

**CARACTERÍSTICAS IMUNOQUÍMICAS E ESTRUTURAIS
DE IGF-1 CORRELACIONADAS A INFECÇÃO PELO SARS-
COV-2**

*IMMUNOCHEMICAL AND STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF
IGF-1 CORRELATED WITH SARS-COV-2 INFECTION*

*CARACTERÍSTICAS INMUNOQUÍMICAS Y ESTRUCTURALES DE IGF-
1 CORRELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2*

Luis Guilherme Espinosa e Souza

Graduando em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU). E-mail: luissouzaespinosa@gmail.com | [Orcid.org/0009-0003-5803-8714](https://orcid.org/0009-0003-5803-8714)

Luciana Karen Calábria

Docente do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). E-mail: lkalabria@ufu.br | [Orcid.org/0000-0002-0500-0232](https://orcid.org/0000-0002-0500-0232)

ABSTRACT

Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) is a protein involved in cell growth and division, playing a crucial role in maintaining various tissues and regulating metabolism. It is primarily produced in the liver as a precursor. Given the significance of its physiological characteristics, this study aimed to elucidate the key molecular features of IGF-1, investigate its immunochemical aspects, and explore its association with the immune system during COVID-19 infection, with a focus on understanding the signaling pathways involved. Based on genetic and biochemical characteristics identified *in silico* through computational biology tools and a specialized literature review, and correlated with physiological aspects in the context of COVID-19, this study highlighted the differential expression of IGF-1 in organs, tissues, and cells, as well as critical regions within its structure that reveal post-translational modifications with implications for regulation and potential protein disorder. These findings offer new perspectives on its conformation and how it may affect interactions with transcription factors. Furthermore, this study underscores the importance of fundamental research data obtained through computational biology, which provides a foundation for future studies with practical applications in the fields of Biological and Medical Sciences.

KEYWORDS: Growth Factors. Bioinformatics. COVID-19.

RESUMO

*O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) é uma proteína que está envolvida no crescimento e divisão celular, desempenhando a manutenção de inúmeros tecidos e na regulação do metabolismo, sendo principalmente produzida pelo fígado através de seu precursor, o hormônio do crescimento. Diante da importância de suas características fisiológicas, a ênfase deste estudo foi levantar as principais características moleculares do IGF-1 e investigar seus aspectos imunoquímicos e sua associação com o sistema imunológico mediante a infecção por SARS-CoV-2, buscando compreender suas vias de sinalização envolvidas. Diante das características genéticas e bioquímicas levantadas *in silico*, por meio de ferramentas de biologia computacional e revisão da literatura especializada, e correlacionadas com aspectos fisiológicos e em condição da COVID-19, foi possível evidenciar sua expressão diferencial em órgãos, tecidos e células, bem como regiões importantes da sua estrutura que revelam modificações pós-traducionais com reflexo em regulação e de possível desordem proteica. Essas mudanças podem impactar na regulação da proteína, podendo levar à perda da sua função ou assumindo características anômalas. No entanto, reforça-se a importância dos dados de pesquisa básica levantados a partir da biologia computacional e que servirão de subsídio para estudos futuros mais aplicados às áreas das Ciências Biológicas e Médicas.*

Palavras-chave: Fatores de crescimento. Bioinformática. COVID-19

RESUMEN

El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) es una proteína que interviene en el crecimiento y división celular, manteniendo numerosos tejidos y regulando el metabolismo, siendo producida principalmente por el hígado a través de su precursora, la hormona del crecimiento. Dada la importancia de sus características fisiológicas, el énfasis de este estudio fue identificar las principales características moleculares del IGF-1 e investigar sus aspectos inmunoquímicos y su asociación con el

sistema inmunológico durante la infección por COVID-19, buscando comprender las vías de señalización involucradas. Dadas las características genéticas y bioquímicas relevadas in silico, a través de herramientas de biología computacional y revisión de literatura especializada, y correlacionadas con aspectos y condiciones fisiológicas del COVID-19, fue posible resaltar su expresión diferencial en órganos, tejidos y células, así como regiones importantes de su estructura que revelan modificaciones postraduccionales reflejadas en la regulación y posible desorden proteico, planteando nuevas perspectivas sobre su conformación y cómo esto puede impactar la interacción con factores transcripcionales. Sin embargo, se refuerza la importancia de los datos de investigación básica recopilados desde la biología computacional y servirán de base para futuros estudios más aplicados a las áreas de las Ciencias Biológicas y Médicas.

Palabras claves: Factores de crecimiento. Bioinformática. COVID-19.

INTRODUÇÃO

O coronavírus que pode infectar seres humanos (estirpe B814) foi descrito pela primeira vez em 1965 por Tyrrel e Bynoe, sendo esse isolado de uma fonte humana e cultivado em laboratório. Desde então, surgiram inúmeras estirpes subsequentes desse vírus através de mutações e um aumento do fator de virulência. Em 2019, a população mundial enfrentou uma nova doença respiratória chamada síndrome respiratória aguda grave (SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome) e um novo coronavírus foi identificado como o agente etiológico da doença, o SARS-CoV-2, causador da doença respiratória grave chamada COVID-19 (KRONVALL e NORDENFELT, 2021). Além dos coronavírus altamente patogênicos, como o SARS-CoV, SARS-CoV-2 e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), temos quatro tipos de coronavírus humanos comuns (HCoVs) identificados até hoje, sendo eles nomeadamente HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, que contribuem com cerca de 15% a 30% dos resfriados comuns do trato respiratório superior, geralmente causando doenças leves em adultos (LIU et al., 2021).

O SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae, sendo um vírus icosaédrico envelopado, e os seus vírions têm diâmetro médio de 120 nm, possuindo genoma de RNA não segmentado e fita simples, codificando quatro proteínas principais: glicoproteína espicular, proteína do envelope, glicoproteína da membrana e proteína do nucleocapsídeo (WANG et al., 2020). O coronavírus utiliza a glicoproteína S para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (VIRALZONE, 2023), como ilustrado no KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (2023a).

