

CATELICIDINAS: PROPRIEDADES ANTIVIRAIS E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS

CATHELICIDINS: ANTIVIRAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

MIGUEL, Emanuelle¹; TRONCON, Lohany²; DARRIEUX, Michelle³;

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ³Professora do Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Ciências da Saúde – Universidade São Francisco

emanuelle.miguel@gmail.com; lohanyrtroncon@gmail.com

RESUMO. Este estudo tem como objetivo compreender o desempenho da catelicidina humana LL-37 e suas propriedades antivirais, a fim de mostrar suas características em diferentes tipos de doenças virais. As catelicidinas têm capacidade antiviral e são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções por agentes virais e bacterianos. Através do seu importante papel no sistema imunitário inato, por meio de ensaios e pesquisas, foi possível observar seus diferentes mecanismos de ação e comportamentos em cada cenário clínico, visto que, exercem um papel substancial na resposta imune gerada contra lesões e infecções. A partir das informações obtidas foi possível compreender a importância do papel da catelicidina na resposta imunitária, e como o avanço em pesquisas neste foco podem trazer grandes descobertas acerca do desenvolvimento de novos medicamentos.

Palavras-chave: Catelicidinas; Propriedades antivirais; Resposta imunológica; Mecanismos de ação; LL-37.

ABSTRACT. This study aims to understand the performance of human cathelicidin LL-37 and its antiviral properties in order to show its characteristics in different types of viral diseases. Cathelicidins have antiviral capacity and are important for host defense against infections by viral and bacterial agents. Through its important role in the innate immune system, through tests and research, it was possible to observe its different mechanisms of action and behaviors in each clinical scenario, as they play a substantial role in the immune response generated against injuries and infections. From the information obtained, it was possible to understand the importance of the role of cathelicidin in the immune response, and how advances in research in this focus can bring great discoveries regarding the development of new medicines.

Keywords: Cathelicidins; Antiviral properties; Immunological response; Mechanisms of action; LL-37.

INTRODUÇÃO

Atualmente dentro da comunidade científica, muito tem-se discutido acerca da escassez e limitações de medicamentos antivirais para várias infecções e ao surgimento da resistência a estes em diversos vírus, e seus impactos frente à saúde pública global (MALEKI Masoumeh; RESTAMIAN, Mosayeb; MADANCHI, Hamid, 2021). Em vista deste cenário, os peptídeos antimicrobianos (AMPs), têm sido estudados como opção terapêutica contra infecções bacterianas e virais, pois são elementos essenciais do sistema imune inato, e exercem papel substancial na resposta imune gerada contra lesões e infecções (WANG, Guangshun, 2014).

Os AMPs são encontrados em diferentes grupos de seres vivos, incluindo microrganismos, plantas e animais. Possuem grande variabilidade de estruturas e funções (MULDER, Kelly et al, 2013). Os AMPs são encontrados no sistema imune inato, participando na defesa contra diversas

infecções. Dentre estas funções, destaca-se seus mecanismos de lise celular, afetando principalmente as membranas de microrganismos, com baixa incidência e resistência bacteriana e fúngica, e uma rápida resposta a essas infecções (TEIXEIRA, V. R.; FERREIRA, L. A.; FERNANDES, V. C. DE A., 2019). Além da ação microbida direta, os AMPs também possuem propriedades imunomoduladoras contra microrganismos e tumores (LIMA, P. G., 2021).

Até recentemente, as pesquisas acerca das propriedades antivirais das catelicidinas eram esparsas, no entanto, nos últimos anos este campo de pesquisa cresceu (BARLOW, Peter et al., 2013). Em humanos, foi descoberto uma única catelicidina, a LL-37. A catelicidina hCAP-18 é codificada pelo gene CAMP no cromossomo 3p21.3. hCAP-18 pode ser detectado nos grânulos de neutrófilos e é clivado pela proteinase-3 para produzir LL-37, um peptídeo linear de 37 aminoácidos com dois resíduos de leucina no terminal N. (BARLOW, Peter et al., 2013).

