



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARIANA SOUZA BEZERRA CAVALCANTI

**RECEPTOR DE LECTINA DO TIPO C '*DC-SIGN*' E SEU
PAPEL NA TUBERCULOSE E COVID-19**

Recife
2023

MARIANA SOUZA BEZERRA CAVALCANTI

**RECEPTOR DE LECTINA DO TIPO C ‘*DC-SIGN*’ E SEU
PAPEL NA TUBERCULOSE E COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline de Azevedo Silva

Coorientador: Msc. Thays Maria Costa de Lucena

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Cavalcanti, Mariana Souza Bezerra.

Receptor de lectina do tipo C 'DC-SIGN' e seu papel na tuberculose e COVID-19 / Mariana Souza Bezerra Cavalcanti. - Recife, 2023.
47 p. : il., tab.

Orientador(a): Jaqueline de Azevedo Silva

Coorientador(a): Thays Maria Costa de Lucena

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. CD209. 2. Mycobacterium tuberculosis. 3. SARS-Cov-2. 4. Coinfecção. I. Silva, Jaqueline de Azevedo. (Orientação). II. Lucena, Thays Maria Costa de. (Coorientação). III. Título.

570 CDD (22.ed.)

MARIANA SOUZA BEZERRA CAVALCANTI

**RECEPTOR DE LECTINA DO TIPO C 'DC-SIGN' E SEU
PAPEL NA TUBERCULOSE E COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline de Azevedo Silva
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Genética

Dra. Debora Elienai de Oliveira Miranda
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Genética

Dra. Heidi Lacerda Alves da Cruz
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Genética

Dedico este trabalho à colheita de esperanças depositadas em cinco anos transcorridos que de forma abundante me recebe no presente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Jaqueline Azevedo por ter me dado a oportunidade de ingressar no meio científico e me orientar na formação acadêmica e na realização desse trabalho. Agradeço aos membros do Laboratório de Genética e Biologia Molecular Humana por toda ajuda durante a minha jornada nos quase 3 anos de iniciação científica, os levo com muito amor no coração e os tenho como grande inspiração para o futuro. Agradeço ao Departamento de Genética e ao Instituto Keizo Asami e seus funcionários por possibilitar o uso dos recintos como locais de ganho de experiência.

Agradeço a minha família por todo o apoio, amor e afeto dado durante a vida, principalmente à minha mãe, pai, irmão, avó, cunhada e meus animais de estimação que amo imensamente, Nelson, Max, Heero e Bento.

Agradeço àqueles que nos deixaram mais cedo no ano de 2021, à querida Thais Azevedo que apesar de ter ido tão precocemente, sempre será parte da nossa família, e ao meu avô Rivaldo 'Vadinho' Correia que, infelizmente, não conseguiu me ver formada em um curso superior, mas que tenho certeza estar me olhando de um lugar bom para acompanhar todos os meus próximos passos.

Agradeço a todos os amigos que guardam lugar exclusivo em meu coração, em especial aos amigos de faculdade Ana Bárbara, Clara Cavalcante, João Lucas, Lorennny Guedes, Nathaly Oliveira e Saulo Brivaldo, aos amigos de estágio Henrique Fernando e Lucas Henrique, à Mayara Lacerda, Brenda Amâncio e ao grupo RPG, amigos desde a escola que acompanharam minha trajetória na graduação de início ao fim.

Por fim agradeço ao universo por me guiar e abençoar durante essa jornada de 5 anos e me fazer grata pelas coisas que recebi.

“Esforços vão mentir mas nunca serão em vão” - Hanyu Yuzuru

CAVALCANTI, Mariana Souza Bezerra. **Receptor de lectina do tipo C 'DC-SIGN' e seu papel na tuberculose e COVID-19.** 2023. 47. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

Dentre os vários receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) presentes na membrana celular, o DC-SIGN, ou CD209, é um PRR usado por microrganismos como mecanismo de escape imunológico e para a propagação da infecção, entre esses, destacam-se o causador da tuberculose e novo coronavírus, *SARS-CoV-2*. A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), um bacilo de fácil contágio que tem como células alvo macrófagos alveolares e usa o receptor de modo a escapar da vigilância imunológica. Por sua vez, o *SARS-CoV-2* utiliza o DC-SIGN como ancoragem para se ligar ao seu receptor primário, o ACE-2, atuando também na infecção de célula para célula, chamada de transinfecção viral. A elucidação da ação da do DC-SIGN na infecção pelo *Mtb* e *SARS-CoV-2* é importante pois essas patologias podem ocorrer juntas devido ao fácil contágio de seus agentes patológicos. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura com a finalidade de elencar as funções do receptor DC-SIGN na infecção do *M. tuberculosis* e *SARS-CoV-2*, assim como pela condição de coinfeção por tais patógenos. A revisão foi realizada entre os meses de janeiro e abril de 2023 através de uma pesquisa em bancos públicos de dados de artigos científicos como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando descritores em inglês e português. A revisão indica que o DC-SIGN auxilia na propagação da infecção bacteriana e viral e atua na indução da síntese de interleucinas anti-inflamatórias. Como a literatura sobre este receptor na coinfeção TB + COVID-19 ainda é limitada e pulverizada, esta revisão compila os achados que indicam o DC-SIGN como alvo importante de pesquisas com o objetivo de elucidar os mecanismos atuantes na coinfeção TB + COVID-19.

Palavras-chave: CD209. *Mycobacterium tuberculosis*. *SARS-CoV-2*. Coinfeção

CAVALCANTI, Mariana Souza Bezerra. **The C-type lectin receptor 'DC-SIGN' and its role in tuberculosis and COVID-19.** 2023. 47. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Among the various pattern recognition receptors (PRRs) present on the cell membrane, DC-SIGN, or CD209, is a PRR used by microorganisms as an immune evasion mechanism and for infection propagation. Among these microorganisms, the ones that stand out are the causative agent of tuberculosis and the novel coronavirus, SARS-CoV-2. Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), a highly contagious bacillus that targets alveolar macrophages and uses the receptor to evade immune surveillance. On the other hand, SARS-CoV-2 utilizes DC-SIGN as an anchoring point to bind to its primary receptor, ACE-2, also facilitating cell-to-cell infection known as viral transinfection. Understanding the role of DC-SIGN in Mtb and SARS-CoV-2 infections is important, as these pathologies can occur together due to the easy transmission of their pathogens. Thus, the aim of this study was to conduct a narrative literature review to elucidate the functions of the DC-SIGN receptor in *M. tuberculosis* and SARS-CoV-2 infections, as well as in the co-infection by these pathogens. The review was conducted between January and April 2023, using a search of public databases such as PubMed, Scielo, and Google Scholar for scientific articles in both English and Portuguese. The review indicates that DC-SIGN contributes to the spread of bacterial and viral infections and plays a role in the induction of anti-inflammatory interleukin synthesis. Since the literature on this receptor in the TB + COVID-19 co-infection is still limited and scattered, this review compiles findings that suggest DC-SIGN as an important target for research aiming to elucidate the mechanisms involved in the TB + COVID-19 co-infection.

Key words: CD209. *Mycobacterium tuberculosis*. SARS-Cov-2. Coinfection

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Localização do gene do DC-SIGN no cromossomo 19	15
Figura 2 –Esquema da estrutura molecular do DC-SIGN	16
Figura 3 –Estrutura da parede celular micobacteriana	19
Figura 4 –Mecanismos de escape intracelular micobacteriano 19	21
Figura 5 – Representação da estrutura molecular do <i>SARS-Cov-2</i>	24
Figura 6 – Estrutura do ManLAM	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantitativo de artigos por descritores

30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina
APCs	Células apresentadoras de antígenos
BAAR	Bactéria álcool-ácido resistente
BK	Bacilo de Koch
CD	Cluster de diferenciação
CLR	Receptor de lectina do tipo C
COVID-19	Doença do novo coronavírus
CRD	Domínio de reconhecimento de carboidrato
DC-SIGN	Não-integrina de captura de ICAM-3 específica de células dendríticas
E	Envelope
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICAM-3	Molécula de Adesão Intercelular 3
IFN	Interferon
IL	Interleucina
ISRE	Elemento de resposta estimulado por interferon
ISG	Gene estimulado por interferon
M	Membrana
ManLam	Lipoarabinomannan manosilado
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MMR	Receptor de Manose dos Macrógrafos
MPI	Manosil-fosfatidil-mioinositol
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
N	Nucleocapsídeo
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
NLR	Receptor Nod-lile
NTD	Domínio N-terminal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPL	Pessoas privadas de liberdade
PRR	Receptores de reconhecimento de padrão
S	Spike
SARS-Cov-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
RBD	Domínio de ligação ao receptor

TB	Tuberculose
TH	T Auxiliar
TLR	Receptor Toll-like
VOC	Variante de preocupação

SUMÁRIO

1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
1.1	RECEPTORES DE LECTINA DO TIPO- C	14
1.1.1	O DC-SIGN	15
1.1.2	Estrutura Molecular	16
1.2	A EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE	17
1.2.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18
1.2.2	Meios de Transmissão e Fatores de Risco Para a Tuberculose	19
1.2.3	Patogênese Bacteriana e Evasão Imunológica	20
1.2.4	Resposta Imunogenética	22
1.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19	23
1.3.1	SARS-Cov-2	24
1.3.2	Meios de Transmissão e Fatores de Risco da Infecção Pelo Coronavírus	25
1.3.3	Patogênese Viral	26
1.3.4	Resposta Imunogenética	27
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	28
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA	29
3.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	29
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O DC-SIGN ou CD209, é um receptor de lectina do tipo C (CLR) amplamente associado com diversas doenças infecciosas e metabólicas. Pode ser encontrado tanto em células dendríticas, como também em macrófagos alveolares humanos (TAILLEUX *et al.*, 2005). Por ser um CLR, o DC-SIGN possui um domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD), onde através de ligações terminais em superfícies celulares microbianas, irá reconhecer o patógeno, podendo assim iniciar uma resposta de processamento e apresentação que levará a caminhos imunológicos distintos (LUGO-VILLARINO *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2014). Entre os microrganismos que podem ser reconhecidos pelo DC-SIGN, estão o causador da tuberculose e o da COVID-19.

Causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, a tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de cunho endêmico no Brasil, possuindo incidência relatada de 32 casos por 100 mil habitantes em 2021 (BRASIL, 2022). Até o ano de 2020, a TB era classificada como a principal causa de morte mundial por um único agente infeccioso, sendo superada apenas pela COVID-19 em 2020 (OMS, 2021). Na situação de reconhecimento do *Mtb*, o DC-SIGN pode estimular a expressão da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), e impedir a ativação das células dendríticas através da inibição da síntese de moléculas co-estimuladoras (KOOYK; GEIJTENBEEK, 2003; LUGO-VILLARINO *et al.*, 2018).

Sendo descoberto no final de 2019, a nova síndrome respiratória aguda causada pelo *SARS-Cov-2* representou grande risco para a população mundial devido a seu fácil contágio, inclusive causando cerca de 698 mil mortes apenas no território brasileiro (BRASIL, 2023). O mecanismo convencional de patogênese utilizado pelo vírus para a entrada celular consiste no reconhecimento pelo receptor de angiotensina de membrana do tipo 2, o ACE2 (CASCELLA *et al.*, 2022), ainda assim, o *SARS-Cov-2* pode utilizar de outros receptores para o seu favorecimento, incluindo o DC-SIGN. Quando falado da ação do DC-SIGN na COVID-19, estima-se que o receptor pode atuar como ponto de ancoragem de partículas virais, facilitando a ligação do vírus ao seu principal receptor de entrada, o ACE-2 (LEMP *et al.*, 2021). Estima-se ainda que ele poderia se associar diretamente à proteína *Spike* do vírus, mediando a ancoragem das células (LU *et al.*, 2021). Já em relação ao aspecto clínico, foi descrito por Cai *et al.* (2021) que uma maior expressão de DC-SIGN

estaria associada ao aumento do risco da COVID-19.

Apesar de sua descoberta ser recente, associações entre o *SARS-CoV-2* e o *Mtb* já são alvos de vários estudos, incluindo a coorte do Grupo de Estudo Global em TB/COVID-19 divulgada em 2022, que associa uma alta mortalidade (11%) a esta dupla de patógenos, estando associada a alguns outros fatores como idade e comorbidades.

Desta forma, entender como este receptor atua na coinfeção e quais vias são ativadas nesse processo pode gerar informações importantes na elucidação de aspectos clínicos e imunogenéticos únicos observados nessas co-patologias. Assim, o trabalho teve como objetivo descrever as funções do receptor DC-SIGN na infecção do *M. tuberculosis* e *SARS-CoV-2*, assim como pela condição de coinfeção por tais patógenos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 RECEPTORES DE LECTINA DO TIPO- C

Os receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) são uma família de proteínas pertencentes ao sistema imune inato responsáveis pela identificação de patógenos através do reconhecimento de substâncias imunogênicas que esses irão emitir. Estão presentes na membrana, em vesículas e no citosol de diferentes tipos celulares. É estimado que cerca de 100 tipos diferentes de receptores existam, estando subdivididos em classes de acordo com o que reconhecerá e o tipo de interação que levará com o patógeno. Algumas das classes mais comumente citadas dentre a literatura são: os Receptores Toll-Like (TLR), os Receptores Nod-Like (NLR), os Receptores do tipo RIG, os Scavengers e os Receptores de Lectina do Tipo C (CLRs) (TAKEUCHI; AKIRA, 2010; LI; UNDERHILL, 2020). Enquanto os outros receptores poderão reconhecer produtos produzidos por microrganismos e de células em processo de estresse, os CLRs estarão associados principalmente ao reconhecimento de carboidratos presentes na superfície de microorganismos que geralmente não são encontrados em células de mamíferos, sua ativação acontecerá de forma dependente ao cálcio (Ca^{++}) e pode levar tanto a fagocitose do agente patogênico, quanto a indução da sinalização celular gerando respostas protetoras (TAKEUCHI; AKIRA, 2010; LI; UNDERHILL, 2020).

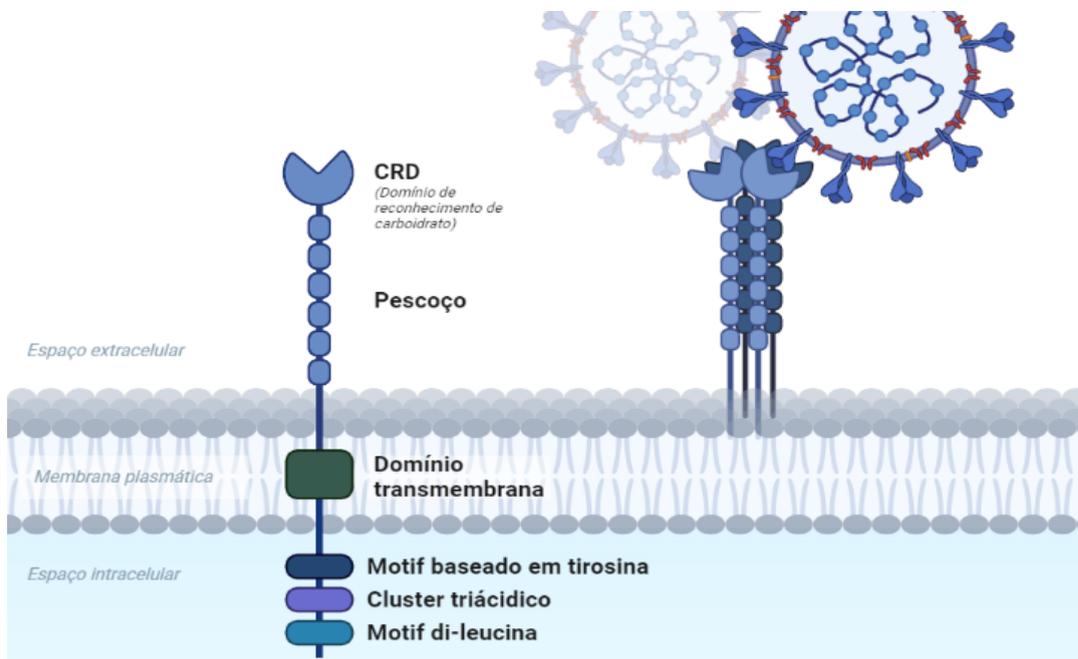
Os CLRs podem ser encontrados ligados a membrana plasmática ou de forma solúvel, além disso, também podem ser agrupadas baseados na presença de um ou mais domínios de reconhecimento de carboidrato (CRDs), uma estrutura presente terminalmente nesses receptores que possibilitará a ligação com algum carboidrato específico encontrado no ligante. CLRs como o DEC-205 e o Receptor de Manose dos Macrógrafos (MMR) possuem mais de um CRD e formarão o primeiro grupo de CLRs, enquanto o segundo grupo será constituído por aqueles receptores que possuem apenas um CRD, estes são a Dectina 1 e 2, Mincle, DNGR-1 e a não-integrina de captura de ICAM-3 específica de células dendríticas, mais conhecido como DC-SIGN (LI; UNDERHILL, 2020).

1.1.2 Estrutura Molecular

A estrutura proteica do DC-SIGN irá ocupar a membrana celular e consistirá em três domínios, sendo elas o intracelular, o trans-membrana e o extracelular.

O domínio intracelular do DC-SIGN representará a porção em contato com o citoplasma, sendo responsável pela sinalização de resposta fisiológica e fagocítica do receptor, assim como do tráfego intracelular. A estrutura proteica irá conter 3 porções motif com funcionalidades individuais, assim como representado abaixo na figura 2. O motif di-leucina, o mais terminal, atuará de forma importante na internalização de patógenos reconhecidos pelo receptor, já o cluster triácido terá como alvo ligantes endocitados, os direcionando para lisossomos e endossomos positivos para o MHC2, seu último motif intracelular e o mais próximo a membrana citoplasmática é o motif baseado em tirosina, que também participará da ativação de vias celulares (ZHANG; REN; ZUO, 2013).

Figura 2. Esquema da estrutura molecular do DC-SIGN



A estrutura abrangida pelo receptor DC-SIGN na membrana plasmática de células onde é expresso, incluindo seus três domínios como citados pelo presente tópico. À direita, é possível observar que a tetramerização do receptor configura capacidade de coletar patógenos a quem consegue realizar ligação, no caso do novo coronavírus, SARS-Cov-2, tal característica traria vantagem ao vírus por ser fornecedora de um processo de transinfecção. **Fonte:** Autora (2023).

O domínio transmembrana do receptor servirá de ancoragem para seu lugar na membrana citoplasmática, consistindo de aproximadamente 18 aminoácidos. O domínio extracelular do DC-SIGN será formado de duas regiões importantes, a primeira, mais próxima do citoplasma, é chamada de região pescoço e possui cerca de 7.5 repetições de 23 aminoácidos em tandem intercaladas por regiões espaçadoras. O tamanho específico da porção do pescoço do DC-SIGN dá ao receptor a capacidade de tetramerização, configurando para si uma maior estabilidade (YU *et al.*, 2009; ZHANG, REN and ZUO, 2014).

Os tetrâmeros funcionam de forma autônoma à porção mais exterior do domínio extracelular, o CRD. Como descrito anteriormente, o CRD é um domínio de reconhecimento de carboidrato que no caso do DC-SIGN reconhecerá moléculas de glicose e de fucose. Sendo um CLR do tipo 2, o DC-SIGN possui apenas um CRD, esse domínio não irá participar da tetramerização e se manterá monomérico. (YU *et al.*, 2009). A não interação dos CRDs durante a tetramerização dos pescoços do receptor trará uma vantagem para o reconhecimento de patógenos, isso acontece pois além de projetá-los para mais longe da membrana, a junção de quatro CRDs facilitaria a ligação com as partículas alvo circulantes, além disso, a conformação tetramérica garantiria flexibilidade, permitindo estes a irem em diferentes direções (GARCIA-VALLEJO; KOOYK, 2013).

1.2 ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), é uma doença infecto-contagiosa caracterizada pelas suas consequências pulmonares naquele que é acometido. A bactéria foi primeiro descrita pelo pesquisador alemão Robert Koch em 1882, e por esse motivo também é conhecida como bacilo de Koch (BK) (VILCHEZE; KREMER, 2017).