As infecções respiratórias causadas pelo SARS-CoV-2 ocorrem quando o vírus se replica nas células do sistema respiratório superior e nas células epiteliais alveolares, apresentando a capacidade de infectar os alvéolos pulmonares, estruturas essenciais para a troca gasosa nos pulmões. O principal mecanismo de infecção nos alvéolos envolve a interação do vírus com a ACE2. Esta enzima serve como receptor de ancoragem para o vírus e está amplamente expressa nas células endoteliais dos alvéolos pulmonares (JACKSON et al., 2022).

Uma vez ligado ao receptor ACE2, o vírus pode entrar na célula através de dois mecanismos principais, sendo a endocitose ou fusão direta com a membrana celular (LIANG et al., 2021). Após a entrada, o vírus começa a replicar seu RNA e a produzir proteínas dentro da célula hospedeira, levando à geração de novas partículas virais que são liberadas, assim podendo infectar novas células (STROBELT et al., 2022).

O IGF-1 é uma proteína multifuncional que pertence à família dos fatores de crescimento semelhantes à insulina e atua a partir da interação com o seu respectivo receptor IGF-1R, bem como transmitindo sinais intracelulares através de duas vias principais de sinalização, a da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K/AKT) e a da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), especificamente a via da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) (JÓZEFIK et al., 2021).

A via PI3K/AKT regula um amplo espectro de processos celulares, incluindo a proliferação celular e apoptose. A sinalização de IGF-1/IGF-1R também promove a diferenciação e proliferação celular através da via Ras/MAPK (Rat sarcoma vírus/MAPK). Além disso, o IGF-1 tem a capacidade de se ligar a várias isoformas de receptores, incluindo os de insulina e híbridos. Uma vez ativado, desencadeia uma série

de eventos, como a autofosforilação das subunidades beta do IGF-1R, que por sua vez ativa várias vias de sinalização. Outros componentes cruciais na regulação da bioatividade do IGF-1 são as seis proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs). Estas proteínas não apenas formam complexos, mas também desempenham um papel na regulação da transcrição (JÓZEFIAK et al., 2021).

A produção de IGF-1 inicia-se com o hipotálamo produzindo o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), o qual estimula os somatotrofos na hipófise a liberar o hormônio do crescimento (GH), enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Quando o GH se une aos receptores localizados na superfície celular, ele desencadeia a produção e a liberação do IGF-1 pelo fígado e outros tecidos. Ao conectar-se aos seus respectivos receptores no tecido, o IGF-1 ativa a fosforilação de proteínas, resultando na estimulação da mitose e do crescimento celular (MARTINELLI JR et al., 2008).

O IGF-1 tem sido objeto de estudo devido à sua função na regulação da resposta imunológica e inflamatória em infecções virais, como a COVID-19, na qual suas concentrações podem afetar a severidade da enfermidade, encontrando-se correlacionadas à resposta inflamatória, ao comprometimento pulmonar e um prognóstico mais favorável, sugerindo um potencial efeito protetor desse fator no desenvolvimento da infecção (Basheer et al., 2022).

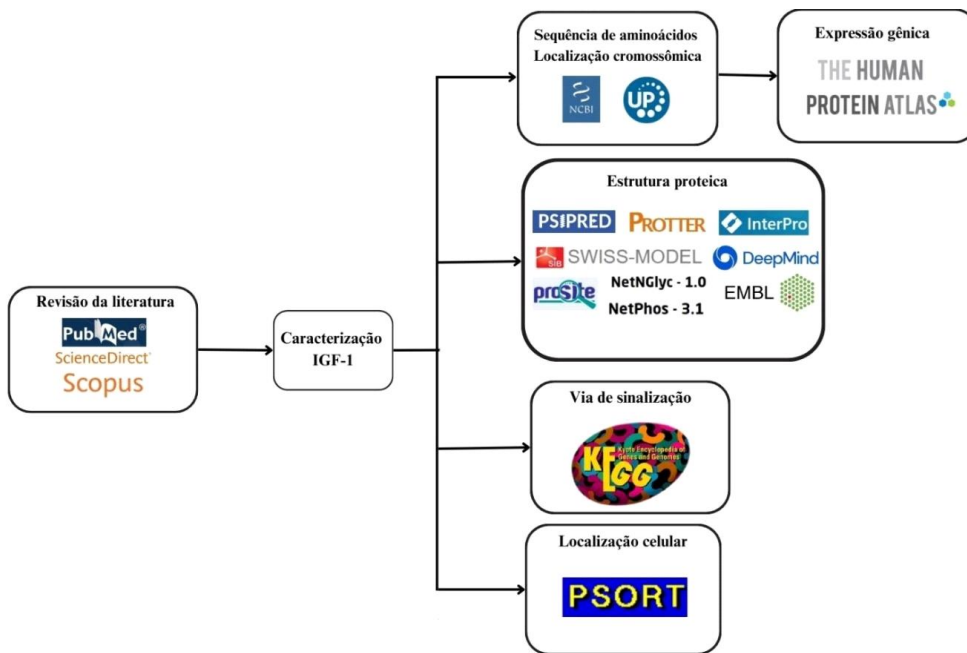
Diante dos achados científicos apresentados e a possível relação do IGF-1 com a fisiopatologia da COVID-19 pela infecção do SARS-CoV-2, este estudo tem como objetivo levantar as características genéticas e bioquímicas de IGF-1, sua expressão diferencial e função, bem como investigar seus aspectos imunológicos.

METODOLOGIA

Inicialmente foi realizado um levantamento bibliográfico, não havendo restrição de idioma, tipo e ano de publicação sobre o tema central do estudo. Para a busca foram utilizadas as plataformas PubMed, ScienceDirect e Scopus, sendo os seguintes descritores “IGF-1”, “fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1”, “resposta imunológica”, “modulação” e “SARS-CoV-2”, bem como os seus correspondentes em inglês. Além disso, foi empregado o operador booleano AND para otimizar o levantamento direcionado.