A resposta imunológica inata contra infecções bacterianas tem como mecanismo de ação mais significativo a ruptura da membrana plasmática, após interações eletrostáticas entre o peptídeo antimicrobiano e a membrana carregada negativamente e a subsequente permeabilização devido à anfipaticidade da catelicidina (DAVID e DIAMOND, 2020). Apesar de indicar que a LL-37 desencadeia a ruptura no envelope dos vírus, sua principal ferramenta contra infecções virais é na inibição de determinadas etapas do ciclo de vida destes microrganismos, consequentemente amplificando a resposta imune inata às infecções causadas por estes (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020).

As catelicidinas são vistas em diversas espécies de mamíferos, contudo, em humanos estes peptídeos dispõem-se em estruturas lineares, compostos por 37 aminoácidos, que se dobras em arranjos helicoidais, são anfipáticas e frequentemente clivadas do domínio antimicrobiano C-terminal altamente variável (GANZ, Tomas, 2003).

A catelicidina LL-37 pode ser incorporada por células epiteliais, monócitos, células NK, mastócitos, células B, enterócitos do cólon e queratinócitos (AHMED, Aslaa et al., 2019). Além disso, ela é amplamente detectável em fluidos corporais como suor, sêmen, saliva e leite. Esse peptídeo atua como um quimioatraente para macrófagos, eosinófilos e linfócitos, sendo prontamente liberado por leucócitos e células epiteliais durante a resposta inflamatória, caracterizando a primeira linha de defesa contra patógenos (BARLOW, Peter et al., 2013).

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, entretanto nem todos afetam os seres humanos. É possível que muitos deles possam se espalhar rapidamente sem que seja possível controlar, bem como observado na última pandemia, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020). Sendo assim, considerando-se que a resistência a antimicrobianos põe em risco a eficácia do tratamento de um número cada vez maior de infecções por vírus, bactérias, fungos e parasitas, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, como os AMPs poderá auxiliar no controle dessas infecções. Dessa forma, a presente revisão tem como objetivo compilar o conhecimento atual acerca das catelicidinas, suas funções antivirais e oportunidades clínicas.

METODOLOGIA

O presente estudo propõe uma revisão da literatura sobre a ação antiviral das catelicidinas, com ênfase na molécula humana, LL-37. Serão explorados os mecanismos envolvidos no controle de diferentes vírus de importância clínica, bem como o potencial terapêutico das catelicidinas e moléculas sintéticas derivadas. Será realizada pesquisa de artigos científicos em bases de dados como *PubMed*, *Google Acadêmico*, *Periódicos capes*, *Portal Capes* e o *Scielo*. Serão analisados artigos publicados preferencialmente nos últimos dez anos, em língua inglesa, utilizando os seguintes descritores: “cathelicidin”; “LL-37”, “antiviral”, “cathelicidin clinical application”. Serão considerados artigos de revisão e trabalhos inéditos, em línguas inglesa ou português, publicados em revistas com reconhecida política editorial.

DISCUSSÃO

Em mamíferos, são encontradas uma vasta gama de classes de peptídeos funcionais, na qual em humanos incluem transferrinas, histonas, defensinas, catelicidinas, hepcidinas, quimiocinas, dentre outros (WANG, Guangshun, 2014). No entanto, embora todas as classes de AMPs tenham demonstrado possuir atividade antimicrobiana, apenas algumas classes expressam propriedades antivirais (AHMED, Aslaa et al., 2019).

Nos seres humanos, unindo-se a estes peptídeos encontram-se também alfa-defensinas, beta-defensinas juntamente com a única catelicidina humana, LL-37. Não obstante, este AMP como já mencionado, possui uma vasta característica antibacteriana e antifúngica de largo espectro, entretanto sabe-se também sobre suas características antivirais. Pouco se compreende ainda, sobre sua propriedade de inibir infecções virais, que perturbam os envelopes virais e agem afetando diretamente as células hospedeiras. (BRICE, D. C.; DIAMOND, G.; 2020).

As catelicidinas são armazenadas nas células fagocíticas, em forma de grânulos, e são induzidas a liberar a pré-pró-proteína após interação com agonistas de Receptores Toll-like (TLR), e algumas classes de citocinas (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020). A atividade antiviral do LL-37 foi relatada contra HIV-1, vírus influenza A (IAV), vírus sincicial respiratório (RSV), vírus rinoceronte, vírus vaccinia, vírus herpes simplex, vírus da hepatite C e vírus aichi (ALAGARASU, K et al., 2017).

