to-Cell Spread. **Journal of Virology**, v. 87, n. 11, p. 6257–69, 2013. DOI:10.1128/JVI.00012-13. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/87/11/6257>. Acesso em: 14 nov. 2020.
89. O'KEEFE B.R. Scalable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. **Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.**, v. 106, n. 15, p. 6099–104, 2009. DOI:10.1073/pnas.0901506106. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332801/>. Acesso em: 14 nov. 2020.
90. O'KEEFE, B. R. *et al.* Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the Family Coronaviridae. **Journal of Virology**, v. 84,

- n. 5, p. 2511–21, 2010. DOI:10.1128/JVI.02322-09. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032190/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
91. Organização Mundial da Saúde. **Folha informativa (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19#:~:text=Foram%20confirmados%20no%20mundo%2055.326,18%20de%20novembro%20de%202020>. Acesso em: 18 nov. 2020
92. OU, X. *et al* (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2020. DOI:10.1038/s41467-020-15562-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221306/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
93. PEUMANS, W.J. *et al*. Lectin and alliinase are the predominant proteins in nectar from leek (*Allium porrum* L.) flowers. **Planta**, v. 201, n. 3, p. 298–302, 1997. DOI:10.1007/s004250050070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129337/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
94. PEUMANS, W.J.; VAN DAMME, E.J.M. Lectins as Plant Defense Proteins. **In Plant Physiology**, v.1, n. 1995, p. 347-352, 1995. DOI: 10.1104/pp.109.2.347. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC157596/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
95. PEUMANS, W.J.; VAN DAMME, E.J.M.. Plant Lectins: versatile proteins with important perspectives in biotechnology. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 15, p. 199-227, 1998. DOI: 10.1080/02648725.1998.10647956. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02648725.1998.10647956>.
96. PUSHKARSKY T. *et al*. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin. **Proceedings of the**



- National Academy of Sciences U.S.A.**, v. 98, n. 11, p. 6360–65, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33473/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
97. RICHARDSON, J.S. The anatomy and taxonomy of protein structure. *Advances in Protein Chemistry*, v. 34, p. 167–339, 1981. DOI: 10.1016/s0065-3233(08)60520-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7020376/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
98. RIPOLL C. *et al.* Evaluation of the ability of lectin from snowdrop (*Galanthus nivalis*) to protect plants against root-knot nematodes,” **PLANT SCIENCE**, v. 164, n. 4, p. 517–523, 2003. Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/210102>. Acesso em: 11 dez. 2020.
99. SANDA, M. *et al.* N and O Glycosylation of the SARS-CoV-2 Spike Protein. **bioRxiv**, 2020. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.05.187344v1>. Acesso em: 16 nov. 2020.
100. SANTOS, Andréa F.S. *et al.* Lectins: Function, structure, biological properties and potential applications. **Nature Public Health Emergency Collection**, v. 89, n.1, p. 45-55, 2014. DOI: 10.1007/s00253-010-2892-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016214/>. Acesso em: 11 dez. 2020.
101. SAUL, F.A. Crystal structure of *Urtica dioica* agglutinin, a superantigen presented by MHC molecules of class I and class II. **Structure**, v. 8, n. 6, p.593–603. DOI: 10.1016/s0969-2126(00)00142-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873861/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
102. SCHOUPE, D., *et al.* Mutational analysis of the carbohydrate binding activity of the tobacco lectin. **Glycoconjugate Journal**, v. 27, n. 6, p. 613–623, 2010. DOI: 10.1007/s10719-010-9305-2. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005260/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
103. SHAJAHAN, A. *et al.* Deducing the N- and O- Glycosylation Profile of the Spike Protein of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. **Glycobiology**, 2020b. DOI: 10.1093/glycob/cwaa042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363391/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
104. SHAJAHAN, A. *et al.*, Comprehensive characterization of N-and O-glycosylation of SARS-CoV-2 human receptor angiotensin converting enzyme 2. **bioRxiv**, 2020a. DOI:10.1101/2020.05.01.071688. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.071688v2>. Acesso em: 16 nov. 2020.
105. SHARON, N. Lectins: carbohydrate-specific reagents and biological recognition molecules. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 5, p. 2753–64, 2007. DOI: 10.1074/jbc.x600004200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145746/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
106. SHARON, N.; LIS, H. (1989). Lectins as cell recognition molecules. In **Science**, v. 246, n. 4927, p. 227–234). DOI: 10.1126/science.2552581. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2552581/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
107. SHARON, N; LIS H. Carbohydrates in cell recognition. **Scientific American**, v. 268, p.82-9, 1993. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/carbohydrates-in-cell-recognition/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
108. SHIBUYA N. Binding properties of a mannose-specific lectin from the snowdrop (*Galanthus nivalis*) bulb. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, n. 2, p.728–734, 1988. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.06.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3335522/>. Acesso em: 16 nov.

