



SISTEMA IMUNE E A PROTEÍNA SPIKE DO SARS-CoV-2

LUANNA PAULA GARCEZ DE CARVALHO FEITOZA, PAULO FRANCO
CORDEIRO DE MAGALHÃES JÚNIOR

RESUMO

O Sistema Imunológico compreende aos mecanismos de respostas contra agentes infecciosos. Dessa forma, esta reação é mediada por reações da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa que visam reconhecer o antígeno causador da enfermidade ativando vias de sinalização a fim de combater e restabelecer a homeostase do corpo. Nesse contexto, um dos desafios enfrentados durante a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi compreender os mecanismos imunopatológicos humanos para o combate ao vírus. Deste modo, um dos alvos imunogênicos consiste na Proteína S (proteína spike), a qual possui papel crítico no ciclo de vida do vírus e na resposta imune eficiente do hospedeiro, visto que com o surgimento das variantes do SARS-CoV-2 a proteína S apresentam mutações que estão relacionadas com a maior transmissibilidade e virulência como também resistência aos anticorpos tanto monoclonais quanto os produzidos em respostas à vacina ou infecção prévia, além de uma maior frequência de reinfecções. Objetivos: averiguar na literatura científica evidências disponíveis de como a proteína Spike e suas mutações contribuem para o incremento da virulência e resistência do vírus dificultando uma resposta eficaz do sistema imune humano. Material e método: O presente estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura coletada nas bases de dados SciELO, e PubMed a partir do ano de 2020. A análise dos dados incluiu a pré-análise, tratamento dos dados e interpretação dos resultados. Resultados: Foram incluídos seis estudos científicos, que demonstraram a relação da proteína S e suas mutações no aumento da patogenicidade do vírus e concomitante a isso as implicações na resposta imune do hospedeiro. Conclusão: A compressão abrangente acerca das mutações da proteína S contribui para um melhor entendimento da patogenicidade bem como auxilia no desenvolvimento e melhoramento da eficácia de vacinas, visto que a proteína S corresponde a um dos mais importantes alvos no combate da COVID-19.

Palavras-chave: Imunidade; proteína spike; COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, autoridades de saúde chinesas descreveram casos de pneumonia grave causada por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2. A fonte de contaminação, inicialmente, foi considerada um mercado de animais na cidade de Wuhan, província de Hubei, China (AARESTRUP 2020).

Ao entrar no corpo humano, o SARS-CoV-2 se liga ao seu receptor tecidual, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) a partir do reconhecimento e ligação da proteína S. Vale ressaltar que essa ligação possui afinidade de dez a vinte vezes maior do que a ligação com o SARS-CoV (WALLS et al., 2020). Assim, após infectar as células, dá-se início a resposta imune inata correspondente a uma ação antiviral do organismo infectado, ocorrendo então a ativação da via de Interferon do tipo I (IFN-I) (WALLS et al., 2020) e posteriormente da imunidade adaptativa. Dessa forma, na maioria dos indivíduos a resposta dá-se de maneira satisfatória eliminando a infecção e posteriormente acarretando na melhora do paciente (OLIVEIRA 2020).

Entretanto, em alguns pacientes ocorre uma resposta imune ineficiente e replicação elevada do SARS—CoV-2, com liberação excessiva de citocinas, conhecida como “tempestade de citocinas”, mediando a inflamação pulmonar generalizada (TAY et al., 2020).

Nesse sentido, as mutações que afetam o fenótipo antigênico do vírus causador da COVID-19 permitirão que as variantes contornem a imunidade conferida por infecção natural ou por vacinas. Dessa forma, as mutações que afetam a antigenicidade da proteína S são de particular importância, visto que é ela que medeia a ligação do vírus aos seu receptor, além de ser o principal alvo de anticorpos neutralizantes gerados após a infecção (PICCOLI et al., 2020) e também o componente de vacinas baseadas em mRNA.