Os primeiros indícios de seu aparecimento relatam que o *Mtb* já existia a cerca de 70 mil anos atrás, e desde então sobreviveu como um fardo para a população à medida que seu fácil contágio e condições precárias de épocas mais antigas ajudavam sua propagação. A doença teve seu pico de infecção durante a revolução industrial, tendo uma diminuição rápida de casos em países industrializados apenas no século 20, devido ao avanço da ciência e das condições

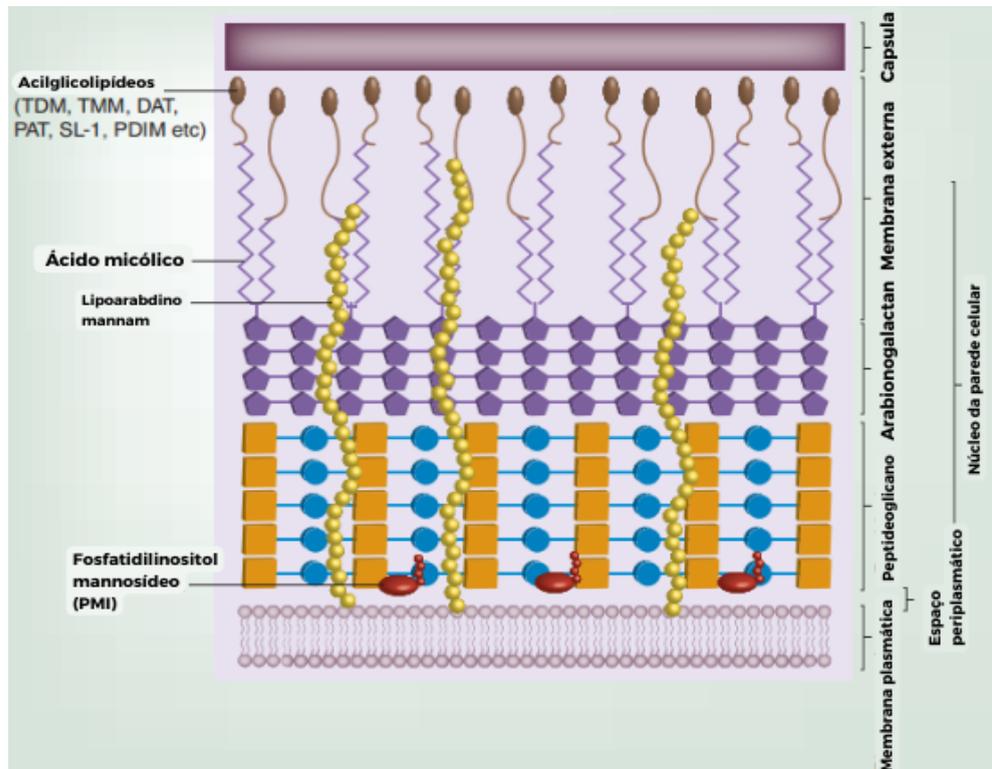
de higiene básica (BANULS et al., 2015). Mesmo assim, até dias atuais, o patógeno continua sendo considerado endêmico em diversos lugares.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em seu relatório anual da tuberculose de 2022, no ano de 2021 em torno de 10,6 milhões de pessoas foram infectadas e 1,6 milhões de pessoas vieram a óbito devido à tuberculose. No Brasil, a incidência relatada no ano de 2021 foi de 32 casos por 100 mil habitantes, a menor dos últimos 10 anos, dado que está provavelmente relacionado com a subnotificação causada pela pandemia do novo coronavírus. Ao total neste ano foram contabilizados 68.271 casos novos (BRASIL, 2022). Entre os estados que mais notificaram casos, estão Amazônia (71,3), Rio de Janeiro (67,4) e Roraima (54,6). O estado de Pernambuco não se encontra muito atrás apresentando uma incidência de 45,9 por 100 mil habitantes, assim como os citados, estando maior que a média nacional (BRASIL, 2022).

1.2.1 *Mycobacterium tuberculosis*

O bacilo de Koch (BK) é uma micobactéria aeróbia obrigatória da família Mycobacteriaceae. Morfologicamente, o BK é definido como um bacilo fino, aflagelado, ligeiramente curvado, de crescimento lento e que mede de 0,5 a 3µm (BRASIL, 2019). A estrutura do seu envelope celular compreende três camadas, a primeira e mais interna é a membrana plasmática, a segunda, e intermediária, forma o espaço periplasmático, e a terceira, mais externa, consiste em sua parede celular (SINGH *et al.*, 2018). A parede micobacteriana se diferencia da parede de outras espécies de bactérias principalmente devido a sua complexidade (**Figura 3**), ela tem início por uma camada de peptidoglicanos maior que a de uma bactéria GRAM negativa mas menor que uma GRAM positiva, é seguida por uma camada de arabinogalactan ligados covalentemente a uma camada lipídica de ácidos graxos denominados de ácido micólico. Outros glicolipídeos de função não só estrutural como também de virulência fazem parte da camada lipídica mas não são ligados covalentemente à camada anterior (ALDERWICK *et al.*, 2015; SINGH *et al.*, 2018).

Figura 3. Estrutura da parede celular micobacteriana



Representação da parede celular micobacteriana e seus componentes estruturais. TDM: Trealose 6,6-dimicolato; TMM: Trealose monomicolato; DAT: Diacil-trealose; PAT: Poliacil-trealose; SL-1: Sulfolipídeo-1; PDIM: Phtiocerol dimicocerosato. **Fonte:** Adaptada de Singh *et al.* (2018).

O alto teor lipídico da estrutura única de seu envelope celular não permite que colorações convencionais como a de GRAM consigam penetrar e corar a membrana plasmática, dessa forma, a bactéria recebe a denominação de bactéria álcool-ácido resistente (BAAR), e para a sua visualização microscópica é usada a coloração especial de Ziehl-Nielsen, onde o bacilo se encontrará cor de rosa ou avermelhado, devido a ligação da mistura de fenol e fucsina com os ácidos micólicos de sua parede celular (VILCHEZE; KREMER, 2017).

1.2.2 Meios de Transmissão e Fatores de Risco Para a Tuberculose

A tuberculose pulmonar é uma doença que acomete o trato respiratório, dessa forma sua transmissão se dará primordialmente por via aérea. É através de pequenas gotículas e menores partículas contendo o bacilo, chamadas de aerossóis, que, por meio de espirros, tosse ou simplesmente a fala daquele

acometido pela TB ativa, a bactéria conseguirá encontrar um novo hospedeiro para continuar a propagação microbiana. Com o passar do tempo, as gotículas formadas irão secar e também se transformarão em partículas menores, assim, conseguirão chegar ao local de infecção com maior facilidade (CHURCHYARD *et al.*, 2017; BRASIL, 2019).

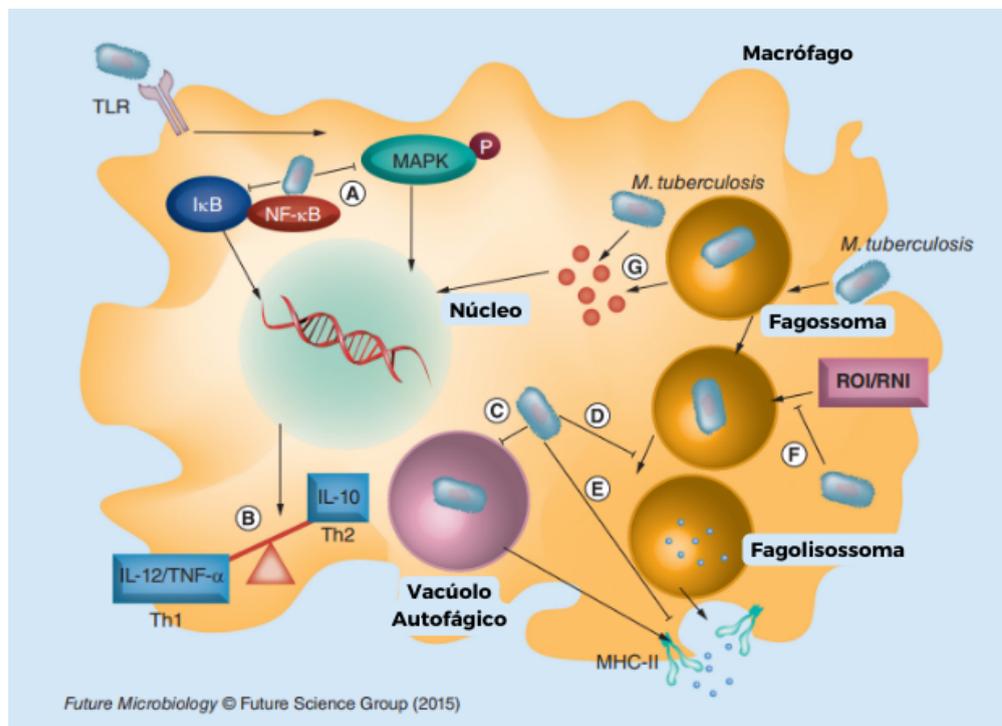
Quando relacionado a fatores de risco envolvendo a doença, segundo dados analisados pelo Ministério da Saúde, divulgados em seu Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose em 2019, pessoas vivendo em situação de rua possuem 56 vezes mais chances de contrair a tuberculose. O índice é seguido por pessoas com HIV e pessoas privadas de liberdade (PPL), com 28 vezes mais chances de contrair a doença. Além disso, variadas condições onde pré-exista uma mudança depressora no ambiente imunológico irão contribuir para uma maior sobrevivência de qualquer microrganismo infectante. Indivíduos maiores que 60 anos ou menores que cinco, tabagistas, diabéticos e usuários de fármacos imunossupressores, por exemplo, estariam mais suscetíveis a infecção pelo *Mtb* (BRASIL, 2019).

1.2.3 Patogênese Bacteriana e Evasão Imunológica

A propriedade de transmissão da tuberculose irá permitir com que as partículas contendo os bacilos consigam alcançar rapidamente o trato respiratório, e é na chegada ao pulmão que a patogênese do BK tem seu início. Ao adentrar o ambiente alveolar, o *Mtb* encontra suas células alvo: fagócitos residentes, sendo eles principalmente macrófagos alveolares (PAI *et al.*, 2016). A bactéria irá ser reconhecida por receptores celulares que logo iniciam o processo de fagocitose. Após fagocitados, os bacilos ficam dentro de fagossomas (vesículas criadas no engolfamento do patógeno pela célula) que irão se fundir a lisossomas, criando o fagolisossoma. A função da criação dessa organela é realizar a dissociação da bactéria para a formação de fragmentos patogênicos que irão ser apresentados a células da imunidade adaptativa através do MHC de classe II. Porém, a patogênese do *Mtb* traz como carta surpresa a presença de abundantes fatores estimuladores da evasão imunológica que farão com que esse processo se torne complicado (ZHAI *et al.*, 2019).