2020.

109. SIECZKARSKI, S.B.; WHITTAKER, G.R. Viral Entry. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 285, p. 1–23, 2005. DOI:10.1007/3-540-26764-6\_1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15609499/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
110. SILVA L.C, *et al.* Immunomodulatory effects of pCramoll and rCramoll on peritoneal exudate cells (PECs) infected and non-infected with *Staphylococcus aureus*. **Int J Biol Macromol**, v. 72, p. 848-854. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.09.045. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305338/>. Acesso em: 11 dez. 2020.
111. SWANSON, M.D. *et al.* Engineering a therapeutic lectin by uncoupling mitogenicity from antiviral activity. **Cell**, v. 163, p. 746–758, 2015. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.056. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867415012738>. Acesso em; 16 nov. 2020.
112. TAKEBE, Y. *et al.*, Antiviral lectins from red and blue-green algae show potent in vitro and in vivo activity against hepatitis C virus. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e64449. DOI: 10.1371/journal.pone.0064449. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660260/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
113. TANG, W *et al.* Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1. **Molecular biology of the cell**, v. 15, n. 9, p. 4043-50, 2004. DOI:10.1091/mbc.e04-05-0402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC515339/>. Acesso em: 11 dez. 2020.
114. VAN DAMME EJM, *et al.* Carbohydrate-protein interactions: Plant lectins. **Comprehensive Glycoscience - From Chemistry to Systems Biology**, v. 3, p. 563-599, 2007. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/287118031\\_Carbohydrate-protein\\_interactions\\_Plant\\_lectins](https://www.researchgate.net/publication/287118031_Carbohydrate-protein_interactions_Plant_lectins). Acesso em: 16 nov. 2020.

115. VAN DAMME, E.J. *et al.* Plant lectins: a composite of several distinct families of structurally and evolutionary related proteins with diverse biological roles. **Critical Reviews in Plant Sciences**. v. 17, n. 6, p. 645–662, 1998. DOI:10.1080/07352689891304276. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07352689891304276>. Acesso em: 13 nov. 2020
116. VAN DAMME, E.J.M. *et al.* (1993). Cloning and characterization of the lectin cDNA clones from onion, shallot and leek. **Plant Molecular Biology**, v. 23, n. 2, p. 365–376. DOI:10.1007/BF00029011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8106012/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
117. VAN DAMME, E.J.M. *et al.* Isolation and characterization of a lectin with exclusive specificity towards mannose from snowdrop (*Galanthus nivalis*) bulbs. **FEBS Letters**, v. 215, n. 1, p. 140–144, 1987. DOI: 10.1016/0014-5793(87)80129-1. Disponível em: [https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0014-5793\(87\)80129-1](https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0014-5793(87)80129-1). Acesso em: 16 nov. 2020.
118. VAN DAMME, E.J.M.; LANNOO, N.; PEUMANS, W. J. Plant Lectins. **Advances in Botanical Research**, v. 48, p. 107–209, 2008. DOI: 10.1016/S0065-2296(08)00403-5. Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/666112>. Acesso em: 16 nov. 2020.
119. VAN DAMME, E.J.M; BROEKAERT, W.F.; PEUMANS, W.J. The *Urtica dioica* agglutinin is a complex mixture of isolectins. **Plant physiology**, v. 86, n. 2, p. 598-601, 1988. DOI:10.1104/pp.86.2.598. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16665952/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
120. VAN DER MEER, F.J., *et al.* Antiviral activity of carbohydrate-binding agents against Nidovirales in cell culture.