Para a caracterização genética e bioquímica de IGF-1 de *Homo sapiens*, bem como seus aspectos fisiológicos, utilizou-se ferramentas da bioinformática (Figura 1), incluindo bancos de dados e softwares de livre acesso.

Figura 1: Etapas metodológicas para caracterização *in silico* de IGF-1



Fonte: Autoria própria.

As sequências de aminoácidos da proteína no formato FASTA e de pares de base do gene IGF1, bem como sua localização no cromossomo, foram obtidas através do NCBI - National Center of Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>).

As características moleculares da proteína e frequência dos aminoácidos foram reveladas consultando a ferramenta ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>) no banco de dados Expasy. Por meio do PsiPred - Predict Secondary Structure (<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>), a estrutura secundária foi predita, incluindo a composição de arranjos e polaridade dos aminoácidos. Entretanto, para fins de validação, a estrutura terciária também foi avaliada por meio da sequência no formato FASTA no SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org/>) e depósito no AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>).

A partir do UniProtKB também foram levantadas informações gerais sobre a proteína e os dados foram validados utilizando o InterPro (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>) para família e ScanProsite (<https://prosite.expasy.org/scanprosite>) para sítios e domínios ligantes. Os sítios de modificação pós-traducional foram validados utilizando NetPhos (<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetPhos-3.1>), empregando um escore maior ou igual a 0,500 para sítios de fosforilação, NetNGlyc (<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetNGlyc-1.0>) para sítios de glicosilação e Myristoylator (<https://web.expasy.org/myristoylator/>) e MYR Predictor (<https://mendel.imp.ac.at/myristate/SUPLpredictor.htm>) para sítios de miristoilação.

Ainda, a partir do The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) foi possível levantar a expressão diferencial de IGF-1 em órgãos, tecidos e células, sendo os dados validados no NCBI. A localização celular foi demonstrada por meio do PSORT II Prediction (<https://psort.hgc.jp/>) e pelo Protter (<https://wlab.ethz.ch/protter/start/>).

O mapa de sinalização da IGF-1 foi obtido no KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (<https://www.genome.jp/kegg/>). Para a caracterização estrutural,

bem como os mecanismos de infecção do SARS-CoV-2 foi utilizado o ViralZone (<https://viralzone.expasy.org/>). Por fim, para a ilustração de imagens foi usada a plataforma BioRender (<https://www.biorender.com/>).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características do gene IGF-1

O gene IGF-1, com código de entrada 3479 no NCBI, possui sua localização no braço longo do cromossomo 12, sendo sua posição 12q23.2 (Figura 2), apresentando sete éxons e uma sequência de nucleotídeos contendo 85.966 pares de base.

Figura 2: Detalhe da localização cromossômica do gene IGF-1 de *Homo sapiens* indicada pela linha vertical vermelha

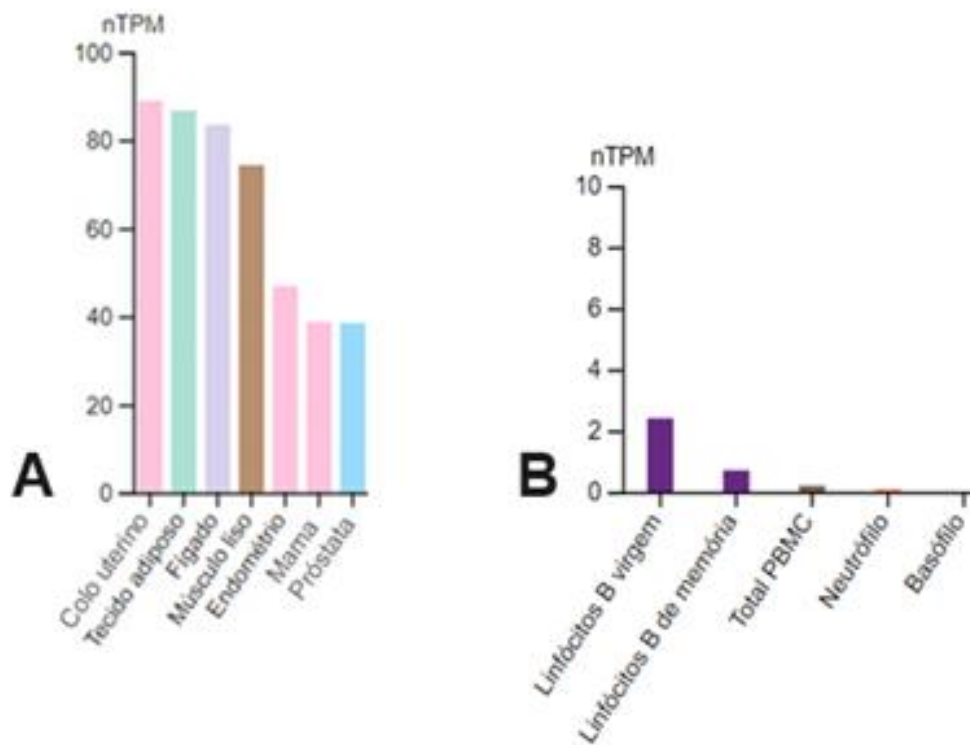


Fonte: Adaptado do NCBI (2023).

A expressão tecidual de IGF-1 é majoritária no colo uterino, tecido adiposo, fígado e musculatura lisa, respectivamente (Figura 3A). A funcionalidade de IGF-1 está relacionada ao desenvolvimento e crescimento do organismo, bem como na regulação de processos imunometabólicos (SMITH, 2010). Estudos de Huang et al. (2008) e Moreno-Acosta et al. (2012) revelaram uma menor expressão de IGF-1 a uma piora no prognóstico de câncer de colo de útero e em resposta à radioterapia em pacientes diagnosticadas com papilomavírus humano, sendo níveis mais baixos de IGF-1 relacionados ao avanço do risco de morte. Os autores confirmaram que o sistema IGF-1 pode ter uma função parácrina e autócrina, e sua expressão é afetada neste tipo de câncer e no seu tratamento.

