

PAPEL DA GLICOPROTEÍNA S DO SARS-CoV-2 NA INFECÇÃO DE CÉLULAS HUMANAS E PERSPECTIVA DE IMUNIZAÇÃO PASSIVA COM ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Juliana Ramão de Freitas¹; Letícia da Cruz Cândido da Silva¹; Paloma Kênia de Moraes Berenquel Lossavaro²; Catarina Akiko Miyamoto^{3*}

¹ Graduanda em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Farmacêutica – FITL/AEMS; mestranda em Ciências Farmacêuticas – UFMS; ³ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae que contém quatro gêneros, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O genoma do SARS-CoV-2 (~ 29,9 kb), constituído de genoma de RNA fita simples de sentido positivo (+ ssRNA), é envolvido por capsídeo de proteínas (nucleocapsídeo – N) e envelope de membrana. Este último contém três glicoproteínas estruturais associadas, a da membrana (M), a do pico (S) e a do envelope (E). Seu genoma codifica as proteínas estruturais (S, E, M e N), além de dezesseis proteínas não estruturais (nsp1-16). A glicoproteína S transmembrana (1.273 aa), composta por duas subunidades funcionais (S1 e S2), formam homotrímeros que se projetam para fora da superfície viral. A entrada do SARS-CoV-2 nas células se inicia pela interação do domínio de ligação ao receptor (RBD), presente na S1 da glicoproteína S, com a ACE2 das células epiteliais alveolares do hospedeiro e subsequente fusão das membranas virais e celulares. O RBD da proteína S do SARS-CoV-2 é provavelmente o alvo mais importante para o desenvolvimento de Nabs uma vez que a interação desse domínio com a ACE2 é o ponto chave do início da infecção viral. A presença de Nabs anti-RBD faz com que haja competição entre os mesmos e a ACE2 pela proteína S. A potência neutralizante dos anticorpos depende das afinidades relativas da proteína S com os anti-RBD e com a ACE2. Quanto maior a sua afinidade aos Nabs, maior a sua potência neutralizante. Isto aumenta o potencial para os Nabs terem benefício terapêutico positivo em pacientes infectados com COVID-19.

PALAVRAS-CHAVES: interação RBD proteína S-ACE2; anticorpo SARS-CoV-2; fusão membranar.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, relatam-se os primeiros casos da síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), na cidade de Wuhan (China). Essa virose, de origem zoonótica (morcego), apresenta transmissão e disseminação fácil entre os seres humanos e causa a pandemia, denominada doença coronavírus-19 (COVID-19), por todo o mundo (ZHU et al., 2020).

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae e subfamília Corona-virinae com quatro gêneros

(*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*) e apresentam genoma de 27-32 kb de RNA fita simples, sentido positivo (+ssRNA) (SCHOEMAN; FIELDING, 2019).

O SARS-CoV-2 contém quatro proteínas estruturais (do pico (S), do envelope (E), da membrana (M) e do nucleocapsídeo (N) e dezesseis não-estruturais (nsp1-16) (BRIAN; BARIC, 2005).

A fusão celular se inicia quando a proteína S viral se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presentes na superfície das células epiteliais

alveolares e endoteliais sistêmicas humanas. Em outras palavras, a ACE2 age como receptor da proteína S viral. Assim, o nucleocapsídeo viral é entregue em seu interior para subsequente replicação (ZHOU; ZHAO, 2020).

O potencial de retransmissão do SARS-CoV-2 entre humanos ocorre principalmente devido à alta afinidade da proteína S por ACE2, logo essa proteína é o principal alvo para a neutralização mediada por anticorpos (ZHOU; ZHAO, 2020).

A COVID-19 apresenta espectro clínico que varia desde infecções assintomáticas até quadros graves fatais. Dentre os sintomas mais comuns, incluem-se tosse, febre, coriza, dor de garganta, dificuldade para respirar, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrintestinais (náuseas/vômitos/diarreia), cansaço (astenia), diminuição do apetite (hiporexia), dispneia (falta de ar) (GAO et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d.).

A maioria (cerca de 80%) dos pacientes com COVID-19 pode ser assintomático ou oligossintomático (poucos sintomas). Aproximadamente 20% dos casos detectados requerem atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, dos quais, em média, 5% podem necessitar de suporte ventilatório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d.).