O peptídeo microbiano LL-37 da catelicidina possui a capacidade de aniquilar um vasto conjunto de microrganismos e descaracterizar a imunidade deste hospedeiro. A estimulação do LL-37 pode diminuir consideravelmente o número de placas virais, com isso é possível dizer e observar que o LL-37 aumenta de fato a atividade antiviral impelida pelos dsRNA, o que pode facilitar na resposta imunitária inata a infecções virais (TAKIGUCHI, T, 2014).

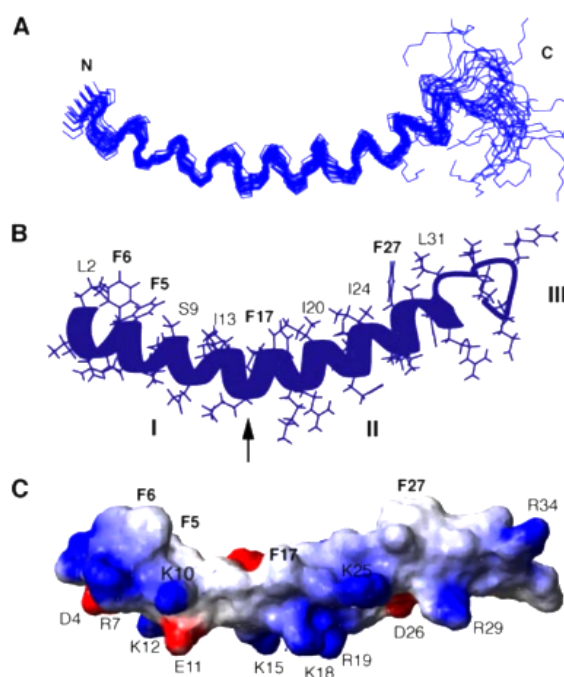


Figura 1. | Estrutura da Catelicidina LL-37 humana em complexo com micelas em deuterado SDS. A, um conjunto de 28 estruturas em backbone com resíduos 2–30 sobrepostos. B, representação em fita da estrutura LL-37 com cadeias laterais hidrofóbicas marcadas. A curvatura helicoidal é indicada por uma seta e as três regiões estruturais são rotuladas com algarismos romanos I, II e III. C, superfície potencial do LL-37 com superfície hidrofóbica na parte superior e superfície hidrofílica na parte inferior. Código de cores: resíduos ácidos em vermelho, resíduos básicos em azul e resíduos hidrofóbicos em branco. FONTE: WANG, 2008.

1. Atividade da Catelicidina LL-37 sobre infecções virais

LL-37 apresenta ação antiviral contra diferentes tipos de vírus. Esta catelicidina possui a capacidade de atrair neutrófilos, monócitos, mastócitos e células T, modificar a resposta transcricional em macrófagos e participar da vascularização e reepitelização (CASTAÑEDA-SANCHEZ, Jorge et al, 2016). Há relatos da atividade antiviral do LL-37 contra diversos vírus, como o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), IAV (Influenzavírus A), VSR (Vírus Sindicial Respiratório), HRV (Rinovírus), VACV (Vaccinia Vírus), HSV (Vírus da Herpes), HCV (Vírus da Hepatite C) entre outros, sendo mediado, especialmente, por sua interação com o envelope do vírus (AHMED, Aslaa et al., 2019).

Esta ação se dá, uma vez que, nos vírus envelopados, as catelicidinas apresentam um efeito desestabilizante para a estrutura lipídica, e isso se assemelha para o que pode ser visto na ação bactericida. A desestruturação acontece em um evento único, realizando um modelo de carpete de ação peptídica antimicrobiana, onde a parte mais externa da membrana do vírus permanece inteira até que se atinja uma concentração limite do peptídeo, após isso o processo de desintegração da membrana alvo é rompido (ULAETO, David O., et al., 2016).