De acordo com Berryman et al. (2013), o eixo hormonal do GH/IGF-1 apresenta correlação com o tecido adiposo e a incidência de obesidade, registrando níveis séricos reduzidos em relação ao aumento da adiposidade tecidual, em decorrência da modulação negativa das adipocinas nesse eixo, o que sinaliza a interrupção das propriedades lipolíticas desses hormônios. Ademais, verifica-se a diminuição da sensibilidade de seus respectivos receptores no tecido, resultando em uma fisiopatologia vinculada à expressão e à sinalização hormonal.

Figura 3: Expressão de IGF-1 em órgãos e diferentes tipos celulares imune de *Homo sapiens*



nTPM- number of transcripts per million. Fonte: Adaptado de The Human Protein Atlas (2023).

O fígado representa a principal origem do IGF-1 circulante (SJÖGREN et al., 1999), considerando que a hiperglicemia ocasiona uma diminuição nos processos celulares hepáticos, incluindo a expressão gênica de IGF-1 (LI et al., 2004). Essa diminuição está relacionada a um prognóstico adverso para o diabetes mellitus, sinalizando que a condição das concentrações de IGF-1 circulantes contribui para o agravamento da doença. A redução da atividade de IGF-1 no fígado está intimamente associada à resistência à insulina e à disfunção metabólica, que são características primordiais do diabetes mellitus.

No estudo de Sun et al. (2016), constatou-se que o IGF-1 originado da musculatura lisa vascular desempenha um papel fundamental no prognóstico da hipertensão pulmonar causada por hipóxia em camundongos neonatos. Os processos celulares, a exemplo da sinalização do eixo IGF-1/IGF-1R, podem estar associados à patogênese da hipertensão, indicando que a modulação favorável desse eixo no início do tratamento pode proporcionar benefícios terapêuticos. Esses procedimentos englobam a regulação da proliferação e da sobrevivência das células musculares lisas, bem como da modulação da resistência vascular.

Em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, os processos celulares citados, como os relacionados ao fígado, são comprometidos e vinculados ao perfil pró-inflamatório da enfermidade. Dentre as características funcionais do IGF-1, encontra-se a mediação dos mecanismos de proliferação celular, que ocorre por meio de ações endócrinas, parácrinas e autócrinas, atendendo às necessidades específicas de cada

tecido e sua eventual relação com processos infecciosos e inflamatórios (FEIZOLLAHI e MATIN, 2022).

Em razão dos prejuízos ocasionados pela infecção pelo SARS-CoV-2, nota-se uma correlação entre o IGF-1 e a regeneração pulmonar por meio das CTMs (células-tronco mesenquimais), particularmente frente ao estresse oxidativo provocado pela doença, exercendo uma função crucial na regulação da resposta inflamatória e na diminuição do dano celular, promovendo a recuperação tecidual e a homeostase pulmonar em indivíduos acometidos pela COVID-19 (SANTOS; MAZZEO, 2023).

O IGF-1 oferece diversas funções protetivas em relação à regulação de processos metabólicos (LI et al., 2022), sendo a presunção da hipótese que níveis de IGF-1 séricos estáveis durante a infecção podem ajudar na diminuição dos casos graves de COVID-19 e mitigar doenças degenerativas causadas pela disfunção metabólica mitocondrial (SADABÁ et al., 2016).

A resposta imunológica e endócrina ao SARS-CoV-2 tem sido objeto de estudo, dada a sua relevância no perfil clínico dos pacientes, incluindo a relação entre os níveis do IGF-1 e GH em pacientes com COVID-19, tanto em estado crítico quanto em estado não crítico (ILIAS et al., 2021).

Uma das descobertas notáveis foi que os níveis de IGF-1 se mostraram mais elevados em pacientes sobreviventes de COVID-19 em comparação com os não sobreviventes. Esta observação sugere que o IGF-1 pode desempenhar um papel protetor ou ser um indicador de melhores prognósticos em pacientes com COVID-19, podendo correlacionar as suas propriedades benéficas ao reduzir o estresse celular e oxidativo. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas nos níveis de GH entre os diferentes grupos de pacientes, o estudo sugere que, em pacientes criticamente doentes com COVID-19, os biomarcadores endócrinos IGF-1 e GH podem ser tão informativos quanto as ferramentas prognósticas tradicionais para avaliar a gravidade da doença (ILIAS et al., 2021).

O impacto do IGF-1 em várias linhagens celulares é comumente detectado, mas no âmbito do presente trabalho verificou-se a maior expressão em linhagens de linfócitos B virgem e de memória, respectivamente (Figura 3B), sinalizando um aprimoramento celular e estímulo de diferenciação, além da potencialização da IL-7 na expansão de células dependentes, modulando o perfil metabólico e aumentando o seu tempo de vida (SMITH, 2010).

Os linfócitos desempenham um papel crucial no sistema imunológico, sendo responsáveis pelo reconhecimento de antígenos e pela produção de anticorpos específicos. Estas células originam-se de uma célula-tronco linfoide e passam por um processo de maturação nos tecidos linfoides, durante o qual sofrem várias modificações. Uma vez maduras, tornam-se aptas a reconhecer antígenos e desencadear uma resposta imune específica (FIGUEIREDO et al., 2017). A ativação dos linfócitos é um processo complexo que depende da interação com várias citocinas. As citocinas, em particular as do tipo II, incluindo as interleucinas, desempenham um papel fundamental na modulação da resposta imune e na ativação dos linfócitos (RAINARD et al., 2015).