A não existência de medicamentos antivirais específicos estimula vários laboratórios ao redor do mundo a desenvolver vacinas para imunização em massa contra o novo coronavírus (ZHOU; ZHAO, 2020). Dentre as mesmas, destacam-se (i) Coronavac, desenvolvida pelo Instituto Butantan, em parceria com a farmacêutica Sinovac Life Science (ZHANG et al., 2020); (ii) CHADOX1 NCOV-19, produzida pela Universidade de Oxford, aliada ao laboratório AstraZeneca (FOLEGATTI et al, 2020); (iii) BNT162 com RNA anti-viral, desenvolvida pela empresa farmacêutica multinacional Pfizer e BioNTech, como

patrocinadora (MULLIGAN et al., 2020); (iv) NVX-CoV2373, desenvolvida pela Novavax e produzida na Emergent Biosolutions (KEECH et al. 2020); (v) mRNA-1273 (baseada no mRNA que codifica para a proteína spike), desenvolvida pela ModernaTX, Inc. (SHARMA et al., 2020); (vi) Ad5-nCoV (nome comercial Convidicea), desenvolvida pela empresa CanSino; (vii) Ad26.COV2S, desenvolvida pelas empresas Johnson & Johnson e Janssen (2020).

Em janeiro de 2021, começam as distribuições de algumas das vacinas acima citadas por todo o mundo (BBC News, 2021). No Brasil, em 17 de janeiro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova, em caráter emergencial, a imunização da população pelas vacinas CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19 (GOVERNO DO BRASIL, 2021).

Além das vacinas, uma possível abordagem para o controle da infecção pelo novo coronavírus inclui a imunização passiva por anticorpos monoclonais e policlonais (LI; CLERCQ, 2020).

A resposta humoral mediada por anticorpos é fundamental para prevenir infecções virais. Um subconjunto dos mesmos, os anticorpos neutralizantes (NAbs) se ligam aos epítomos de superfície das partículas virais e, assim, bloqueiam a entrada do vírus na célula (KLASSE, 2014).

Os NAbs são elementos chaves da resposta imune adaptativa; esses podem também ser utilizados para conferir imunidade passiva para fins profiláticos ou terapêuticos ao administrá-los como proteínas recombinantes ou como plasma convalescente (WEIBLUM et al., 2020).

A resposta de proteção dos NAbs ocorre por prevenção da ligação do vírus aos seus receptores nas células-alvo e subsequente agregação das partículas virais seguida de lise pela região constante da opsonização mediada por anticorpo ou por ativação do complemento

(COUGHLIN; PRABHAKAR, 2012).

O objetivo deste trabalho é descrever o papel da proteína S do SARS-CoV-2 na infecção em humanos e na importância de anticorpos neutra-lizantes para a imunização passiva.

Realizou-se pesquisa bibliográfica em artigos internacionais indexados em plataformas especializadas, como PUB-MED e Google Acadêmico. Utilizou-se as palavras chaves COVID-19, SARS-CoV-2, tratamento COVID-19, terapia COVID-19, medicamento COVID-19, entre outras.

2 ESTRUTURA DO SARS-CoV2

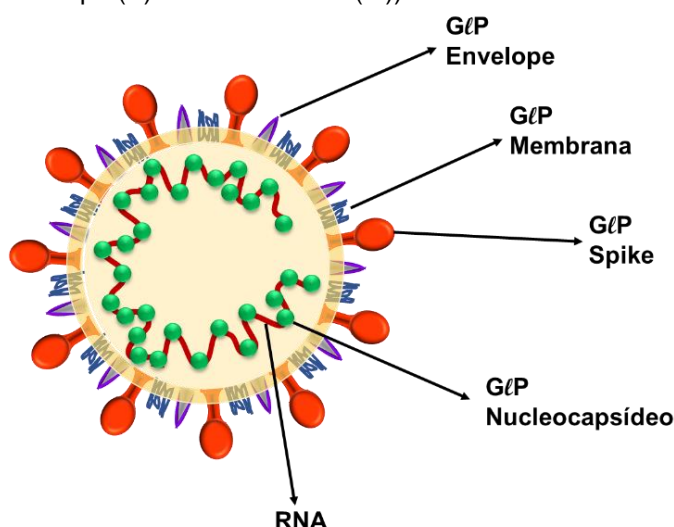
Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae e à subfamília Coronavirinae que contém quatro gêneros, *Alpha-coronavirus*, *Betacorona-virus*, *Gamma-coronavirus* e *Delta-coronavirus* (WANG et al., 2020). São constituídos de genomas de RNA fita simples de sentido positivo (+ ssRNA) (26-32 kilobases (kb), envolvidas por capsídeos de proteínas