A primeira ação de evasão do *Mtb* acontecerá antes mesmo de sua entrada na célula, afinal, o bacilo possui em sua parede celular fatores de virulência capazes de estimular respostas anti-inflamatórias, como exemplo o ManLAM, um fator de virulência micobacteriano ligante do receptor DC-SIGN por conter moléculas de manose em suas terminações. Dentro da célula, o bacilo pode bloquear a fusão fagolisossômica, impedir a maturação fagossômica, assim como quebrar a barreira dessa organela e se liberar para o ambiente citoplasmático, onde mais diferentes mecanismos de evasão irão acontecer (BHAT, MUKHOPADHYAY, 2015; ZHAI *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2019).

Figura 4. Mecanismos de escape intracelular micobacteriano



A imagem descreve os meios pelos quais o *Mtb* é capaz de garantir a sua sobrevivência no meio intracelular: (A) representa a modulação da cascata de sinalização NF-κB e MAPK. (B) demonstra a mudança para um padrão de resposta TH2 através da produção de IL -10. (C) inibição da autofagia. (D) inibição da maturação fagossômica. (E) inibição da apresentação de antígeno (F) Neutralização dos EROs (G) Secreção de fatores moduladores de expressão gênica. **Fonte:** Adaptada de Bhat e Mukhopadhyay (2015).

Após a apresentação do antígeno micobacteriano para células da imunidade adaptativa, o bacilo pode ser eliminado naturalmente por tais mecanismos

imunológicos. Se persistir com a infecção, a bactéria pode engatilhar o processo de formação de granuloma onde células infectadas irão se concentrar juntas enquanto linfócitos T e B as rodeiam, formando uma estrutura de contenção anti-propagação do bacilo. Se o organismo obtiver sucesso em contê-lo, o *Mtb* permanecerá ali por uma quantidade de tempo indefinida sem causar sintomatologia ao infectado, levando a doença a ser denominada de tuberculose latente. Apesar de contida, a bactéria pode continuar se reproduzindo dentro do granuloma, e se o organismo falha em conter sua propagação, a infecção se tornará ativa, podendo até entrar na corrente sanguínea e infectar outros locais do corpo humano, causando assim a tuberculose extra-pulmonar (PAI *et al.*, 2019; ZHAI *et al.*, 2018).

1.2.4 Resposta Imunogenética

Adentrado o ambiente pulmonar, o *Mtb* terá como suas células alvo macrófagos alveolares, já em contato com as células, pode ser reconhecido por diferentes tipos de receptores de padrão, como os CLR, TLR, receptores de manose receptores scavengers, entre outros que além de tudo irão estimular o seu engolfamento e preparação para apresentação (SHAH *et al.*, 2022). Quando preparadas para a apresentação através do MHC II, células apresentadoras de antígenos (APCs), como macrófagos e células dendríticas (DC), infectadas pelo *Mtb* migram para linfonodos onde células linfocitárias do tipo T *naives* serão ativadas após ligação com as APCs, assim estimulando sua expansão e diferenciação em células efetoras. As células agora TCD4+ ainda podem se diferenciar pelo tipo de resposta gerada através do estímulo de DCs e macrófagos, havendo respostas Th1 e Th17 (KIRMAN; HENAO-TAMAYO; AGGER, 2017). Já diferenciados, os linfócitos TCD4 migram de volta para o ambiente da infecção onde expressam citocinas importantes para a contenção do bacilo. De maneira generalizada, a resposta por mediadores da inflamação na tuberculose girará em volta do eixo de produção IL-12/IFN- γ (MAYER-BARBER; SHER, 2015).

A produção de interleucina-12 pode ser estimulada pela resposta TH1, e acarretará na produção do fator de transcrição T-bet que por sua vez será suficiente para que haja produção de IFN- γ e comprometimento à linhagem TH1 (KIRMAN; HENAO-TAMAYO; AGGER, 2017). A síntese de IFN- γ irá estimular a produção de fator de necrose tumoral (TNF), uma citocina capaz de induzir a dissociação

intracelular do bacilo através da produção de espécies reativas de oxigênio. Ademais, a expressão de moléculas pela resposta TH1 também irá levar a ativação de macrófagos (MAYER-BARBER; SHER, 2015).

Apesar do entendimento da participação da linhagem TH17 ainda ser limitado, estudos relacionam sua ativação e a consequente síntese da citocina interleucina-17 a fases iniciais da infecção e a um recrutamento de moléculas estimuladoras da resposta por linfócitos TCD4 (KIRMAN; HENAO-TAMAYO; AGGER, 2017).

1.3 ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19

No final do ano de 2019 em Wuhan, uma cidade da província chinesa de Hubei, o primeiro caso de uma nova síndrome respiratória aguda foi reportado. Não demorou muito para que os casos da nova doença começassem a aumentar rapidamente causando um estado de alarme no leste do continente asiático. Em janeiro de 2020, o patógeno causador da grande comoção foi identificado como um novo tipo de coronavírus a infectar humanos, foi primeiro denominado de 2019-nCov, mas por sua grande homologia ao causador da síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV, foi denominado de SARS-Cov-2 (OPAS, 2020). Em menos de 2 meses desde o período da primeira infecção, o vírus já havia se espalhado mundialmente, assim, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decidiu declarar estado de pandemia à chamada COVID-19, denominada de tal forma pela junção do encurtamento de "(Co)rona(vi)rus (D)isease" (Doença do Coronavírus) e do ano em que foi descoberta (2019) (OMS, 2020). Apesar dos esforços mundiais para a contenção do novo coronavírus, o número de infectados aumentava substancialmente a cada dia, a ordem tomada pela grande catástrofe da doença fez com que houvessem mais consequências causadas do que a pandemia do influenza em 1918 (CASCELLA *et al.*, 2022).

O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil foi notificado no dia 26 de fevereiro de 2020, pouco antes de três meses desde sua primeira aparição mundial (BRASIL, 2022). Desde então, o Brasil vem se destacando mundialmente pelo quantitativo de casos adquiridos através dos anos: até dezembro de 2022, o SARS-Cov-2 já teria infectado mais de 36 milhões de pessoas no Brasil, e levado a óbito cerca de 698 mil pessoas. Tais números mostrados acabaram por classificar o

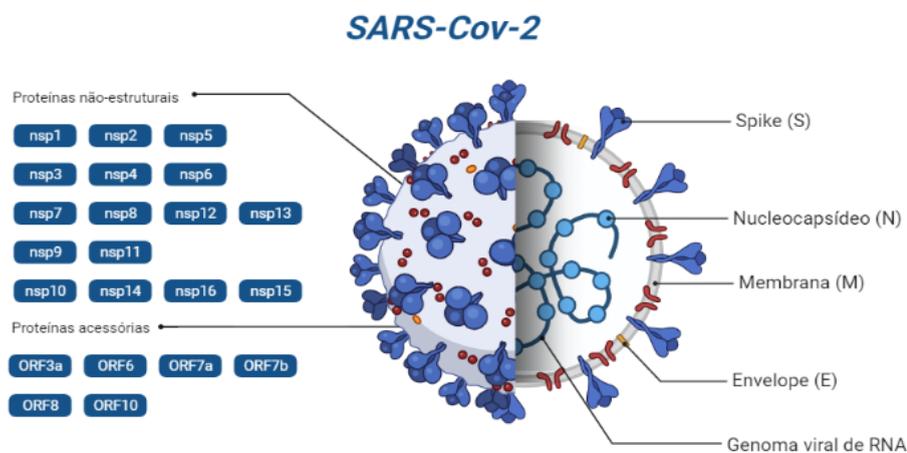
país como quinto lugar do ranking mundial de casos e segundo lugar no ranking mundial de óbitos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos (BRASIL, 2023).

1.3.1 SARS-Cov-2

Pouco tempo após a descoberta do agente causador da COVID-19, vários estudos já haviam sido publicados fornecendo inúmeros detalhes sobre os aspectos do novo vírus, incluindo sua sequência genômica e taxonomia. O SARS-CoV-2 foi classificado como um novo betacoronavírus de RNA fita simples senso-positiva codificando cerca de 29 genes virais, fazendo parte dos sete tipos da família Cov a poderem infectar humanos (CASCELLA *et al.*, 2022; YANG, RAO, 2021). É teorizado que sua origem decorreu de uma transmissão zoonótica com evolução de uma cepa originalmente vista em morcegos, devido a alta homologia encontrada do vírus com o betaCovRaTG13, infectante de tais mamíferos citados (ANDERSEN *et al.*, 2020).

É conhecido que o SARS-Cov-2 possui de 4 proteínas estruturais, o nucleocapsídeo (N), a membrana (M), o envelope (E) e a proteína Spike (S), sendo a última a contribuinte para a entrada do vírus nas suas células alvo (JACKSON *et al.*, 2022). Fazem parte também 16 proteínas não estruturais e de 5 a 8 proteínas acessórias (CASCELLA *et al.*, 2022).

Figura 5. Representação da estrutura molecular do SARS-Cov-2



A imagem mostra a representação dos componentes moleculares do SARS-Cov-2, incluindo suas proteínas não-estruturais e acessórias. **Fonte:** Autora (2023)

É comumente associado aos coronavírus a alta taxa de mutação e recombinação de seu genoma, e com o *SARS-Cov-2* tal determinante não foi diferente (YANG, RAO, 2021). Em menos de um ano desde o surto viral, mais especificamente em dezembro de 2020, o patógeno teve a sua primeira variante de preocupação (VOC) descrita, essa seria a variante alfa (B.1.1.7), descoberta através de sequenciamento total do genoma por pesquisadores britânicos, contendo 17 mutações diferentes e sendo por volta de 43% a 90% mais transmissível (DAVIES *et al.*, 2021). Com o passar dos meses, mais VOCs de características diferentes surgiram, entre elas: Beta (B.1.351), Gama (P.1), uma variante brasileira, Delta (B.1.617.2) e a mais recente, Omicron (B.1.1.529), todas sendo possuídas de mutações na proteína S viral (CASCELLA *et al.*, 2022).