O entendimento da função do IGF-1 na integração imunológica ainda é pouco compreendido, mas suas ações na coordenação das células imunes podem ser vistas no

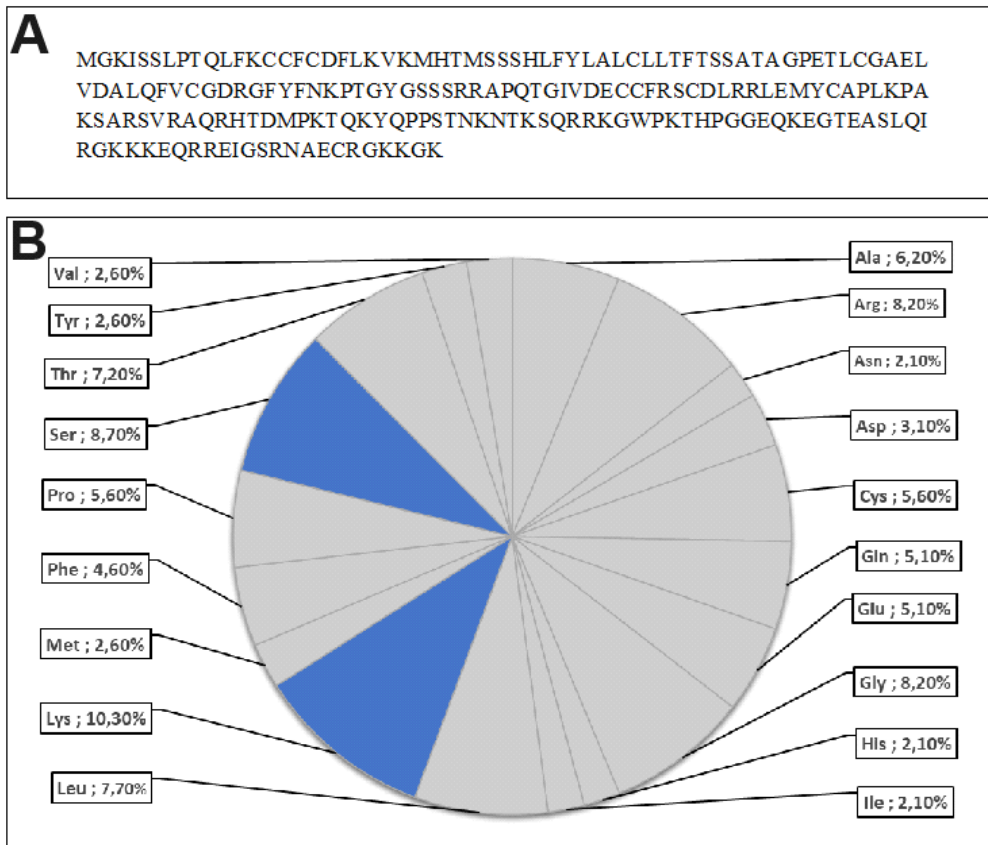
estudo hipotético de HIJIKAWA et al. (2008), no qual revela-se a redução da injúria tecidual pelo IGF-1, bem como a prevenção de lesões hepáticas através da inibição de TNF- α e iNOS, reduzindo a apoptose e trazendo um efeito protetivo. Na infecção pelo SARS-CoV-2, há a participação do TNF- α e óxido nítrico (NO) pela hiperativação das células inflamatórias e resultando na injúria tecidual, como pode ser visto no KEGG (2023b).

Características da proteína IGF-1

O IGF-1 pertence à superfamília das moléculas semelhantes à insulina e com relação familiar com os fatores de crescimento, sendo agrupado por vários peptídeos ativos evolutivamente relacionados e presentes no grupo dos IGFs (INTERPRO, 2023).

A caracterização *in silico* da proteína IGF-1 revelou a sequência primária de aminoácido no formato FASTA com 195 resíduos (Figura 4A) e código de acesso P05019 no UNIPROTKB (2023). No NCBI os depósitos se restringem à sequências menores que variam entre 5 a 70 aminoácidos para as parciais, 130 aminoácidos para precursores e 137 a 195 aminoácidos para isoformas.

Figura 4: Composição (A) e frequência relativa (B) dos aminoácidos pertencentes à sequência primária de IGF-1 de *Homo sapiens*



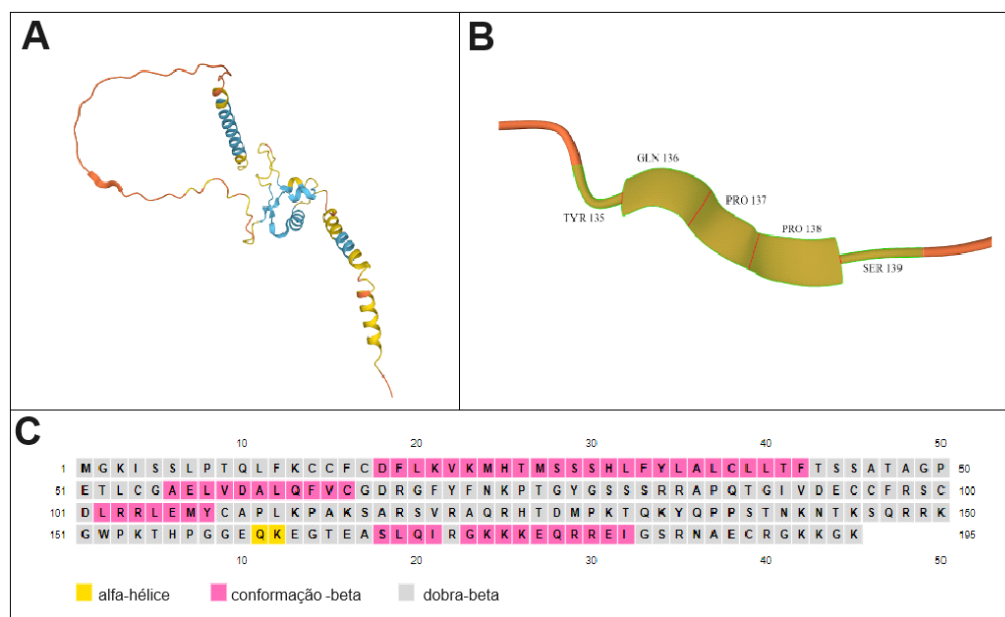
Fonte: Autoria própria. Dados extraídos do ProtParam.