- Antiviral Research**, v.76, p. 21–29, 2007. DOI:10.1016/j.antiviral.2007.04.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17560666/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
121. WALLACE, M.S. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Neuromodulation**, v. 9, n. 2, p. 75–86. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00055.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22151630/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
122. WALLS, A.C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281–292, 2020. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.058. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155444/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
123. WAN, Y, *et al.* Receptor recognition by novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. **Journal of Virology**, v. 94, n. 7, p. 127-20, 2020. DOI:10.1128/jvi.00127-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996437/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
124. WANG, X., *et al.* SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. **Cellular & Molecular Immunology**, p. 1-3, 2020. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136698/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
125. WATANABE, Y. *et al.* Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike, **Science**, v. 396, n. 6501, p. 330-333, 2020. DOI:10.1126/science.abb9983. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/>. Acesso em: 16 nov. 2020.

126. WEILER, B.E. *et al.* Sulphoevernan, a polyanionic polysaccharide and the narcissus lectin potently inhibit human immunodeficiency virus infection by binding to viral envelope protein. **Journal of General Virology**, 1990, v. 71, p. 1957–63. DOI: 10.1099/0022-1317-71-9-1957. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2212988/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
127. WERLE, M.; TAKEUCHI, H. Chitosan–aprotinin coated liposomes for oral peptide delivery: Development, characterisation and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 370, n. 2, 26–32, 2009. DOI:10.1016/j.ijpharm.2008.11.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073243/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
128. WHANG K *et al.*, (2020). SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. **bioRxiv**. DOI:10.1101/2020.03.14.988345. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>. Acesso em: 16 nov. 2020.
129. WRIGHT, C.S. *et al.* Crystallization and Preliminary -ray Diffraction Results of Snowdrop (*Galanthus nivalis*) Lectin\*. **The Journal of Biological Chemistry**, 1989. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/265/3/1676.short>. Acesso em: 16 nov 2020.
130. WRIGHT, C.S. New folds of plant lectins. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 7, n. 5, p. 631–636, 1997. DOI: 10.1016/s0959-440x(97)80071-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9345620/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
131. WU, A., *et al.* Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host &**

- Microbe**, v. 27, n. 3, p. 325-328, 2020. DOI:10.1016/j.chom.2020.02.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035028/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
132. WU, A.M. *et al.* Lectins as tools in glycoconjugate research. **Glycoconjugate Journal**, v, 26, n. 8, p. 899–913, 2009. DOI: 10.1007/s10719-008-9119-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18368479/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
133. WU, F. *et al.* A new Coronavírus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
134. WYSHAM C.H. *et al.* Efficacy and safety of multiple doses of Exenatide once-monthly suspension in patients with type 2 diabetes: a Phase II randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 10, 1768–1776, 2016. DOI: 10.2337/dc16-0238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436275/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
135. XU, Y. *et al.* Targeted nanoparticles towards increased L cell stimulation as a strategy to improve oral peptide delivery in incretin-based diabetes treatment. **Biomaterials**, v. 255, 2020. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580098/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
136. YAN R. *et al.*, Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444–48, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2762. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
137. YU, X. L. *et al.* The glycosylation characteristic of

- hepatoma-associated antigen HAb18G/CD147 in human hepatoma cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol*, v. 38, p. 1939–1945, 2006. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.05.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824781/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
138. ZHANG, M.Y. *et al.* Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. **BLOOD**. 2018; v. 131, p. 1111–21. DOI: 10.1182/blood-2017-08-802918. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854849/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
139. ZHAO, P. *et al.* HAb18G/CD147 promotes cell motility by regulating annexin II-activated RhoA and Rac1 signaling pathways in hepatocellular carcinoma cells. **Hepatology**, v. 54, p. 2012–24. DOI: 10.1002/hep.24592. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21809360/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
140. ZHOU, Y. *et al.* A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. **Journal of Virology**, v. 84, n. 17, p. 8753–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573835/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
141. ZIOLKOWSKA, N.E. *et al.* Domain-swapped structure of the potent antiviral protein griffithsin and its mode of carbohydrate binding. **Structure**, v. 14, p. 1127-35, 2006. DOI:10.1016/j.str.2006.05.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16843894/>. Acesso em: 16 nov. 2020.