Entretanto, além dessa ação, as catelicidinas também podem agir em outras estruturas virais, como proteínas do envelope ou do capsídeo. Podem atuar na limitação da interação do vírus com a célula hospedeira ou impedindo a fusão do vírus à membrana da célula, por exemplo. Por fim, as catelicidinas apresentam ação antiviral indireta, por modular as respostas imunes do hospedeiro, ativando a produção de moléculas antivirais como os interferons, ou ativando resposta inflamatórias que favorecem o controle da infecção (UZUNIAN, A.; 2020).

1.1 Herpes Vírus

Demonstrou-se que a formação geral de placas de HSV-1 foi diminuída pelo LL-37 nas células A549 e Vero. A replicação do genoma viral do HSV-1 foi diminuída em LL-37 na linha celular de fibroblastos pulmonares humanos MRC-5, independente do peptídeo ter sido adicionado às células antes, durante ou após a infecção (BORGONHA, Karine et al., 2014).

A eficácia da inibição limitou-se durante a condição pós-infecção, sugerindo que os principais alvos do LL-37 são estágios iniciais da infecção viral, uma hipótese reforçada por um estudo posterior. No entanto, um estudo sobre a ação de LL-37 às células usando lipossomas descobriu que o peptídeo é capaz de proteger os queratinócitos humanos imortalizados de danos nos tecidos mediados pelo HSV-1 quando introduzido nas células uma semana após a infecção (RON-DOITCH, Sapir et al., 2016).

Investigações sobre os mecanismos antivirais do LL-37 contra o HSV-1 constataram que o peptídeo pode atuar antes mesmo da infecção, ao qual o LL-37 aumentou a sintetização de dsRNA mimético poliinosínico:policitidílico ácido, poli (I: C), levando ao aumento da produção de interferon beta em queratinócitos epidérmicos humanos normais (TAKIGUCHI, T et al., 2014). Um processo agudo da infecção, a ligação viral, foi testada e o LL-37 em hidrogel protegeu as células epiteliais da córnea humana da infecção pelo HSV-1, inibindo a ligação viral às células (CHYAN-JANG, Lee et al., 2014).

1.2 HIV

O LL-37, encontrado tanto no plasma seminal quanto nas secreções cervicovaginais (CVS), parecia possuir grande potencial para o estudo da prevenção do HIV. Entretanto, os dados in vivo destes estudos foram inconclusivos, pois enquanto a carga de HIV nos indivíduos sexuais estava associada aos níveis de LL-37 no CVS de pacientes HIV negativos e o LL-37 recombinante melhorou a neutralização in vitro do HIV em frações peptídicas catiónicas do CVS,

a capacidade do CVS de inibir o HIV in vitro não se correlacionou com os níveis de LL-37 na secreção (LEVINSON, Pauline et al., 2012). Tal qual a relação entre a presença de LL-37 no CVS e a aquisição do HIV também foi questionada, uma vez que a produção do peptídeo pode ser em resposta a outras IST (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020).

A principal hipótese do mecanismo inibitório do LL-37 à infecção pelo HIV é através da ligação da protease viral e consequente diminuição da atividade da transcriptase reversa. Este direcionamento da transcriptase reversa, principalmente devido à sua especificidade para o HIV, poderia levar a novos desenvolvimentos de terapias baseadas em AMP para o HIV. (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020).

1.3 COVID-19

Na recente pandemia do vírus SARS-CoV-2, foi possível observar a capacidade das funções antimicrobianas da catelicidina LL-37 de minimizar e prevenir respostas inflamatórias graves à COVID-19. O vírus causa nos seres humanos uma infecção respiratória aguda, grave e altamente transmissível, podendo ocasionar complicações e disfunções nos outros órgãos, gerando possíveis sequelas.

O LL-37 impede o desenvolvimento do SARS-Cov-2 através de um mecanismo direto. Algumas experiências in vitro e in vivo mostraram que o LL-37 não só pode bloquear o domínio de ligação ao receptor RBD (domínio da proteína spike encontrado no envelope viral), também inibe o receptor ACE-2 e assim podendo impedir possíveis infecções.

Além de possuir suas funções antivirais e antimicrobianas diretas, a catelicidina LL-37 pode modular a resposta imunitária. Recentes pesquisas mostraram um desempenho importante destas catelicidinas, na NETose dos neutrófilos, que podem, por sua vez, auxiliar na eliminação de microtrombos (ALOUL, K. M.; 2022).