A distribuição da frequência dos aminoácidos pertencentes à sequência primária do IGF-1 tem como destaque a lisina (Lys) com 10,3% e serina (Ser) com 8,70%, como os mais predominantes (Figura 4B). A lisina é um aminoácido carregado positivamente, enquanto a serina é classificada como polar não carregado. As características desses

aminoácidos influenciam diretamente na estrutura proteica tridimensional, sendo que o grupo amino garante um pH básico e favorece interações iônicas, enquanto o grupo metil interfere nas interações hidrofóbicas necessárias para a formação de arranjos na estrutura secundária e possivelmente o mesmo ocorre para o IGF-1.

A predição feita pelo AlphaFold (Figura 5A) produz uma métrica de confiança de 0 a 100, uma vez que esse índice é chamado de pLDDT (predicted local distance difference test) que corresponde ao escore do modelo predito. O pLDDT codifica as regiões dos resíduos utilizando cores relacionadas aos valores de escore acima de 90, considerando uma modelagem de alta precisão, e de 70 a 90 como boa confidencialidade. A coordenada de uma região da estrutura com escore menor que 50 pode ser considerada de alta desordem (MARIANI et al., 2013). O detalhe do intervalo dos resíduos 135-139 do IGF-1 mostra uma possível desordem proteica (Figura 5B) e um baixo escore inviabilizando a predição do arranjo conformação-beta (Figura 5C) devido ao fato do intervalo Gln-Pro-Pro ser constituído pela prolina, um aminoácido apolar alifático com grupo imino rígido, impossibilitando ligação de hidrogênio necessária para a constituição predita.

Figura 5: Estrutura tridimensional do IGF-1 de *Homo sapiens* (A), com destaque do intervalo de aminoácidos 135-139 (B) e predição de arranjos da estrutura secundária (C)



Fonte: Autoria própria. Imagens A e B extraídas do AlphaFold (AF-P05019-F1) e C obtida a partir de análise no Psipred.

A desordem de uma proteína é algo extremamente intrínseco (UVERSKY, 2019). Comparando as predições e sequência, especialmente o intervalo 135-139 quando visualizado no SwissModel e AlphaFold, essa é uma região que não está em conformidade e apresenta incoerência. Mesmo com baixo escore (< 40) e a confirmação de predição é louvável considerar a instabilidade do intervalo, sendo necessários estudos futuros diante dessa divergência. Segundo a revisão de UVERSKY (2019), os aminoácidos Arg, Pro, Gln, Gly, Glu, Ser, Ala e Lys são promotores de desordem e

podem aparecer em repetição na estrutura proteica, sendo o caso dos resíduos Gln e Pro no IGF-1.

A predição de arranjos na estrutura secundária pelo PsiPred indica a presença de conformação-beta formada apenas com a presença de dois resíduos (Gln161 e Lys162) posicionados entre os resíduos carregados negativamente Glu160 e Glu163. Entretanto, segundo SwissModel o índice de confiabilidade para este intervalo é abaixo de 0,5 (0,4 e 0,43, respectivamente), podendo não ser validado. Os depósitos aqui analisados podem ser acessados nas plataformas SwissModel e AlphaFold, porém a interpretação e correlação bioquímica entre a presença dos resíduos, suas características químicas e a predição de arranjos da estrutura secundária é um dado original e deve ser destacado neste trabalho.

Segundo o escaneamento da sequência primária no ScanProsit, resíduos de aminoácidos em posições específicas são alvos de fosforilação pelas proteínas quinases PKC, cdc, PKA, PKG, DANPK, ATM e EGFR. Em algumas posições, a validação pelo NetPhos revelou alvos coincidentes, possivelmente pelos critérios de algoritmo utilizados por cada programa (Figura 6). A fosforilação em resíduos de serina, treonina e tirosina é um mecanismo pós-traducional fundamental para a regulação da função proteica, devido à presença de grupos hidroxila reativos em suas cadeias laterais. A especificidade enzimática das quinases de serina/treonina assegura que a fosforilação ocorra apenas nos alvos desejados.

Figura 6: Sequência primária do IGF-1 de *Homo sapiens* com sinalização dos aminoácidos alvos de fosforilação e suas quinases correspondentes

M	G	K	I	S ^{α§}	S [*]	L	P	T	Q	L	F	K	C	C	F	C	D	F	L	K	V	K	M	H	T	M	S [§]	S [*]	S ^{&}	H	L	F	Y	L	A	L	C
L	L	T	F	T	S	S	A	T	A	G	P	E	T ⁺	L	C	G	A	E	L	V	D	A	L	Q	F	V	C	G	D	R	G	F ⁺	Y	F	N	K	P
T	G ^φ	Y	G	S [*]	S [*]	R	R	A	P	Q	T [*]	G	I	V	D	E	C	F	R	S [§]	C	D	L	R	R	L	E	M	Y	C	A	P	L	K	P		
A	K [*]	S [*]	A	R [*]	S [*]	V	R	A	Q	R	H [*]	T [*]	D	M	P	K [*]	T [*]	Q	K	Y	Q	P	P	S [*]	T [*]	N	K	N [#]	T ^{α§*}	K	S	Q	R	R	K	G	
W	P	K	T	H	P	G	G	E	Q	K	E	G	T	E	A	S	L	Q	I	R	G	K	K	K	E	Q	R	R	E	I	G	S	R	N	A	E	
C	R	G	K	K	G	K																															

(*) Fosforilação pela proteína quinase C; (&) Fosforilação pela quinase dependente de ciclina; (§) Fosforilação pela proteína quinase A; (#) Fosforilação pela proteína quinase G; (+) Fosforilação unsp; (α) Fosforilação pela DNA quinase; (§) Ataxia-telangiectasia mutada quinase; (φ) Receptor do fator de crescimento epidérmico tirosina quinase. Fonte: Autoria própria.

