

### **Interacción de Helja, una lectina de girasol de afinidad a manosa, con el virus SARS-CoV-2.**

Radicioni M(1,5); Del Río M(1); Figari A(2); Cimmino C(2); Silva A(2); Uez O(2); Mariño KV(3,5); D'Alessio C(4,5); Cagnoni AJ(3,5)\*; Lerman A(2)\*; Regente M(1,5)\*

(1) Instituto de Investigaciones Biológicas (IIB), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata; (2) Instituto Nacional de Epidemiología (INE) "Dr. Juan H. Jara", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán". Mar del Plata; (3) Laboratorio de Glicómica Funcional y Molecular, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME); (4) iB3 - Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires; (5) CONICET. \*Igual contribución  
*Contacto: melisaradicioni@mdp.edu.ar*

El virus SARS-CoV-2 continúa evolucionando y generando miles de contagios en todo el mundo. Las variantes Alpha, Beta, Delta y Omicron de este virus fueron responsables de las nuevas olas de casos de COVID-19. Los sub-linajes de Omicron como BA.2.86 y JN.1 tienen más de 100 mutaciones comparado con el virus salvaje y poseen mecanismos de evasión del sistema inmunológico. BA.2.86 es resistente a algunos anticuerpos monoclonales dirigidos a epítopes en el dominio de unión al receptor (RBD) y tiene mayor afinidad al receptor de enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Para controlar la evolución de COVID-19 es necesario contar con nuevas terapias antivirales. Los fitomedicamentos representan una alternativa ventajosa frente a los fármacos sintéticos ya que, en virtud de su modo de acción complejo, disminuyen la probabilidad de generar resistencia por parte de los agentes patógenos. Entre las moléculas bioactivas de origen vegetal se destacan las lectinas, proteínas con capacidad de unión a carbohidratos y glicoconjugados. Esta propiedad está asociada a múltiples aplicaciones, tales como actividad antimicrobiana y antiviral, entre otras. En nuestro laboratorio se aisló una lectina de girasol de unión a manosa, Helja, que ha mostrado propiedades bioactivas frente a diferentes patógenos. El objetivo de este trabajo fue analizar la interacción de Helja con virus SARS-CoV-2 inactivado con betapropionolactona y con RBD expresado en dos plataformas con diferentes patrones de glicosilación, cultivo celular HEK y levaduras. Se evaluó entonces la capacidad de la lectina para inhibir la unión del virus inactivado a las células huésped epiteliales bucales (BEC) y se realizaron ensayos biofísicos de interacción en fase sólida y calorimetría de titulación isotérmica (ITC). Mediante ensayos en fase sólida, se observó que Helja biotinilada fue capaz de unirse a los RBDs, mostrando mayor afinidad por el dominio expresado en levaduras que en la línea celular HEK. Mediante ITC se logró determinar la afinidad que caracteriza esta interacción encontrándose valores de constante de disociación ( $K_d$ ) de 1,0  $\mu\text{M}$  y 9,2  $\mu\text{M}$  para los RBD expresados en levadura y HEK, respectivamente. Estos valores

indican que la afinidad de Helja por las partículas virales resultó ser entre 100 y 1000 veces mayor que la afinidad entre la lectina y D-manosa ( $K_d = 997 \pm 30\mu\text{M}$ ). Por otra parte, se utilizaron virus inactivados enteros marcados con FITC que se siguieron por microscopía confocal de fluorescencia para evaluar el efecto de la lectina sobre la unión del virus a las BEC. Así, cuando las partículas de SARS-CoV-2 marcadas se preincubaron con Helja, se visualizó una disminución en las señales fluorescentes presentes en las BEC al comparar con los controles, indicando que la lectina podría interferir en la interacción del virus con las células hospedadoras de epitelio bucal. Los resultados sugieren la interacción de la lectina con el virus SARS-CoV-2, proyectando futuros análisis que podrían posicionar a Helja como un posible fármaco antiviral de origen vegetal.