(nucleocapsídeo – N) e envelope de membrana. Neste último existem três glicoproteínas estruturais associadas, a da membrana (M), a do pico (S) e a do envelope (E) (Figura 1) (SCHOEMAN; FIELDING, 2019; BRIAN; BARIC, 2005).

O SARS-CoV-2 contém o genoma de aproximadamente 29,9 kb, quatro glicoproteínas estruturais (S, E, M e N) e dezesseis proteínas não estruturais (nsp1-16) (LU et al., 2020).

A glicoproteína S transmembrana (1.273 aa), composta por duas subunidades funcionais (S1 e S2), formam homotrímeros que se projetam para fora da superfície viral. A subunidade S1 consiste no domínio N-terminal (NTD) e no domínio de ligação ao receptor (RBD). A subunidade S2 é constituída do peptídeo de fusão (FP), repetição 1 de sete (HR1), hélice central (CH), domínio conector (CD), repetição 2 de sete (HR2), domínio transmembrana (TM) e cauda citoplasmática (CT) (Figura 2) (WANG et al., 2020).

Figura 1. Ilustração esquemática da estrutura dos Coronavírus. O genoma e o nucleocapsídeo são envolvidos por um envelope de bicamada lipídica no qual encontram-se as glicoproteínas (G_LP) da superfície viral (spike (S), do envelope (E) e da membrana (M)).



Fonte: Elaborado pelos autores.

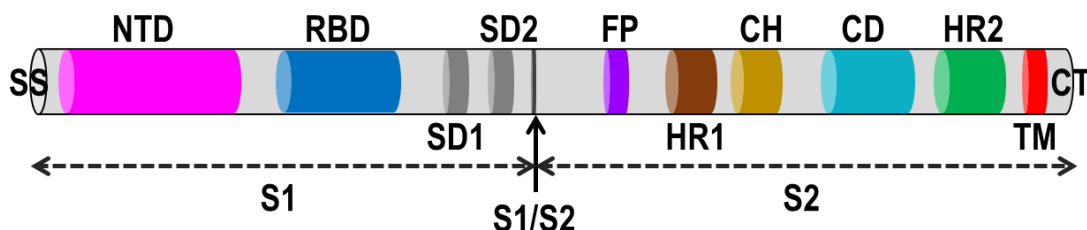
A subunidade S1 é responsável pela ligação ao seu receptor da célula hospedeira (ACE2) enquanto a

subunidade S2, pela fusão das membranas do vírus e da célula hospedeira. As proteases das células hospedeiras

clivam a glicoproteína S no sítio de clivagem localizado entre as subunidades S1 e S2 para ativar as proteínas críticas para que ocorra a fusão entre as

membranas do vírus e das células por mudanças conformacionais irreversíveis (WALLS et al., 2020; WRAPP et al., 2020).

Figura 2. Representação esquemática da estrutura da glicoproteína spike. Proteína composta por duas subunidades (S1 e S2). S1 contém os domínios SS (sequência sinal), NTD (domínio N-terminal), RBD (domínio de ligação ao receptor), SD1 (subdomínio 1) e SD2 (subdomínio 2). S2 contém os domínios FP (peptídeo de fusão), HR1 (repetição 1 de sete), CH (hélice central), CD (domínio conector), HR2 (repetição 2 de sete), TM (domínio transmembrana e CT (cauda citoplasmática).



Fonte: Elaborado pelos autores.

3 MECANISMO DE INFECÇÃO DO SARS-CoV-2 PELA INTERAÇÃO DA PROTEÍNA S E ACE2

A entrada do SARS-CoV-2 nas células se inicia pela interação do RBD da glicoproteína S com a ACE2 presente nas células epiteliais alveolares do hospedeiro e subsequente fusão das membranas virais e celulares (HOFFMANN et al., 2020; OU et al., 2020). Na vesícula endocítica formada ocorre a ativação dependente de pH da catepsina L e liberação do genoma de RNA no citoplasma (via endocítica). Alternativamente, a protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) também está envolvida na iniciação da clivagem da proteína S para que ocorra a entrada do genoma viral (via não endocítica) (HOFFMANN et al., 2020).