Essa modificação induz alterações conformacionais na proteína alvo, o que pode levar a uma variedade de resultados funcionais, incluindo ativação ou inibição enzimática, alteração na afinidade por substratos ou sítios de ligação, e mudanças na localização subcelular da proteína, uma vez que a fosforilação é um evento reversível, mediado por quinases. Isso permite um controle dinâmico da atividade proteica em resposta aos sinais externos sendo que a reversibilidade também permite que as células

"redefinem" rapidamente seu estado de sinalização, preparando-as para novos estímulos (JANSSENS et al., 2001; ANDJELKOVIĆ et al., 1997).

A fosforilação associada ao IGF-1 impacta na afinidade de ligação e atividade biológica de outras proteínas envolvidas. O estudo de Jones et al. (1991) elucidou que a fosforilação da IGFBP-1 ocorre intracelularmente, alterando sua afinidade pelo IGF-1 de forma fosforilada, demonstrando uma afinidade muito maior com esta forma em comparação com a não fosforilada. Além disso, a fosforilação influencia outras moléculas na via de sinalização do IGF-1 e a fosforilação do IGF-1R é um evento que ativa vias como a PI3K/Akt/mTOR e MAPK/ERK, as quais exercem a regulação do ciclo celular e leva à autofosforilação de resíduos de tirosina no receptor, criando sítios de ligação para proteínas com domínios SH2, como os substratos dos receptores de insulina (IRS). Uma vez recrutado, o IRS é fosforilado em resíduos de tirosina pelo IGF-1R ativo, servindo como um ponto de ancoragem para proteínas sinalizadoras adicionais (KEGG, 2023b). Além disso, a fosforilação da serina restringe a atividade de sinalização da quinase e o crescimento ou sobrevivência celular podem ser modulados seletivamente pela fosforilação do IGF-1R mediada por GSK-3 β (KELLY et al., 2012).

O estudo de Montaseri et al. (2011) demonstrou que o IGF-1 suprime a ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B em condrócitos, mediada em parte pela inibição da via Src/PI-3K/AKT, sugerindo que o IGF-1 pode modular a fosforilação de proteínas envolvidas na sinalização de NF- κ B através da regulação da via Src/PI-3K/AKT, contribuindo para seus efeitos anti-inflamatórios.

Além disso, Varkaris et al. (2013) mostraram que o IGF-1 pode induzir a ativação do receptor tirosina quinase MET em células de câncer de próstata, o que é essencial para a migração celular mediada pela proteína. Este estudo sugere que o IGF-1 pode ativar MET através de mecanismos dependentes de tirosina quinase, como Src, destacando a complexidade e a especificidade dos mecanismos de fosforilação induzidos. Esses estudos indicam que o IGF-1 regula a fosforilação de proteínas através de múltiplas vias de sinalização, incluindo Src/PI-3K/AKT e MET, com implicações variadas, desde a regulação da inflamação até a migração celular.

Com base nos resultados obtidos, a glicosilação não é predita pelo escaneamento no ScanProsity, porém utilizando a plataforma NetNGlyc há indicativo para a potencial N-glicosilação nos resíduos Asn74 (escore: 0,579) e Asn143 (escore: 0,529). Sendo assim, há discordância entre as duas plataformas, levantando questões pertinentes quanto à sensibilidade e especificidade dos algoritmos empregados, bem como os parâmetros considerados em cada método de análise. Enquanto o ScanProsity permite identificar domínios e padrões funcionais específicos em sequências proteicas, usando uma base de dados de sequências de domínios ou motivos conservados que foram previamente caracterizados ao longo do tempo (CASTRO et al., 2006), o NetNGlyc examina a presença da sequência Asn-Xaa-Ser/Thr (GUPTA e BRUNAK, 2002).

A glicosilação envolve a ligação covalente de cadeias de oligossacarídeos em resíduos específicos de aminoácidos, sendo frequentemente asparagina, serina ou treonina. No contexto do IGF-1, essa modificação pode impactar desde a estabilidade estrutural até o dobramento proteico, interferindo na sua capacidade de ligação ao receptor e na ativação de vias de sinalização, atuando como um facilitador no transporte

intracelular, podendo otimizar sua localização e consequentemente sua funcionalidade (EICHLER, 2019; HIRATA et al., 2021).

No estudo de Di Patria et al. (2022) é evidenciada a importância da N-glicosilação no sistema IGF-1 e como seus defeitos podem impactar significativamente na sinalização do seu receptor e na sua secreção. O IGF-1R é intrínseco para a regulação de IGF-1, sendo sintetizado como um precursor de polipeptídeo único que contém 16 sítios de N-glicosilação, sendo 11 na subunidade α e 5 na β . A glicosilação do IGF-1R é crucial para a maturação e transporte para a superfície celular. O pró-hormônio IGF-1 (IGF-1Ea) é glicosilado, garantindo a secreção adequada do IGF-1 não glicosilado. Ainda, a N-glicosilação prolonga a meia-vida de uma das suas proteínas ligantes, a IGFBP-3 (proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 3), aumentando a afinidade da sua subunidade ácido-lábil no complexo IGFBP-3/IGF-1, sendo necessária para a formação e estabilização corretas dos complexos terciários (DI PATRIA et al., 2022).