Em pacientes com infecção por SARS-Cov-2 é possível observar uma melhora nos sintomas da COVID-19 e que permite sugerir que o LL-37 pode funcionar como um ótimo agente terapêutico e profilático. Esta análise pode ser feita através da introdução do LL-37 no plasma de pacientes com COVID-19 (DUAN, Z. et al.; 2022).

1.4 Influenza A

O vírus da Influenza A expressa uma ameaça constante à saúde humana e ainda há muito a ser concluído sobre o papel da imunidade inata durante a infecção pelo vírus (TRIPATHI, Shweta; BRANCO, R, Mitchell; Hartshorn, Kevan, 2015). O IAV é uma infecção do trato respiratório que ocasionalmente causa viremia ou infecção direta de órgãos fora do pulmão. Ademais, pode induzir doença sistêmica grave, sobretudo através da produção de citocinas pró-inflamatórias. A maioria das pesquisas referente a atividade antimicrobiana da LL-37 tem se concentrado na ligação e morte dos patógenos, no entanto, a catelicidina LL-37 também tem fortes efeitos imunomoduladores que podem ser promissores in vivo, uma vez que estimula a quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e células T (DOSS, Mona et al., 2010).

Estudos sugerem que a LL-37 modula as interações do IAV entre neutrófilos, que por vez desempenham um importante papel na defesa do hospedeiro contra o IAV, pois são as células em maior abundância na via aérea na fase aguda da infecção (HUFFORD, M. Mateus, 2012). Além disso, sugere-se que os neutrófilos trabalham como fonte de LL-37, juntamente com as células epiteliais aéreas, que também produzem LL-37. Portanto, é provável que estes peptídeos estejam presentes em quantidades significativas durante a fase inicial da infecção por IAV (TRIPATHI, Shweta et al., 2015).

Em pesquisas in vivo, demonstrou-se que a catelicidina LL-37 contribui para a melhora da infecção através da inibição da replicação viral e redução da geração de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo vírus (BARLOW, G, Pedro et al., 2011). Demonstrou-se que

LL-37 modula as respostas dos fagócitos ao IAV, bem como também causa necrose secundária de neutrófilos apoptóticos. Em contrapartida, LL-37 não agrega ao IAV ou amplia a captação de neutrófilos sobre o vírus, mas aumenta a resposta de explosão respiratória induzida por neutrófilos, além de amplificar a formação de armadilha extracelular de neutrófilos em resposta ao IAV. (YU, Fu-shin et al., 2010).

1.5 Vitamina D

Foi possível observar que a combinação da suplementação da vitamina D3 causa uma regulação positiva na expressão do gene da catelicidina e na sua capacidade antiviral, uma vez que, a vitamina D3 possui um poder terapêutico e profilático. Desta forma, é fácil de se contemplar que os efeitos da LL-37 não se limitam apenas na capacidade de inibir infecções e replicações virais (ALOUL, K. M.; 2022).

A deficiência de vitamina-D pode trazer riscos à saúde, isto se dá, uma vez que, os baixos níveis de calcifediol (hidroxivitamina D₂₅ D), tem sido correlacionada a um risco de infecções de origem bacteriana e viral. Os baixos níveis circulantes de calcifediol estão sendo relacionados a uma imunidade antibacteriana ineficiente.

Em estudos recentes sobre os benefícios da vitamina D, foi possível observar que a vitamina D estimula a resposta em células imunes inatas promovendo a comunicação entre outros componentes do sistema imunológico. A vitamina D influencia diretamente na transcrição de genes que codificam peptídeos antimicrobianos (AMPs), o calcitriol auxilia em numerosos elementos para uma resposta imune mais forte e eficaz (WHITE, J. H.; 2022).

1.6 Ebola Vírus

O vírus ebola é um vírus de RNA de sentido negativo não segmentado, recentes estudos mostraram a capacidade que os AMPs têm de inibir a infecção por EBOV. Os AMPs podem prejudicar as atividades iniciais do vírus e são potentes contra a entrada do mesmo no organismo, graças aos seus efeitos antivirais e antimicrobianos, entretanto, não se obteve bons resultados contra a replicação do vírus.