As sequências genômicas de vírus estão sendo geradas e compartilhadas a uma taxa sem precedentes, com mais de um milhão de sequências de SARS-CoV-2 disponíveis por meio da ferramenta, *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), permitindo a vigilância quase em tempo real da pandemia em andamento (MEREDITH et al., 2020). Além de contribuir para os dados epidemiológicos, o sequenciamento permite a identificação de variantes do SARS-CoV-2, bem como o conjunto de mutações potencialmente ligadas às alterações nas propriedades virais, como as mutações da proteína S e sua relação com a resposta imune, os quais são objetos de análise do presente estudo.

Nesta revisão, discutiremos sobre a proteína S e suas mutações bem como isso interfere na patogenicidade do SARS-CoV-2 e suas implicações na resposta imune. O objetivo deste estudo é promover uma Revisão da Literatura a fim de discutir as evidências disponíveis sobre a proteína S e a resposta imune

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura sobre a proteína spike e suas mutações e de que maneira acarreta uma resposta ineficiente do sistema imune humano. Esse método realiza uma análise de estudos relevantes, congrega o conhecimento produzido e leva ao desenvolvimento de conclusões a respeito da temática abordada.

A pesquisa foi orientada a partir da seguinte questão: o que as mutações acometidas pela proteína S do SARS-CoV-2 implicam na virulência do vírus que acaba por dificultar uma resposta imune eficaz. As buscas foram coletadas nas bases de dados SciELO e PubMed utilizando-se os seguintes descritores: proteína spike, mutações, COVID-19 e resposta imune, sendo realizado cruzamento dos termos mediante ao uso do operador booleano "AND".

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis em meio eletrônico, textos completos inseridos nas bases de dados tanto na língua portuguesa como inglesa a partir de 2020. E como critérios de exclusão: reflexões, resumos de anais, "Pré-print", estudos fora do período de interesse e que não atendessem a temática proposta.

A análise de dados deu-se a partir da proposta Minayo MSC (2012) para estudos qualitativos incluindo: pré-análise, exploração do material, tratamento dos dados, interpretação dos resultados e elaboração das categorias temáticas do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae, a qual abrange 2 subfamílias, 5 gêneros, 26 subgêneros e 46 espécies de vírus. O SARS-CoV-2 pertence ao gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus, espécie Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, e está relacionado à síndrome respiratória aguda. (KHALIL; KHALIL, 2020). É um vírus de RNA de fita simples com proteínas estruturais típicas, envelope (proteína E), membrana (proteína M), nucleocapsídeo (proteína N) e espícula (proteína S, do inglês spike), a qual está intimamente relacionada com a patogenicidade e a patogênese da COVID-19.

A priori, após a entrada do vírus pelas vias aéreas, o qual se adere na mucosa do epitélio respiratório superior a partir do reconhecimento e da ligação da proteína viral de superfície, a proteína spike, ao receptor tecidual chamado enzima conversora de angiotensina (ECA-2). Assim, uma vez, ocorrido o mecanismo de reconhecimento, o envelope viral funde-se à membrana citoplasmática do

hospedeiro, permitindo a entrada do genoma de RNA do vírus no citosol da célula hospedeira. Após entrar na célula hospedeira, a replicase de RNA viral é formada a partir do RNA mensageiro, resultando na rápida replicação do RNA viral e de outras proteínas estruturais necessárias (CJOUNDHURY; MUKHERJEE,2020), sendo então montadas e empacotadas dentro da célula hospedeira. Dentre essas proteínas, a proteína S possui papel de destaque pois está envolvida no reconhecimento do receptor, ligação viral e entrada nas células hospedeiras.

Com um tamanho de 180-200 kDa, a proteína S consiste em um N-terminal extracelular, um domínio transmembranar (TM) ancorado na membrana viral e um curto segmento C-terminal intracelular (BOSCH et al., 2020), possuindo duas subunidades principais, S1 e S2 , as quais são responsáveis pela ligação ao receptor e pela fusão da membrana, respectivamente. Além disso, a proteína S é revestida com moléculas de polissacarídeos para camuflá-la, evitando a vigilância do sistema imunológico do hospedeiro durante a entrada (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Tem-se observado conjuntos de mutações potencialmente ligadas a alterações nas propriedades virais, aumentando sua patogenicidade e dificultando a resposta imune.