1.3.2 Meios de Transmissão e Fatores de Risco da Infecção Pelo Coronavírus

Os meios de transmissão primária do *SARS-Cov-2* acontecem por via respiratória, consistindo de dois mecanismos, o primeiro acontecendo através de gotículas respiratórias contendo o patógeno viral, e o segundo através de pequenas partículas suspensas no ar, os aerossóis (CASCELLA *et al.*, 2022). Os dois mecanismos acontecem principalmente por contato direto, mas se diferenciam pelo tamanho e quantidade de tempo que conseguem ficar expostas ao meio: as gotículas podem chegar a 100µm, sendo assim afetadas pela gravidade, não ficando muito tempo no ar e abrangendo um curto alcance no contato direto. Já as partículas de aerossol possuem menos de 5µm de comprimento, por causa disso possuem a capacidade de ficar por períodos prolongados no ar e em superfícies, além disso, possuem um longo alcance e por isso a transmissão por tais pode ser afetada por fatores como ventilação e quantidade de pessoas presentes no ambiente exposto (JIANJIAN, YAGUO, 2016; KLOMPAS, BAKER, RHEE, 2020). Outros meios de contaminação pelo *SARS-Cov-2* já foram descritos pela literatura, incluindo por objetos inanimados (DOREMALEN *et al.*, 2020), e em raros casos, transmissão vertical (KOLTLYAR *et al.*, 2021).

É válido ressaltar também que a infecção pode ocorrer pela transmissão de pessoas infectadas pelo vírus sejam elas sintomáticas, assintomáticas ou pré

sintomáticas, destacando o maior cuidado que deve ser tomado em relação a COVID-19 (SHARMA, FAROUK, LAL, 2021; CASCELLA *et al.*, 2022).

Além da transmissão, fatores de risco também devem ser levados em conta para o somatório da gravidade da COVID-19. Apesar de todos os indivíduos estarem expostos a doença, fatores como idade, sexo e condições médicas pré-existentes irão determinar o nível de acometimento patogênico causado pelo vírus (CASCELLA *et al.*, 2022). Um estudo feito por Stokes *et al.* em 2020 descreveu que em relação a fatores de risco, homens possuíam taxas mais altas de hospitalização, indivíduos acima de 70 anos possuíam uma maior taxa de óbito e admissão hospitalar, independentemente de suas condições pré-existentes, porém, as hospitalizações e óbitos eram seis e 12 vezes maiores para aqueles com condições pré-existentes do que aqueles sem.

1.3.3 Patogênese Viral

Dada a sua entrada no corpo humano, o vírus seguirá para o trato respiratório inferior, onde seu alvo dentro do pulmão serão células do epitélio respiratório, mais especialmente células alveolares do tipo 2. Para adentrar e continuar seu ciclo viral, o vírus se liga à enzima conversora de angiotensina de membrana do tipo 2 (ACE2) (CASCELLA *et al.*, 2022; GUSEV *et al.*, 2022). O papel desse receptor na doença não veio como surpresa para pesquisadores, afinal, no ano de 2003, o ACE2 já havia sido identificado como receptor para outro vírus da família betaCov com quem o SARS-Cov-2 compartilha grande homologia, o SARS-Cov (LI *et al.*, 2003). O papel fisiológico do receptor integra o sistema renina-angiotensina realizando a conversão da angiotensina 1-9 em angiotensina 1-7, assim, fazendo parte da manutenção da pressão sanguínea e do tônus vascular (BAYNES, DOMINICZAK, 2015).

A estrutura viral responsável pelo contato com a ACE2 é a proteína Spike (S), sendo ela dividida em mais duas subunidades, a S1 e S2, onde S1 possuirá suas próprias subunidades: o domínio de ligação ao receptor (RBD) e o domínio N-terminal (NTD). Enquanto a S1 se liga ao ACE2 através do RBD, a proteína S sofre proteólise pela enzima protease serina, indo a partir do NTD até a porção C-terminal da subunidade S2. O processo proteolítico ativa a unidade S, dando início ao processo de fusão do vírus com a membrana do hospedeiro, esse processo é

mediado pela subunidade S2 que ancora a membrana a proteína S (GUSEV *et al.*, 2022; JACKSON *et al.*, 2022).

Após completar sua entrada na célula, o RNA viral será reproduzido usando mecanismos moleculares do hospedeiro para a formação de novos que irão, assim, infectar outras células e dar continuidade ao ciclo. A finalização de tal processo levará ao desenvolvimento de uma doença com comprometimento principalmente respiratório e vascular, com sintomas variando desde febre e tosse até mais graves como sepse e falha respiratória (CASCELLA *et al.*, 2022).

1.3.4 Resposta Imunogenética

A primeira resposta anti-viral realizada pela célula do hospedeiro ao entrar em contato com o patógeno é a produção de interferon (IFN), e para o SARS-Cov-2 não seria diferente. Após o reconhecimento pelos receptores celulares de reconhecimento de padrão (PRRs), vias que resultarão na expressão de IFN serão ativadas. Em sua revisão realizada no ano de 2021, Lowery, Sariol e Perlman descrevem que pela ativação da molécula adaptadora Myd88, há a ativação e translocação nuclear dos fatores reguladores de interferon (IRF) 3 e 7, no núcleo eles se ligam a promotores de IFN que depois de produzidos, servirão de agentes parácrinos e autócrinos, estimulando sua própria produção pela ativação da via JAK-STAT, a via fará com que haja montagem do complexo ISG fator 3 (Gene estimulado por interferon fator 3), e com o deslocamento de tal complexo para o núcleo, há a sua ligação com o promotor ISRE (Elemento de resposta estimulado por interferon), o que irá levar a uma produção abundante de ISGs e consequentemente de IFN também (LOWERY; SARIOL; PEARLMAN, 2021).

A interação do patógeno com os PRRs também levará a ativação da via do fator NF- κ B, que por sua vez irá estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, a linha de defesa primária contra vírus seguiria duas respostas, uma de resposta celular de resistência antiviral através da produção de IFN, principalmente I e III, e uma de recrutamento celular pela produção de citocinas e quimiocinas (BOECHAT *et al.*, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura com a função de esclarecer o papel do receptor de lectina do tipo c, DC-SIGN (CD209), na patologia da tuberculose, COVID-19 e sua respectiva coinfeção.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar os meios de atuação do receptor DC-SIGN em meio a infecção da tuberculose.
- Revisar os meios de atuação do receptor DC-SIGN em meio a infecção pelo *SARS-CoV-2*.
- Descrever os meios de atuação do receptor DC-SIGN na co-patologia da tuberculose e COVID-19.

3 METODOLOGIA

O projeto foi realizado através da metodologia de revisão de literatura narrativa.

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Durante o período dos meses de janeiro a abril de 2023, foram feitas pesquisas nos principais bancos de artigos científicos - Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Para a procura dos artigos foram utilizados a mescla do descritor “DC-SIGN” com “Coronavirus”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “*Mycobacterium tuberculosis*”, “tuberculosis”, assim como dos descritores “Coronavirus” “*Mycobacterium tuberculosis*”, “Covid-19” e “SARS-CoV-2”. Os artigos foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados os artigos que tenham sido publicados nos últimos 7 anos, salvo exceção para aqueles onde a informação foi descrita pela primeira vez. Além disso, aqueles que estejam em inglês ou português, que forem de livre acesso e adequados ao tema, foi definido assim após avaliação do título e resumo (*abstract*).

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não foram selecionados os artigos publicados antes do ano de 2015, que não se adequaram ao tema, que não estivessem em língua Inglesa ou Português e/ou que não conseguissem ser acessados de forma gratuita.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SELEÇÃO DE ARTIGOS

Após a aplicação da metodologia descrita para a estratégia de busca, os artigos foram separados por descritores e subtópicos de forma apresentada pela tabela abaixo. Posteriormente, foram também refinados a partir dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Tabela 1. Quantitativo de artigos por descritores

Descritores	Busca primária	Refinamento*
DC-SIGN AND Coronavirus	55 artigos	16 artigos
DC-SIGN AND Covid-19	38 artigos	24 artigos
DC-SIGN AND SARS-CoV-2	33 artigos	19 artigos
DC-SIGN AND Mycobacterium tuberculosis	98 artigos	10 artigos
DC-SIGN AND tuberculosis	117 artigos	17 artigos
Coronavirus AND Mycobacterium tuberculosis	225 artigos	187 artigos
Covid-19 AND Mycobacterium tuberculosis	370 resultados	328 artigos
SARS-CoV-2 AND Mycobacterium tuberculosis	219 resultados	194 artigos

* A seleção foi refinada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

A tabela demonstra o quantitativo de artigos na primeira pesquisa em bancos de artigos e após o uso dos métodos de refinamento descritos nos tópicos 3.2 e 3.3. **Fonte:** Autora (2023).

É importante destacar que apesar do alto número de artigos encontrados após o refinamento, principalmente para os três últimos descritores, a maioria destes acabou por ser descoberto em comum a mais de um descritor, possuindo também as mesmas informações ou informações semelhantes, dessa forma, foi priorizado aqueles escritos em anos mais recentes e por isso nem todos compuseram a seleção final.

Assim, após a exclusão daqueles achados em comum para mais de um descritor e com o conteúdo repetido, foram estabelecidos os artigos para a composição geral da monografia.