Foi possível notar que outros dois peptídeos se mostraram mais eficazes na inibição da infecção por ebola vírus, do que a própria catelicidina LL-37, todavia, a eficácia da LL-37 se mostrou mais significativamente positiva se o pré tratamento for com células inibidoras de CatS.

A infecção por macrófagos pelo EBOV mostrou-se bem maior do que comparado com outras linhagens celulares e com isso, talvez se faça necessário uma quantidade maior de AMPs para atingir a inibição esperada (YU, Y.; 2020).

1.7 Rinovírus

O Rinovírus é o principal causador de infecções dos tratos respiratórios e não possui tratamentos eficazes disponíveis. Os HDPs são uma importante defesa do sistema imunitário inata, uma vez que, são a primeira linha de defesa contra os agentes patogênicos, e foi possível observar que a catelicidina LL-37 é expressa em uma variedade de células. Foi possível observar que a LL-37 tem uma considerável capacidade de atividade antiviral contra o agente patogênico respiratório. Foi apresentado recentemente que a utilização de vitamina D ajuda na regulação em células brônquicas humanas de doentes com problemas respiratórios.

Além de possuir uma gama de atividades diretas contra vírus, bactérias e fungos, a catelicidina humana demonstrou uma potente capacidade de alterar as respostas de citocinas inflamatórias. Demonstraram uma potente atividade antiviral contra o rinovírus, através de mecanismos próprios da indução de apoptose e reduzindo a replicação nas células epiteliais das vias respiratórias.

Independente da abordagem do tratamento, o LL-37 reduziu significativamente o vírus, demonstrando sua grande atividade antiviral direta contra o HRV, a catelicidina tem potencial para atuar tanto diretamente no vírus como sobre a célula hospedeira (SOUSA, F. H.; 2017).

E com isso, os estudos mostraram o potencial da incubação direta do LL-37 antes da infecção pulmonar para a redução do número de cópias de RNA de Rinovírus em até 80%, além de possuir uma atividade imunomoduladora potente e de amplo alcance (CASANOVA, V.; 2020).

1.8 Vírus da Vaccinia

Nos primeiros testes com AMP contra o vírus da vaccinia, revelou-se que o LL-37 inibiu a expressão do gene viral e a infecção geral das células BS-C-1. Este estudo foi a primeira evidência de inibição de infecções por LL-37 através da ruptura do envelope viral.

Descobriu-se que a região KS-30 de LL-37 tem o maior efeito inibitório contra a infecção pelo vírus vaccinia de células BS-C-1. A habilidade do peptídeo de inibir amplamente vários microrganismos, expressa evidência complementar de perturbação da membrana como sendo o principal mecanismo de inibição do vírus vaccinia por LL-37. No entanto, o LL-37 também demonstrou inibir a expressão do gene da vacínia em queratinócitos, mesmo quando o peptídeo foi adicionado após a infecção viral, sugerindo um papel antiviral do LL-37 contra o vírus da vaccinia além da ruptura da membrana (DAVID, Brice C.; DIAMOND, Gill, 2020).

1.9 Vírus do Grupo IV

Os vírus do grupo IV (+genoma ssRNA) são únicos que, atualmente, possuem pesquisas acerca da ação antiviral do LL-37, pois se sabe mais sobre a atividade do peptídeo contra vírus sem envelope do que aqueles com envelopes.

Foi demonstrado que o HRV, um membro da família dos picornavírus e agente etiológico prevalente do resfriado comum, aumenta a expressão de LL-37 em um modelo tridimensional das vias aéreas humanas (BODA, Bernadett et al., 2018). O peptídeo suprime a infecção viral na linha celular de fibroblastos do pulmão humano WI-38 (FINDLAY, Samambaia et al., 2017) e especificamente a replicação do genoma do RNA viral em células epiteliais brônquicas primárias de pacientes com fibrose cística (SCHÖGLER, Aline et al., 2016). A adição de LL-37 às células HRV antes da infecção indicou níveis semelhantes de inibição pelo peptídeo, sugerindo que LL-37 tem algum efeito antiviral através da interação com células hospedeiras para infecções por HRV (SOUSA, H, Filipa et al., 2017).