A tabela abaixo mostra uma síntese das variantes e suas mutações:

Tabela. Síntese de variantes e suas mutações na proteína Spike e sua correlação com o sistema imune.

ALFA (Variante B.1.1.7)	BETA (Variante B.1.351)	Gama (P.1 ou B.1.1.28.1)
<p>Foi detectada em setembro de 2020, no Reino Unido e em dezembro de 2020 foi identificada no Brasil. Essa variante apresenta sete mutações na proteína S, incluindo a mutação N501Y que está associada a maior afinidade do vírus pelo receptor ECA-2,(8,10,12) o que pode explicar a sua rápida expansão, bem como a maior resistência à</p>	<p>Identificada na África do Sul, no início de outubro de 2020 e no Brasil somente no final de abril de 2021. A variante Beta possui 12 mutações não sinônimas e uma deleção em comparação com a cepa de referência Wuhan, 77% dessas mutações estão localizadas na proteína S Vários estudos determinaram que uma combinação de</p>	<p>Identificado em dezembro de 2020 em Manaus, capital do estado do Amazonas. A gama é a variante do SARS-CoV-2 que acumula o maior número de mutações na proteína S (12 mutações). Estas mutações estão associadas à evasão da resposta imune (FARIA et al., 2021)</p>
<p>neutralização por anticorpos (SUPASA et al., 2021).</p>	<p>mutações RBD e NTD na proteína beta spike influencia consideravelmente a atividade de neutralização em pacientes vacinados. (GOMES; PERDIGUERO; ESTEBAN, 2021)</p>	
Variante Delta (B.1.617.2)		Variante Ômicron (B.1.1.529)

<p>Identificado primeiramente na Índia em dezembro de 2020 e no Brasil em meados de maio de 2021.</p> <p>As sequências extraídas possuíam duas substituições críticas de aminoácidos (L452R e E484Q) no RDB da proteína S (EDARA et al., 2021).</p> <p>O L452R confere aumento da ligação da proteína S ao seu receptor, ACE2, além de capacidade de reconhecimento diminuída do sistema imunológico.</p>	<p>Identificada pela primeira vez na África do Sul e no Brasil em dezembro de 2021.</p> <p>A variação Ômicron inclui 30 mutações na proteína Spike, metade das quais estão no RBD.</p> <p>Grandes mudanças na região RBD da variante Ômicron podem contribuir para uma alta especificidade de ligação com ACE, o que pode resultar em uma maior taxa de transmissão e impacto considerável na patogênese (KUMAR et al., 2021). Contudo, faz-se necessário mais estudos.</p>
---	---

Fonte: Feitoza, e Magalhães Jr, 2022.

As principais características das novas variantes consistem em maior afinidade de ligação ao receptor celular, característica que está relacionada à maior transmissão, presente em todas as variantes de preocupação; resistência aumentada a anticorpos neutralizantes, característica mais significativa nas variantes Beta, Gama e Delta; aumento da virulência, observado principalmente na variante Alfa; risco aumentado de reinfecção, principalmente para as variantes Gama e Delta (MICHELON, 2021).

Fica evidente, portanto, a estreita relação das mutações da proteína spike com uma resposta imune deficitária acarretando piores prognósticos em alguns casos.

4 CONCLUSÃO

A compressão abrangente acerca das mutações da proteína S contribui para um melhor entendimento da patogenicidade bem como auxilia no desenvolvimento e melhoramento da eficácia de vacinas, visto que a proteína S corresponde a um dos mais importantes alvos no combate da COVID-19. Além disso, o rastreamento de novas mutações de potencial considerado contribuirá para orientar a implementação de medidas de controle direcionadas.