4.2 ASPECTOS DA INTERAÇÃO DC-SIGN E *M. TUBERCULOSIS*

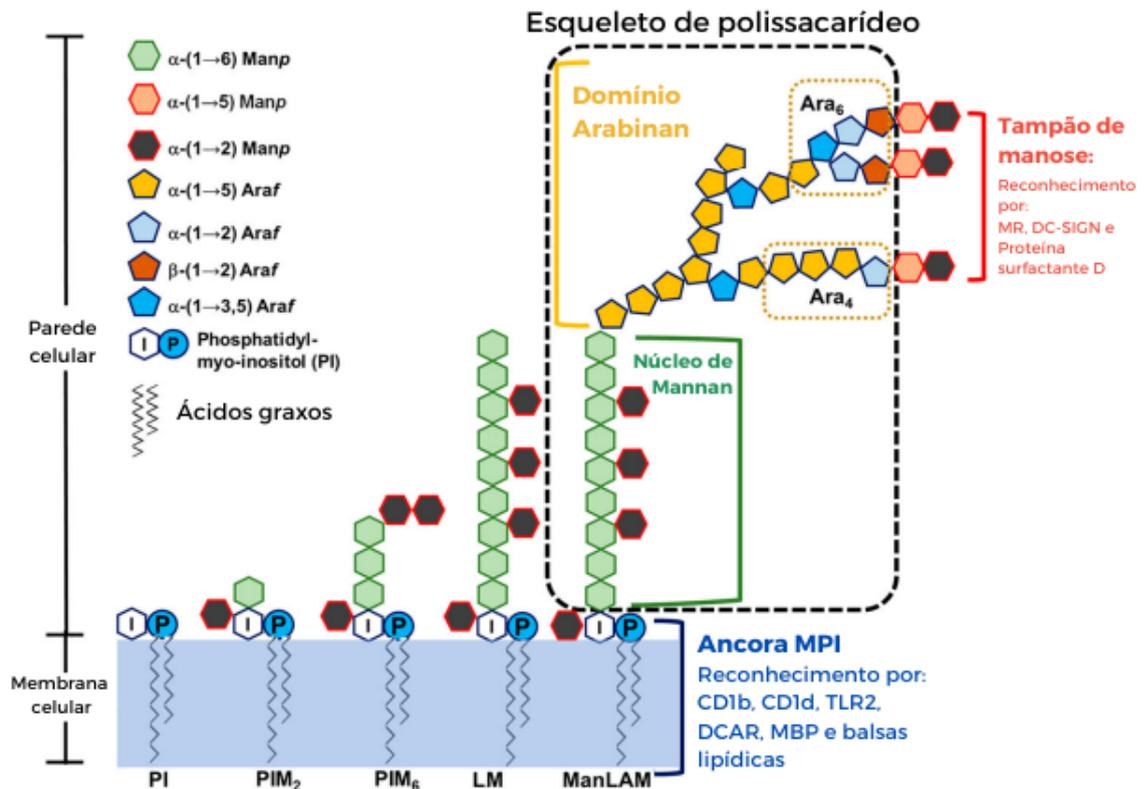
4.2.1 O MANLAM

Para dar início ao seu processo de patogênese intracelular, o *Mtb* precisará ser reconhecido por PRRs de forma a ser fagocitado ou com a finalidade de utilizar mais um meio de escape imunológico, como citado anteriormente. O DC-SIGN, por ser alvo do patógeno dessas duas formas, se torna um receptor ideal para o começo de tudo. Por ser um receptor específico de reconhecimento de manose, a porção bacteriana a ser reconhecida será formada de um constituinte da parede celular, e também importante fator de virulência, envolvido por moléculas de manose em sua porção terminal, conhecido como ManLAM. O lipoarabinomannan manosilado, ou ManLam, é um fator de virulência presente na parede de micobactérias de crescimento lento como *M. tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*. O ManLAM é composto por três estruturas essenciais: A âncora manosil-fosfatidil-mioinositol (MPI) aderida à membrana celular, o esqueleto de polissacarídeo formado de um núcleo de mannan e um domínio de arabinan, e o tampão manosilado formado por aproximadamente sete moléculas de manose (**Figura 6**) (SINGH *et al.*, 2018; TURNER; TORRELLES, 2018; ZHOU *et al.*, 2019;).

O reconhecimento do ManLAM em células DC-SIGN⁺, além de acarretar na fagocitose do bacilo, também levará ao aumento da via imunogenética estimulada pelo receptor, o que será discutido posteriormente. Quando fagocitado, o ManLAM ainda atuará como propagador do escape imunológico à medida que se libera da bactéria para inibir a maturação fagossômica, além de também interromper a sinalização celular e bloquear a formação do fagolisossoma através do bloqueio do aumento de Ca⁺⁺ citosólico, dessa forma impedindo a fusão das duas organelas. O ManLAM também atuará de forma similar em diferentes tipos celulares, em neutrófilos, por exemplo, sabe-se que esse consegue se ligar a balsas lipídicas enriquecidas com lactosilceramida para conseguir adentrar no ambiente celular (SINGH *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2019). Ademais, o DC-SIGN não será o único receptor ativado pelo ManLAM, o Receptor de Manose (MR) e a proteína D surfactante podem reconhecer sua fração manosilada, mas outras partes do fator de virulência como a âncora MPI pode ser reconhecida pelo CD1, TLR2, pelo receptor

de células dendríticas DCAR, entre outros (ZHOU *et al.*, 2019).

Figura 6. Estrutura do ManLAM



A imagem apresenta a estrutura do lipoarabinomannano manosilado, incluindo sua ordem de biossíntese na membrana celular, iniciando do PI (à esquerda) ao próprio ManLAM. **Fonte:** Adaptado de Zhou *et al* (2019).

4.2.2 Resposta Imunogenética de Interação ao DC-SIGN

Ao ser ativado pelo ManLAM em células dendríticas, o DC-SIGN, irá ativar a cascata do fator de transcrição NF-κB pela ativação da quinase RAF1. Em específico, a ativação desta via pelo receptor irá induzir a síntese das citocinas IL-8 e IL-10 (GEIJTENBEEK; GRINGHUIS, 2009). Em ensaios *in vitro* foi demonstrado que, de maneira geral, a ativação do receptor desencadearia supressão da resposta adaptativa TH1, que seria direcionada ao combate de patógenos intracelulares.

Wu *et al*, em 2011, relata que o estímulo pelo ManLAM, além de aumentar a

expressão de IL-10, alterava marcadores de superfície celular responsáveis por mediar a resposta linfocitária, como o IL-12, que se encontrava com expressão atenuada. Wu também demonstrou que células dendríticas ativadas pelo ManLAM perdiam sua capacidade de induzir a diferenciação de células T *naive* para células TH1. Além disso, a inibição da produção de certas citocinas ocasionaram o bloqueio da maturação de células dendríticas, prejudicando a apresentação de antígenos. Dessa forma, o ManLAM conseguiria reduzir a resposta TH1 afetando a apresentação de antígenos e a produção de citocinas co-estimuladoras e pró inflamatórias como o IFN- γ , importante atuante no estímulo do killing bacteriano e reprodução de macrófagos (MAYER-BARBER; SHER, 2015).

Estudos mais recentes também demonstraram que o bloqueio da ligação do ManLAM com CLR_s reverteria a supressão da maturação dendrítica e estimularia a ativação de células T não ativadas (ZHOU *et al*, 2019).

4.2.3 O papel duplo da ativação da anti-inflamação

A IL-10 é uma interleucina anti-inflamatória já descrita por estar presente em ensaios *in vivo* e *in vitro* após ativação do DC-SIGN pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os efeitos causados pela sua ativação em tal patologia podem ser marcados tanto como auxiliares da reprodução bacteriana, ou como protetivos contra a piora da fisiopatologia causada (LUGO-VILLARINO *et al*, 2018.)

Sabe-se que durante a formação da tuberculose ativa, granulomas são criados para a contenção da infecção, e se não contida, podem evoluir para granulomas de necrose caseosa, gerando perda do tecido pulmonar em grande escala (MIRANDA *et al.*, 2011). As células constituintes de granulomas são parte do sistema imune inato e adaptativo e serão recrutadas através de marcadores pró-inflamatórios como o IFN- γ e IL-12, a partir do momento que a IL-10 inativa a produção dessas, ocorrerá diminuição da inflamação ativa, e desta forma, tal citocina poderia estar contribuindo para um menor comprometimento fisiopatológico daquele acometido (MIRANDA *et al.*, 2011; LUGO-VILLARINO *et al.*, 2018; SIA; RENGARANJAN, 2019)

Ainda assim, diminuir a resposta inflamatória significaria vantagem para o patógeno, especialmente considerando o seu papel de evasão intracelular e a diminuição da diferenciação do perfil linfocitário TH1. Assim, para avaliar o

verdadeiro efeito causado pela ausência da IL-10, seriam necessárias mais pesquisas avaliando sua expressão na tuberculose e principalmente o seu efeito no ambiente inflamatório do granuloma pulmonar (LUGO-VILLARINO *et al.*, 2018.)

4.3 A INTERAÇÃO DC-SIGN E SARS-CoV-2

Quando discutido sobre a relação do receptor DC-SIGN ao novo vírus causador da Covid-19, estudos primordialmente conflitaram ao denominar qual seria sua função exercida, mas concordaram ao trazer um papel em comum: a infecção facilitada pelo contato célula a célula, chamada de transinfecção.

As pesquisas produzidas na fase inicial da pandemia relatam um papel direto do receptor como porta de entrada viral. Em sua pesquisa publicada em maio de 2020, Chiodo *et al.* aponta a interação do vírus com o DC-SIGN pelo repertório heterogêneo de glicanos manosilados apresentados na proteína S viral. Concordando com esses achados, Amraei *et al.* (2020) sugere o DC-SIGN como receptor de entrada que media a transinfecção para células endoteliais. Os autores relatam descobertas como a interação do domínio S-RBD do vírus com o receptor, além da inibição da entrada celular após a inibição do DC-SIGN, e um aumento da entrada viral após a expressão ectópica desse em células embrionárias de rim, HEK-293. Complementando os dados descritos, em julho de 2020, uma publicação por Gao *et al.* sugere que o receptor realiza ligação à proteína S do vírus através do uso de oligomanose e N-glicanos como ligantes. Gao também relata que a entrada do vírus na célula através dos CLRS seria uma possível resposta para a disseminação do SARS-Cov-2 em tecidos privados de seu receptor alvo, o ACE-2 (GAO *et al.*, 2020). Ensaios por Lu *et al.* (2021) sugeriram que os epitopos virais que interagem com o DC-SIGN seriam, na verdade, de domínios não-RBD, mas que desencadeariam resposta inflamatória através da ativação desse receptor e outros receptores mielóides como L-Selectina, outro CLR (LEMP *et al.*, 2021).