Os vírus envelopados do grupo IV HCV, além do vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), também são conhecidos por serem inibidos pelo LL-37 (AHMED, Aslaa et al., 2019). A catelicidina também apresentou um efeito direto sobre o DENV, vírus da dengue, uma vez que o tratamento pré ou pós-infecção de células Vero E6 não exibiu o mesmo fenótipo antiviral de quando o vírus e o peptídeo foram adicionados ao mesmo tempo. A modelagem computacional mostrou um local de ligação potencial para LL-37 no dímero da proteína do envelope DENV (ALAGARASU, K et al., 2017), que poderia ser o mecanismo pelo qual o peptídeo se liga e posteriormente inibe o vírus.

A possibilidade de LL-37 poder agir como um agente inicial na imunidade antiviral inata do DENV ganhou mais notoriedade quando foi descoberto que queratinócitos e monócitos regulam positivamente a expressão de LL-37 após infecção por DENV (LÓPEZ-GONZÁLEZ, Moisés et al., 2018).

CONCLUSÃO

Desde a descoberta da Catelicidina LL-37, tornou-se notável sua ampla função imunológica. Ela não só desempenha ação antibacteriana e antifúngica, como também atividade

antiviral, indicando que esta classe de peptídeos pode atingir os vírus diretamente, afetar diferentes pontos do ciclo de vida viral e também modular a sinalização imune inata e a natureza das respostas inflamatórias e imunológicas à infecção. Como resultado disso, LL-37 é um peptídeo promissor para o desenvolvimento de inovadoras alternativas terapêuticas com aplicabilidade mais ampla contra múltiplos vírus, minimizando o potencial para promover o surgimento de cepas resistentes.

Embora esta investigação esteja numa fase inicial, espera-se que futuros estudos revelem conclusões mais significativas acerca do papel de LL-37 frente à infecções virais e seu papel na ativação do sistema imune. Compreender o sistema imunológico e como ele é regulado pode fornecer mais base para o desenvolvimento de novos medicamentos.

REFERÊNCIAS

AHMED, A. et al. Human cathelicidin peptide LL-37 as a therapeutic antiviral targeting Venezuelan equine encephalitis virus infections. **Antiviral Research**, v. 164, p. 61–69, abr. 2019.

AHMED, A. et al. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. **Viruses**, v. 11, n. 8, p. 704, 1 ago. 2019.

ALOUL, K. M. et al. Upregulating Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 Expression May Prevent Severe COVID-19 Inflammatory Responses and Reduce Microthrombosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 880961, 2022.

ALAGARASU, K. et al. In-vitro effect of human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 on dengue virus type 2. **Peptides**, v. 92, p. 23–30, jun. 2017.

BARLOW, P. G. et al. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. **PLoS ONE**, v. 6, n. 10, p. e25333, 21 out. 2011.

BARLOW, P. G. et al. Antiviral potential of cathelicidins. **Future Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 55–73, jan. 2014.

BODA, B. et al. Antiviral drug screening by assessing epithelial functions and innate immune responses in human 3D airway epithelium model. **Antiviral Research**, v. 156, p. 72–79, ago. 2018.

BOURGADE, K. et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. **Biogerontology**, v. 16, n. 1, p. 85–98, 7 nov. 2014.

BRICE, D. C.; DIAMOND, G. Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 9, p. 1420–1443, 27 mar. 2020.

CASANOVA, V. et al. Citrullination Alters the Antiviral and Immunomodulatory Activities of the Human Cathelicidin LL-37 During Rhinovirus Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 4 fev. 2020.

CASTAÑEDA-SÁNCHEZ, J. I. et al. Expression of Antimicrobial Peptides in Human Monocytic Cells and Neutrophils in Response to Dengue Virus Type 2. **Intervirology**, v. 59, n. 1, p. 8–19, 18 jun. 2016.

DOSS, M. et al. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 87, n. 1, p. 79–92, 6 out. 2009.

DUAN, Z. et al. Role of LL-37 in thrombotic complications in patients with COVID-19. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 6, 21 maio 2022.

FINDLAY, F. et al. Carbon Nanoparticles Inhibit the Antimicrobial Activities of the Human Cathelicidin LL-37 through Structural Alteration. **The Journal of Immunology**, v. 199, n. 7, p. 2483–2490, 1 out. 2017.