Ademais, é importante ressaltar que a Covid-19 ainda é um grande desafio a ser enfrentado, assim a manutenção de medidas preventivas como o uso de máscaras, distanciamento social e ampliação da vacinação são imperativos para o controle da pandemia.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F.M. 2020 Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. **Arq Asma Alerg Imunol.** 2020;4(2):172-80. DOI: 10.5935/2526-5393.20200024.

BOSCH, B.J; ZEE, R; de HAAN, C.A; ROTTIER ,P.J. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. **J Virol.** 2003 Aug;77(16):8801-11. Disponível em: doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003.

BRANDÃO S.C.S; GODOI E.T.A.M; RAMOS J.O.X, MELO L.M.M.P; SARINHO E.S.C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **J Vasc Bras.**

CHOUDHURY,A; MURHERJEE,S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. **J Med Virol.** 2020 Oct;92(10):2105-2113. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25987> Epub 2020 May 17.

EDARA, V.V; LAI,L; SAHOO, M.K; FLOYD K, et al .Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS- CoV-2 B.1.617.1 variant. **N Engl J Med.** 2021 Aug 12;385(7):664-666. doi: 10.1056/NEJMc2107799. Epub 2021 Jul 7.

FERREIRA; ANDRICOPULO 2020. Impactos da pandemia • **Estud. av.** 34 (100) • Sep-Dec 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>

FARIA, N; CLARO I.M; CANDIDO D; FRANCO L.A.M. et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. **Science.** 2021 May 211. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh2644>

GOMEZ,C.E; PERDIGUERO, B; ESTEBAN, M. Emerging sars-cov-2 variants and impact in global vaccination programs against sars-cov-2/ covid-19.**Vaccines (Basel).** 2021 Mar 11;9(3):243. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines9030243>

HARVEY, W.T; CARAMBELLI, A.M; JACKSON, B. et al.SARS-CoV-2 Variants, Spike Mutations and Immune Escape. **Nat Rev Microbiol** 19, 409-424 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>

HANDERSON, R; EDWARDS, R.J;Henderson, R.J; MANSOURI, K, et al Controlando a conformação da glicoproteína do pico SARS-CoV-2. **Nat Struct Mol Biol.** 27, 925-933 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0479-4>

JIA, Z; GONG, W. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? **J Korean Med Sci.** 2021 May 10;36(18):e124. Disponível em: <https://10.3346/jkms.2021.36.e124>

KUMAR S; THAMBIRAJA, T.S; KURUPPANAN, K; SUBRAMANIAM, G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. **J Med**

Virol. 2022 Apr;94(4):1641-1649 Epub 2021 Dec 27. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10969071>

KHALIL, O. A.K; KHALIL, S. da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina,** [S. l.], v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020. DOI: 10.11606/issn.1679-

9836.v99i5p473-479. Disponível em:

<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595>. Acesso em: 3 mar. 2022.

MANNAR, D, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. **Science**. 2022 Feb 18;375(6582):760-764. doi: 10.1126/science.abn7760. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35050643.

MEREDITH, L. W. *et al.* Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. **Lancet Infect. Dis.** 20, 1263–1272 (2020). Disponível em:
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30562-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30562-4)

MICHELON, C.M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Rev. Brasileira de Análises Clínicas**. V. 53, N 2 - 2021 Edição online - ISSN 2448-3877.

PICCOLI, L; PAARK, Y.J; TORTORICI, M.A; CZUDNOCHWSKI, N, *et al.* Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. **Cell**. 2020 Nov 12;183(4):1024-1042.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32991844; PMCID: PMC7494283

ROMERO, E.P; DÁVILA, A; SALVATIERRA, G; GONZALES, L, *et al* The Emergence of SARS-CoV-2 Variant Lambda (C.37) in South America. **medRxiv** . 2021; Disponível em:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.26.21259487v1>

WALLS A. C. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the Sars-CoV-2 Spike glycoprotein. **Cell**. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: **Cell**. 2020 Dec 10;183(6):1735. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>