Em seu estudo de 2021, Thepaut *et al.* descreveu o papel do DC-SIGN em promover a transinfecção viral, isto é, a transferência do vírus de células DC-SIGN⁺ para suas células alvo, onde darão continuidade ao ciclo viral. Segundo os autores, o mecanismo por trás da transinfecção ainda há de ser explicado, mais estudos seriam necessários para determinar se o processo ocorreria pela aderência e estabilização dos vírus na parede celular de células DC-SIGN⁺ até o contato com

suas células alvo, ou se existiriam compartimentos no citoplasma derivados da internalização viral, assim como acontece no modelo de transinfecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV) mediada pelo DC-SIGN (MORENO; MUNOZ-FERNANDEZ, 2019). O estudo também mostrou a partir do cultivo celular de células MDDC e M2MDM que o DC-SIGN não funcionava como receptor de entrada alternativo para o SARS-Cov-2, contradizendo com os achados anteriormente citados por Chiodo *et al.* e Amraei *et al.*

Por fim, foi relatada por uma pesquisa através de estudos termodinâmicos e cinéticos que existe uma afinidade biologicamente relevante entre a subunidade S1 viral e o DC-SIGN, porém, havia uma atração maior entre as moléculas virais e outro CLR homólogo ao DC-SIGN, o L-SIGN, que por sua vez está mais expresso em células endoteliais e epiteliais, possuindo, assim, respostas fisiológicas diferentes. Simpson então indica uma probabilidade maior do L-SIGN estar relacionado como um receptor de entrada ou de ancoragem, adicionando ao fato deste se dimerizar ao ACE-2, trazendo, assim, uma maior associação do DC-SIGN como atuante na transinfecção (SIMPSON *et al.*, 2023).

4.3.2 Aspectos Da Interação DC-SIGN e SARS-Cov-2

Apesar de trazerem meios diferentes sobre a maneira do patógeno interagir com o receptor, os pesquisadores citados anteriormente concordam em falar sobre a conexão entre a subunidade S1 do vírus com o DC-SIGN. Seja pela possível entrada direta ou por usá-lo como receptor de ancoragem, é inegável o papel que o DC-SIGN desempenharia na infecção pelo SARS-Cov-2 à medida que os dois mecanismos citados irão auxiliar em sua transinfecção.

Segundo Rappocciolo, Sluis-Cremer e Rinaldo (2019), transinfecção é o termo utilizado para a transferência de patógenos de célula para célula, enquanto infecções cis é utilizado para descrever o mecanismo de infecção convencional. O papel do DC-SIGN como mediador de transinfecções não é algo novo descrito pelo meio científico, de fato, sua primeira caracterização foi relatada pela descoberta do mesmo mecanismo exercido no receptor pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). É conhecido que durante a infecção pelo HIV-1, uma vez reconhecido pelo DC-SIGN, o vírus é transferido para cápsulas internalizadas na célula que o fagocitou, e ao seguir caminho para linfonodos, é transinfectado para linfócitos

TCD4+ (células alvo do HIV), onde iniciará seu ciclo viral (MARTIN-MORENO; MUNOZ-FERNANDEZ, 2019). Ainda não existem comprovações sobre a entrada do SARS-Cov-2 em células através do DC-SIGN, dessa forma, mecanismos de transinfecção similares ao HIV ainda precisam ser avaliados.

De todo modo, a afinidade citada anteriormente da subunidade S1 com o receptor poderia ser o suficiente para apresentar o vírus pelo ambiente pulmonar: pela conformação tetramérica do receptor junto a afinidade de ligação de glicanos de manose virais, o DC-SIGN conseguiria manter conexão com epítomos do vírus abundantemente por toda a superfície celular, ademais, por ser expresso em células apresentadoras de antígenos (APCs), poderia ser teorizado um papel de propagador da contaminação para a migração exercida pelas APCs á campos de infecção e campos de apresentação linfocitária, de modo que estas participem na disseminação do vírus pelo pulmão da mesma forma que hipóteses parecidas já haviam sido relatadas para mecanismos de transinfecção entre o membro da família coronavírus, SARS-Cov e o DC-SIGN (MARZI *et al.*, 2004).

Alguns outros aspectos de importante destaque sobre a interação SARS-Cov-2 e DC-SIGN seriam a avaliação das respostas induzidas por sua ativação. A principal citocina produzida mediante resposta do DC-SIGN, IL-10, se mostra presente na patologia em altos níveis e é relacionada ao aumento da severidade da doença. O aumento da sua expressão também estaria sendo mais relacionado por pesquisadores a uma ampliação do perfil inflamatório do que anti-inflamatório, de forma que seu bloqueio há de ser até considerado como possível intervenção terapêutica em casos graves (HAN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2021). Todavia, é imprescindível lembrar que a IL-10 não é produzida apenas pela indução de células DC-SIGN⁺, assim, para a avaliação completa da correlação de sua expressão com o receptor, seriam necessárias pesquisas de expressão gênica avaliando o panorama completo de sua via de ativação.

Ademais, a expressão direta do receptor também foi correlacionada com a severidade da doença por Cai *et al.* em 2021, mostrando, assim, seu potencial no agravamento da patologia seja pela sua participação na transinfecção ou no padrão imunológico induzido pela sua resposta.

4.4 A coinfeção Tuberculose X COVID-19

Por se tratar de duas doenças de acometimento pulmonar, a fisiopatologia causada tanto pela tuberculose quanto pela Covid-19 é similar mas de certa forma diferente. Pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 normalmente reportam sentirem febre, tosse, falta de ar e perda do olfato (LAWATI *et al.*, 2021). De modo parecido porém característico, acometidos pela tuberculose pulmonar relatam tosse prolongada, perda de peso e sudorese (BRASIL, 2019). É acordado que o efeito causado pela junção das duas patologias levará a um comprometimento principalmente pulmonar mas também, de forma muito relevante, sistêmico. Em uma revisão sistemática de relatos de caso em 2022, Mollalign, Chala e Beyene trazem que os sintomas mais comumente reportados em casos de coinfeção TB e Covid-19 foram febre, tosse, hipotensão, alterações na contagem sanguínea, incluindo linfopenia, e em enzimas hepáticas. Além disso, o percentual de mortalidade reportada para os co-infectados foi de 22,4%, maior do que a mortalidade para as doenças individualmente.

Correlacionando os achados clínicos descritos ao que já é observado na medicina clínica, sabe-se que o aumento de enzimas hepáticas se relaciona a atividade imunológica exacerbada e inflamação sistêmica (JACEK *et al.*, 2020), já a diminuição no nível de hemoglobina indicaria piora em casos de pneumonia (MAJA *et al.*, 2021). As características clínicas apresentadas junto a índices de mortalidade aumentados sugerem que a junção das duas patologias ocasionaria uma piora no quadro daquele acometido.

Se tratando dos fatores moleculares relacionados à coinfeção dessas duas patologias, não muito foi idealizado de forma experimental. Mesmo com o grande número de pesquisas realizadas na área, é importante sempre destacar o incentivo à pesquisa principalmente ao compreender que o entendimento dos mecanismos e das respostas fisiológicas por trás da coinfeção abriria o olhar científico para respostas terapêuticas relacionadas a diminuição do fardo carregado pelo acometido das duas doenças.

4.4.1 A Problemática Subclínica da Coinfecção TB + COVID-19

Quando falado sobre incidência da coinfecção, é necessário que o cenário seja avaliado no contexto de uma pandemia e na situação de hospitais públicos e privados da época, assim se fazendo importante levantar a discussão, considerando os aspectos clínicos já descritos, que se tornaria aumentada a possibilidade do subdiagnóstico de uma possível coinfecção TB e Covid-19. Apesar de serem similares, os sintomas apresentados na tuberculose são mais característicos e facilmente comprovados por resultados radiográficos se a manifestação da doença for ativa. Visto isso, em um estado pandêmico onde o sistema de saúde estaria sobrecarregado e metodologias de triagem com o intuito de apressar o diagnóstico do paciente estariam sendo utilizadas, a coinfecção TB e Covid-19 poderia ser facilmente sub-diagnosticada. Na mesma revisão citada no tópico anterior, Mallaligan mostrou que apenas 22% dos pacientes dos estudos apresentavam sintomatologia para a TB, enquanto 40.7% apresentavam para COVID-19. Tais dados podem explicar um pouco sobre a relação da sobreposição de sintomas e a diminuição da notificação de casos de tuberculose, assim demonstrados em estudos epidemiológicos como o de Bastian *et al.* em 2023 que relatou redução no recebimento de amostras para o diagnóstico e, conseqüentemente, no próprio diagnóstico de tuberculose durante as últimas três ondas da pandemia em um hospital de Madrid.

4.5 O DC-SIGN e sua ativação na coinfecção Tuberculose X COVID-19

Apesar de não descrito claramente na literatura o efeito molecular causado pela infecção conjunta da tuberculose e COVID-19, é de se hipotetizar que o DC-SIGN possua um grande papel na regulação imunológica e como coadjuvante da propagação patogênica. Durante a discussão foi trazido à tona o papel realizado pelo receptor em cada doença, sendo possível notar que em ambas, o DC-SIGN acaba por exercer papel favorecedor na propagação patogênica.

Na tuberculose, a ativação pelo fator de virulência bacteriano ManLAM induz a liberação de interleucina-10, assim diminuindo as respostas pró-inflamatórias, inibindo a maturação dendrítica e a resposta de ativação por linfócitos TH1, assim, comprometendo a apresentação de antígenos e o efeito supressor que seria

causado por essa. Na COVID-19, o fato do vírus conseguir se ligar ao DC-SIGN permitiria ao receptor ser facilitador de transinfecção de modo diferente ao que acontece com o DC-SIGN e o HIV.

Em um hipotético ambiente pulmonar onde as duas infecções estivessem acontecendo simultaneamente, o DC-SIGN estaria atuando ao mesmo tempo promovendo o desbalanço imunológico e o aumento da propagação viral. Porém, pelo conteúdo já citado no trabalho, levanta-se o questionamento se a resposta causada pelo *SARS-Cov-2* seria exacerbada o suficiente para mudar o padrão anti-inflamatório exercido pelo *Mtb*. Sendo seu crescimento no ambiente pulmonar muito mais acelerado, o causador da COVID-19 estaria o tempo todo estimulando respostas de perfil danoso ao ambiente intracelular e até causando o aumento agravado de citocinas sistematicamente. Podendo responder tal indagação, Lovon-Flores *et al.* encontrou, através de uma revisão de casos clínicos encontrados na literatura que pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa apresentavam uma diminuição da resposta imune caracterizada por baixo IFN-gama. Dessa forma, não só é importante estudar as respostas causadas por eles na coinfeção de forma individual para cada patógeno, como também o que estariam a fazer juntos.