Uma vez dentro do citoplasma, as proteínas estruturais (S, E, M e N) e não estruturais (nsp1-16) são traduzidas para que ocorra a replicação viral. O genoma do RNA viral e a proteína N interagem com outras proteínas estruturais, e os vírions montados sofrem exocitose (FAHEEM et al., 2020).

Os papéis fisiológicos da ACE2 são clivar a angiotensina 1 em Ang (1-9) e a

angiotensina 2 em Ang (1-7) e estimular os processos anti-inflamatórios. A interação da proteína S do SARS-CoV-2 com a ACE2 inibe as suas funções e induzem os processos pró-inflamatórios, principalmente, nos tecidos cardiovasculares, pulmonares e renais (IWASAKE et al., 2020).

4 SINAIS E SINTOMAS DA COVID-19

A COVID-19 pode se manifestar de forma assintomática, leve, moderada, grave e crítica (GUO et al., 2020).

A forma assintomática da COVID-19 se refere à detecção positiva do RNA do SARS-CoV-2, pelo método da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase, em amostras de pacientes que não apresentam sintomas e/ou sinais clínicos típicos e nenhuma anormalidade aparente nas imagens dos pulmões (GAO et al., 2020).

As infecções assintomáticas são semelhantes às sintomáticas com alta capacidade de proliferação do vírus e potencial para causar novos episódios de surtos. Essas infecções desempenham um papel significativo na transmissão e é um desafio para o controle da disseminação. Portanto, o diagnóstico

precoce de infecções assintomáticas é primordial para a prevenção e controle da COVID-19 (HUANG et al., 2020).

Os pacientes com sintomas clínicos leves apresentam febre, fadiga, tosse, anorexia, mal-estar, cefaleia, dor muscular e na garganta, dispneia e congestão nasal, sem achados de imagens torácicas anormais. A doença pode progredir para a forma moderada com acometimento pulmonar (pneumonia) devido a infecções secundárias, observável por imagem do tórax (GUO et al., 2020).

Os idosos ou indivíduos com comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares e renais) com COVID-19 têm maior probabilidade de a doença progredir para a forma mais agressiva, com agravamento da pneumonia e subsequente síndrome do desconforto respiratório agudo (disfunção cardíaca, hepática e renal) (XAVIER et al., 2020). Nesta situação, ocorre choque e falência múltipla dos órgãos que requer tratamento de monitoramento em UTI, como a ventilação mecânica (GUO et al., 2020).

5 RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS AO SARS-COV-2

O estudo da imunopatogênese do SARS-CoV-2 e das respostas imunológicas (celulares e humorais) induzidas são importantes para o desenvolvimento de terapia passiva por anticorpos e vacinas e de possíveis tratamentos farmacológicos (HUANG et al., 2020).

As células linfáticas e as dendríticas desempenham papéis importantes para a destruição viral e indução da resposta imune em tecidos linfoides associados à mucosa (LIU et al., 2016). A resposta inata à infecção precoce induz uma disfunção da homeostasia que permite a disseminação viral através do sistema linfático eferente e respostas pró-inflamatórias de citocinas, principalmente da IL-6 pelos macrófagos e células dendríticas para que ocorra a

destruição e eliminação do vírus de forma efetiva (SCHULTZE; SCHMIEDER; GOERDT, 2015). No estágio de recuperação, os níveis das citocinas são reduzidos (TSENG et al., 2019).

A inflamação sistêmica descontrolada (conhecida como tempestade de citocinas) resulta no aumento da gravidade da doença devido à elevação drástica da IL-6 (MOORE; JUNE, 2020).

6 IMUNIZAÇÃO PASSIVA PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

O método mais simples e direto para combater o SARS-CoV-2 seria o uso de plasmas de pacientes convalescentes contendo NAbS policlonais (KRUSE, 2020), pois estes têm o potencial de imunização passiva de infecção viral (KRAFT et al., 2015; CHENG et al., 2005). No entanto, os resultados da terapia passiva de plasma são imprevisíveis devido à variabilidade dos soros por diferentes pacientes (ZHOU; ZHAO, 2020).