GANZ, T. The Role of Antimicrobial Peptides in Innate Immunity. **Integrative and Comparative Biology**, v. 43, n. 2, p. 300–304, 1 abr. 2003.

HUFFORD, M. M. et al. Influenza-Infected Neutrophils within the Infected Lungs Act as Antigen Presenting Cells for Anti-Viral CD8⁺ T Cells. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e46581, 8 out. 2012.

LEE, C.-J. et al. Cathelicidin LL-37 and HSV-1 Corneal Infection: Peptide Versus Gene Therapy. **TVST**, v. 3, n. 3, p. 4–4, 1 maio 2014.

LEVINSON, P. et al. HIV-Neutralizing Activity of Cationic Polypeptides in Cervicovaginal Secretions of Women in HIV-Serodiscordant Relationships. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, p. e31996, 28 fev. 2012.

LIMA, P. G. Peptídeos antimicrobianos sintéticos: atividade antifúngica e mecanismos de ação. **repositorio.ufc.br**, 2021.

MOUSAVI MALEKI, M. S.; ROSTAMIAN, M.; MADANCHI, H. Antimicrobial peptides and other peptide-like therapeutics as promising candidates to combat SARS-CoV-2. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, p. 1–13, 12 abr. 2021.

MOISÉS LÓPEZ-GONZÁLEZ et al. Human keratinocyte cultures (HaCaT) can be infected by DENV, triggering innate immune responses that include IFN λ and LL37. v. 223, n. 11, p. 608–617, 1 nov. 2018.

MULDER, K. C. L. et al. Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic antitumor and antiviral peptides. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, 2013.

RON-DOITCH, S. et al. Reduced cytotoxicity and enhanced bioactivity of cationic antimicrobial peptides liposomes in cell cultures and 3D epidermis model against HSV. **Journal of Controlled Release**, v. 229, p. 163–171, maio 2016.

SCHÖGLER, A. et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. **The European Respiratory Journal**, v. 47, n. 2, p. 520–530, 1 fev. 2016.

SOUSA, F. H. et al. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. **Peptides**, v. 95, p. 76–83, set. 2017.

TAKIGUCHI, T. et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL -37 augments interferon- β expression and antiviral activity induced by double-stranded RNA in keratinocytes. **British Journal of Dermatology**, v. 171, n. 3, p. 492–498, 5 ago. 2014.

TEIXEIRA, V. R.; FERREIRA, L. A.; FERNANDES, V. C. DE A. Peptídeos antimicrobianos: uma nova alternativa para tratamento de infecções multirresistentes. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. Esp.1, p. 31–31, 10 jun. 2019.

TRIPATHI, S. et al. Identifying the Critical Domain of LL-37 Involved in Mediating Neutrophil Activation in the Presence of Influenza Virus: Functional and Structural Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0133454–e0133454, 26 ago. 2015.

TRIPATHI, S.; WHITE, M. R.; HARTSHORN, K. L. The amazing innate immune response to influenza A virus infection. **Innate Immunity**, v. 21, n. 1, p. 73–98, 11 nov. 2013.

ULAETO, D. O. et al. Destabilization of α -Helical Structure in Solution Improves Bactericidal Activity of Antimicrobial Peptides: Opposite Effects on Bacterial and Viral Targets. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 1984–1991, abr. 2016.

WANG, G. Human Antimicrobial Peptides and Proteins. **Pharmaceuticals**, v. 7, n. 5, p. 545–594, 13 maio 2014.

WANG, G. Structure of Humanb Host Defense Cathelicidin LL-37 and Its Smallest Antimicrobial Peptide KR-12 in Lipid Micelles. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 47, p. 32637–32643, 25 set. 2008.

WHITE, J. H. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 284, 11 jan. 2022.

YU, F. et al. Flagellin stimulates protective lung mucosal immunity: role of cathelicidin-related antimicrobial peptide. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 185, n. 2, p. 1142–1149, 15 jul. 2010.

YU, Y. et al. Engineered Human Cathelicidin Antimicrobial Peptides Inhibit Ebola Virus Infection. **iScience**, v. 23, n. 4, p. 100999, abr. 2020.