Ao mesmo tempo, nessa simulação, se torna importante também o questionamento sobre a oferta do receptor no ambiente pulmonar. A grande disponibilidade dos receptores trazida pelo recrutamento inflamatório de macrófagos e células dendríticas no começo da infecção pode acabar por ser sobrecarregada por *SARS-Cov-2* circulantes. Nesse cenário, apesar de não estar sendo o principal ligante do receptor, o *Mtb* também poderia se favorecer pelo constante fluxo de suas células alvo, sendo reconhecido pelos principais TLRs, gerando também o questionamento se isso aumentaria a resposta pró-inflamatória geral, sem o contrabalanço da IL-10, ainda que se tenha o conhecimento de que em pacientes com COVID-19 haja aumento desta interleucina e que este seria relacionado a um aumento inflamatório. O impacto causado pela disputa entre os patógenos pelo reconhecimento do DC-SIGN é ambíguo e precisa ser comprovado através de estudos moleculares.

Mediante ao exposto, a compreensão do papel do DC-SIGN na coinfeção TB + COVID-19 poderá ser estudada experimentalmente ponderando três pontos: 1. O padrão de reconhecimento exercido pelas células DC-SIGN⁺ 2. O impacto

imunológico causado pela infecção ativa dos dois patógenos. 3. O estudo da IL-10 durante a coinfeção e qual impacto essa estaria trazendo no ambiente pulmonar.

5 CONCLUSÃO

O receptor de lectina do tipo C, DC-SIGN, já foi associado como auxiliador da disseminação de doenças desde o seu descobrimento, dessa forma, não seria uma surpresa a sua associação com as duas principais doenças respiratórias infecciosas afetantes a população mundial no último quadriênio, a tuberculose e a COVID-19. Na primeira o receptor demonstrou fazer parte do esquema de escape imunológico da bactéria, de forma a estimular a síntese da citocina anti-inflamatória, IL-10. Na segunda patologia citada, ao conseguir se ligar com epitopos glicosilados do SARS-Cov-2, consegue promover a transinfecção do vírus para suas células alvo. O papel do CD209 na coinfeção TB + COVID-19 ainda não é bem compreendido, portanto, é crucial que sejam realizadas mais pesquisas para elucidar os mecanismos envolvidos na ação do receptor, à medida que sua ativação pode representar grande piora na evolução do quadro patológico. O estímulo a pesquisas na área pode significar um avanço na identificação de novas estratégias terapêuticas e no combate a tais doenças infecciosas.

REFERÊNCIAS

ALDERWICK, Luke J. et al. The mycobacterial cell wall—peptidoglycan and arabinogalactan. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 5, n. 8, p. a021113, 2015.

AMRAEI, Razie et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2. *ACS Central Science*, v. 7, n. 7, p. 1156-1165, 2021.

ANDERSEN, Kristian G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.

BAJ, Jacek et al. COVID-19: specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: the current state of knowledge. *Journal of clinical medicine*, v. 9, n. 6, p. 1753, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Tuberculose, Brasília, Número Especial, Mar/2021.

BHAT, Khalid Hussain; MUKHOPADHYAY, Sangita. Macrophage takeover and the host–bacilli interplay during tuberculosis. *Future microbiology*, v. 10, n. 5, p. 853-872, 2015.

BUSZKO, Maja et al. Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. *Nature immunology*, v. 22, n. 4, p. 404-411, 2021.

BANULS, Anne-Laure et al. Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. *Journal of medical microbiology*, v. 64, n. 11, p. 1261-1269, 2015.

BOECHAT, José Laerte et al. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology—current perspectives. *Pulmonology*, v. 27, n. 5, p. 423-437, 2021.

CASCELLA, Marco et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet], 2022.

CHURCHYARD, Gavin et al. What we know about tuberculosis transmission: an overview. *The Journal of infectious diseases*, v. 216, n. suppl_6, p. S629-S635, 2017.

CAI, Guoshuai et al. SARS-CoV-2 impairs dendritic cells and regulates DC-SIGN gene expression in tissues. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 17, p. 9228, 2021.

DEN DUNNEN, Jeroen; GRINGHUIS, Sonja I.; GEIJTENBEEK, Teunis BH. Dusting the sugar fingerprint: C-type lectin signaling in adaptive immunity. *Immunology letters*, v. 128, n. 1, p. 12-16, 2010.

DAVIES, Nicholas G. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science*, v. 372, n. 6538, p. eabg3055, 2021.

FLORES-LOVON, Kevin et al. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Frontiers in immunology*, v. 13, 2022.

GARCIA-VALLEJO, Juan J.; VAN KOOYK, Yvette. The physiological role of DC-SIGN: a tale of mice and men. *Trends in immunology*, v. 34, n. 10, p. 482-486, 2013.

GAO, Chao et al. SARS-CoV-2 spike protein interacts with multiple innate immune receptors. *BioRxiv*, 2020.

GUSEV, Evgenii et al. SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 3, p. 1716, 2022.

GEIJTENBEEK, Teunis BH; GRINGHUIS, Sonja I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nature Reviews Immunology*, v. 9, n. 7, p. 465-479, 2009.

JACKSON, Cody B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

KIRMAN, Joanna R.; HENAO-TAMAYO, Marcela I.; AGGER, Else Marie. The memory immune response to tuberculosis. *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*, p. 95-115, 2017.

KOTLYAR, Alexander M. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 224, n. 1, p. 35-53. e3, 2021.

KLOMPAS, Michael; BAKER, Meghan A.; RHEE, Chanu. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *Jama*, v. 324, n. 5, p. 441-442, 2020.

LI, Kai; UNDERHILL, David M. C-type lectin receptors in phagocytosis. *C-Type Lectins in Immune Homeostasis*, p. 1-18, 2020.

LEMPP, Florian A. et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature*, v. 598, n. 7880, p. 342-347, 2021.

LU, Qiao et al. SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and Tweety family member 2. *Immunity*, v. 54, n. 6, p. 1304-1319. e9, 2021.

LOWERY, Shea A.; SARIOL, Alan; PERLMAN, Stanley. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host & Microbe*, v. 29, n. 7, p. 1052-1062, 2021.

LUGO-VILLARINO, Geanncarlo et al. The C-type lectin receptor DC-SIGN has an anti-inflammatory role in human M (IL-4) macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 1123, 2018.

AL LAWATI, Redha et al. COVID-19 and pulmonary mycobacterium tuberculosis coinfection. *Oman Medical Journal*, v. 36, n. 5, p. e298, 2021.

MARTÍN-MORENO, Alba; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M^a Angeles. Dendritic cells, the double agent in the war against HIV-1. *Frontiers in immunology*, v. 10, p. 2485, 2019.

MARZI, Andrea et al. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of virology*, v. 78, n. 21, p. 12090-12095, 2004.

MAYER-BARBER, Katrin D.; SHER, Alan. Cytokine and lipid mediator networks in tuberculosis. *Immunological reviews*, v. 264, n. 1, p. 264-275, 2015.

MOLLALIGN, Hilina; CHALA, Dawit; BEYENE, Dereje. Clinical Features and Treatment Outcome of Coronavirus and Tuberculosis Co-Infected Patients: A

Systematic Review of Case Reports. *Infection and Drug Resistance*, p. 4037-4046, 2022.

PAI, Madhukar et al. *Tuberculosis*. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16076 (2016).

VAN DOREMALEN, Neeltje et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020.

QUAN, D. Yu et al. Autonomous tetramerization domains in the glycan-binding receptors DC-SIGN and DC-SIGNR. *Journal of molecular biology*, v. 387, n. 5, p. 1075-1080, 2009.

RAPPOCCIOLO, Giovanna; SLUIS-CREMER, Nicolas; RINALDO, Charles R. Efficient HIV-1 trans infection of CD4+ T cells occurs in the presence of antiretroviral therapy. In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press, 2019. p. ofz253.

SHAH, Taif et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection. *Frontiers in immunology*, v. 13, 2022.

SILVA MIRANDA, Mayra et al. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria?. *Journal of Immunology Research*, v. 2012, 2012.

SIA, Jonathan Kevin; RENGARAJAN, Jyothi. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Microbiology spectrum*, v. 7, n. 4, p. 7.4. 6, 2019.

SINGH, Parul et al. Cell envelope lipids in the pathophysiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *Future microbiology*, v. 13, n. 06, p. 689-710, 2018.

SIMPSON, Joshua D. et al. Single-Molecule Analysis of SARS-CoV-2 Binding to C-Type Lectin Receptors. *Nano Letters*, v. 23, n. 4, p. 1496-1504, 2023.

SHARMA, Anshika; AHMAD FAROUK, Isra; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, v. 13, n. 2, p. 202, 2021.

TAKEUCHI, Osamu; AKIRA, Shizuo. Pattern recognition receptors and inflammation.

Cell, v. 140, n. 6, p. 805-820, 2010.

TURNER, Joanne; TORRELLES, Jordi B. Mannose-capped lipoarabinomannan in Mycobacterium tuberculosis pathogenesis. Pathogens and disease, v. 76, n. 4, p. fty026, 2018.

TAILLEUX, Ludovic et al. DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis. PLoS medicine, v. 2, n. 12, p. e381, 2005.

TB/COVID-19 GLOBAL STUDY GROUP et al. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. European Respiratory Journal, v. 59, n. 3, 2022.

VILCHÈZE, Catherine; KREMER, Laurent. Acid-fast positive and acid-fast negative Mycobacterium tuberculosis: the Koch paradox. Microbiology spectrum, v. 5, n. 2, p. 5.2. 15, 2017.

VAN KOOYK, Yvette; GEIJTENBEEK, Teunis BH. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. Nature Reviews Immunology, v. 3, n. 9, p. 697-709, 2003.

WU, Tingting et al. Interaction between mannosylated lipoarabinomannan and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin influences dendritic cells maturation and T cell immunity. Cellular immunology, v. 272, n. 1, p. 94-101, 2011.

YANG, Haitao; RAO, Zihe. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. Nature Reviews Microbiology, v. 19, n. 11, p. 685-700, 2021.

ZHANG, Feng; REN, Shuangyi; ZUO, Yunfei. DC-SIGN, DC-SIGNR and LSECtin: C-type lectins for infection. International reviews of immunology, v. 33, n. 1, p. 54-66, 2014.

ZHOU, Tong et al. DC-SIGN and immunoregulation. Cell Mol Immunol, v. 3, n. 4, p. 279-283, 2006.

ZHOU, Kai-Liang et al. Mycobacterial mannose-capped lipoarabinomannan: a modulator bridging innate and adaptive immunity. Emerging Microbes & Infections, v.

8, n. 1, p. 1168-1177, 2019.

ZHAI, Weijie et al. The immune escape mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*.
International journal of molecular sciences, v. 20, n. 2, p. 340, 2019.