O desenvolvimento de NAbS tem como necessidade uma abordagem relativamente rápida para se obter produtos padronizados que controlem a reemergência da COVID-19 (JIANG; DU; SHI, 2020).

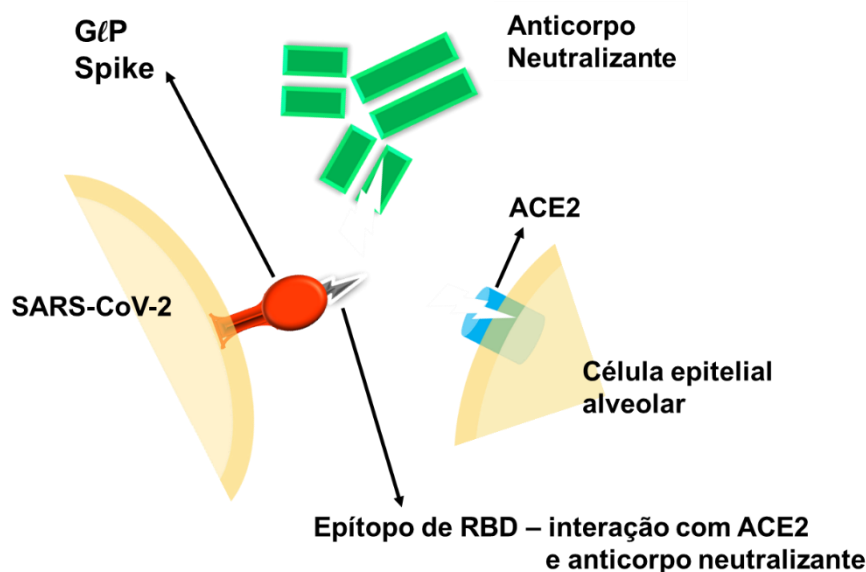
O RBD da proteína S do SARS-CoV-2 é provavelmente o alvo mais importante para o desenvolvimento de NAbS uma vez que a interação desse domínio com a ACE2, presente nas membranas das células hospedeiras, é o ponto chave do início da infecção viral (KRUSE; 2020). A presença de NAbS anti-RBD faz com que haja competição entre os mesmos e a ACE2 pela proteína S (Figura 3) (GU et al., 2021). A potência neutralizante dos anticorpos depende das afinidades relativas da proteína S com os anti-RBD e com a ACE2. Quanto maior a sua afinidade aos NAbS, maior a sua potência neutralizante. Isto aumenta o potencial para os NAbS terem benefício terapêutico positivo em pacientes

infectados com COVID-19 (JU et al., 2020).

Vários estudos têm demonstrado atividade de neutralização *in vitro* de amplo espectro em relação a vários mutantes do SARS-CoV-2 (GU; CAO, WANG et al, 2020). Porém, há necessidade do estudo de outros diversos NABs

encontrados que ser relevantes para o tratamento da COVID-19. Portanto, alguns anticorpos em associação com outras formas terapêuticas podem oferecer uma terapia potencial para prevenir a invasão do vírus e contribuir para o controle dessa pandemia (GU; CAO, WANG et al, 2020).

Figura 3. Esquema do mecanismo de ação dos anticorpos neutralizantes. Competição do anticorpo neutralizante e da ACE2 pelo epítipo presente em RBD.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Até o momento, nenhuma terapia específica ou drogas têm mostrado eficácia desejada no tratamento de COVID-19, no entanto os NABs são uma opção terapêutica potencialmente eficaz (POLACK et al., 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a pandemia da COVID-19 tem se manifestado em várias ondas de surtos ao redor do mundo, sendo que o Brasil está enfrentando a terceira onda. O grande problema da continuidade desta situação é que o genoma do SARS-CoV-2 é de RNA e este sofre mutações com frequência, além disso não existe uma terapia adequada eficaz para o combate do referido vírus. Medicamentos antivirais contra SARS-

CoV-2 ainda estão em fase de desenvolvimento, logo, no momento, a imunização ativa por meio de vacinas e a passiva por anticorpos neutralizantes são os tratamentos específicos de escolha.

A interação entre RBD da proteína S e ACE2 é o evento primordial que leva à entrada do vírus nas células alveolares humanas e consequente infecção sistêmica. Uma estratégia para se evitar essa interação é a presença de anticorpos neutralizantes de alta especificidade ao RBD, de modo que as afinidades relativas seguem a ordem anticorpo > RBD < ACE2.

REFERÊNCIAS

BBC News. Início da distribuição de vacinas covid-19. Disponível em:

<<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55550798#:~:text=A%20vacina%C3%A7%C3%A3o%20come%C3%A7ou%20j%C3%A1%20em,das%20C%C3%ADncas%20de%20S%C3%A3o%20Paulo>>. Acesso em: 04 mar. 2021.

BRIAN, D. A.; BARIC, R. S. Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* v. 287, p. 1-30, 2005. doi: 10.1007/3-540-26765-4_1.

FAHEEM et al. Druggable targets of SARS-CoV-2 and treatment opportunities for COVID-19. *Bioorganic Chemistry*, v. 104, 104269, 2020. ISSN 0045-2068, <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104269>>.

FOLEGATTI, P.M. et al. Safety and immunogenicity ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, v. 396, p. 467-478, Jul. 2020.

GAO, Z. et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 54, p. 12-16, 2021.

GOVERNO DO BRASIL. Anvisa aprova por unanimidade o uso emergencial das vacinas. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/01/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas>>. Acesso em: 08 mar. 2021.

GU, C. X. et al. A human antibody of potent efficacy against SARS-CoV-2 in rhesus macaques showed strong blocking activity to B.1.351, v. 13, n. 1, p. 2-6, 2021.

Guo, Y.R. et al. The origin, transmission

and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status; *Military Medical Research*, v. 7, n. 11, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. v. 395, p. 497-506, 2020.

HOFFMANN, M., H. 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 e278, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

JIANG, S.; DU, L.; SHI, Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect.* v. 9, n.7 p. 275, 2020.

JU, B. et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. v. 584, p. 115-119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>, PMID: 32454513

KEECH, C. et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *The New England Journal of Medicine*. [S.l.]. p 1-13, 2020.

KRAFT, C. S. et al. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients with Ebola Virus Disease in the United States. *Clin Infect Dis.* v. 61 p. 496-502, 2015.

LI, G.; CLERCQ, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*. v. 19, n. 3, p. 149-150, mar. 2020. Doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.

LIU, L. et al. Spatiotemporal interplay of

severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques. *Mucosal Immunol.* v. 9, p 1089-1101, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que é COVID-19. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#:~:text=Recentemente%2C%20em%20dezembro%20de%202019,e%20transmitida%20pessoa%20a%20pessoa>>. Acesso em: 26 fev. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sintomas COVID-19. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#:~:text=Recentemente%2C%20em%20dezembro%20de%202019,e%20transmitida%20pessoa%20a%20pessoa>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

MOORE, J. B.; JUNE, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, v. 368, n. 6490, p. 473-474, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.

MULLIGAN, M. J. et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. *MedRxiv.* v 2.0. 2020.

POLACK, F. P. et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, *N Engl J Med.* 2020 Dec 10: NEJMoa2034577. Published online 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, v. 16, p 69, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>

SCHULTZE, J. L.; SCHMIEDER, A.;

GOERDT, S. Macrophage activation in human diseases. *Seminars in Immunology.* v. 27, n. 4, p. 249–256, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.07.003>.

WALLS, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, v. 181, n. 286, p 281-292, 2020. [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058).

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

WANG, M-Y. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. 10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269

WANG, Y. et al. Triagem e expressando fragmentos específicos de anticorpos HIV-1 em *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Immunol.* v 85, p 103-279, 2018.

WAN, Y. et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020; doi: 10.1128/JVI.00127-20. [Epub ahead of print].

WRAPP, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* doi: v. 10. P 1126/science.abb2507.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus; *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, ARTIGO DE REVISÃO *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 56, 2020.

ZHANG, Y. et al. Immunogenicity and

Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv, 2020.

ZHOU, G.; ZHAO, Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies

against the novel coronavirus SARS-CoV-2. International Journal of Biological Sciences, v. 16, n. 10, p. 1718-1723, 2020. doi: 10.7150/ijbs.45123.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. v. 38, p. 727-733, 2020.