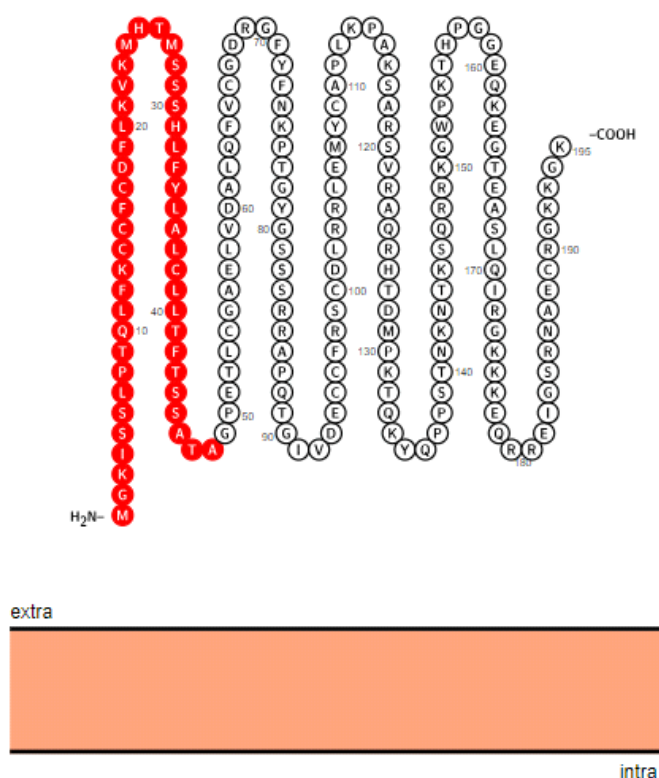
Além da fosforilação e da glicosilação, a miristoilação do IGF-1 é prevista pelo ScanProsite nos intervalos 164-169 (GTaSL) e 183-188 (GSrAE), mas não foi validada pelas plataformas Myristoylator e MYR Predictor. Tanto na estabilidade da proteína quanto na sua localização subcelular, a miristoilação é uma modificação que exerce a adição de um grupo de ácido mirístico ao resíduo de glicina N-terminal de uma proteína alvo, que é uma cadeia de ácidos graxos saturada, permitindo que se ancore em membranas celulares, oferecendo processos de sinalização e outras interações, conferindo estabilidade devido a essa lipidação (KAVA, 2021; WANG et al., 2021).

O estudo de Olsen e Kaarsholm (2000) explora os efeitos estruturais da miristoilação na insulina, revelando que as cadeias deste polipeptídeo permanecem essencialmente inalteradas pela modificação, mas a miristoilação modula propriedades estruturais, como a formação de dímeros de insulina e sua ligação ao receptor, contribuindo com o aumento de 30% da estabilidade. Considerando que o IGF-1 tem homologia de quase 50% de resíduos de aminoácidos com a insulina, apresentando efeitos fisiológicos similares (FRIEDRICH et al., 2012) é possível que a miristoilação possa resultar na mesma regulação em ambos os hormônios.

Ainda, houve a predição de sítios de amidação nos intervalos 172-175 e 190-193, possivelmente pela predominância de resíduos de lisina na estrutura primária. A amidação é uma modificação indispensável para a transdução do sinal e reconhecimento de um receptor, incluindo o transportador de dopamina (COSTA, 2020), sendo responsável por ancorar peptídeos e proteínas na membrana celular (VIRÁG et al., 2020), garantindo proteção à degradação proteolítica e às mudanças no pH fisiológico, e maior afinidade de ligação e sinalização aprimorada (KUMAR et al., 2014).

Por meio do PSORT II identificou-se que a maior parte da localização subcelular do IGF-1 pertence ao núcleo (56,5%), seguida de mitocôndria (21,7%). Apesar dessa plataforma indicar apenas 4,3% de predição de localização extracelular, o Protter revelou o contrário, como pode ser visto na figura 7.

Figura 7: Localização do IGF-1 de *Homo sapiens* e a presença de peptídeo sinal (em vermelho)



Fonte: Autoria própria. Imagem obtida em análise no Protter.

O peptídeo sinal do IGF-1 é uma sequência curta de aminoácidos no N-terminal da cadeia polipeptídica (1-48), direcionando a proteína recém-sintetizada para o retículo endoplasmático durante a síntese proteica. Esta sequência sinalizadora é responsável por garantir que a proteína seja corretamente processada e modificada antes de ser enviada para seu destino na célula ou secretada para o espaço extracelular. No caso do IGF-1R, a proteína é direcionada ao retículo endoplasmático e começa seu processo de maturação, o peptídeo sinal é geralmente clivado e removido, o que significa que ele não é uma parte da molécula madura que atua no espaço extracelular (ZHU e KAHN, 1997).

Considerando todas as características bioquímicas e fisiológicas potenciais do IGF-1, bem como sua importância em diferentes patologias e vias de sinalização, e relacionando suas funcionalidades à fisiopatologia gerada pelo SARS-CoV-2, a caracterização do IGF-1 na COVID-19 ainda permanece ambígua. No entanto, evidências sugerem que o IGF-1 pode atuar como um mediador inflamatório na progressão da doença, apresentando níveis broncoalveolares mais elevados do que os circulantes em casos graves, modulando o estado da infecção e sinalizando um possível caráter preditivo na transição de infecção leve para grave (MOHAMED et al., 2023). Adicionalmente, pesquisas indicam que o IGF-1 atua de forma sinérgica com a IL-2 para estimular o desenvolvimento de células T reguladoras (Tregs), o que pode influenciar a resposta imunológica ao SARS-CoV-2. Shapiro et al. (2023) demonstraram que essa interação intensifica a sinalização da via PI3K/Akt, favorecendo o crescimento das Tregs e gerando um efeito imunomodulador que pode impactar a inflamação sistêmica observada nos casos graves de COVID-19. Portanto, além de estar presente em concentrações elevadas no compartimento broncoalveolar, o IGF-1 pode

desempenhar um papel crucial na regulação da resposta imunológica, auxiliando na transição entre diferentes fases da infecção e possivelmente influenciando a gravidade da enfermidade.

Por outro lado, a descrição feita por FAN et al. (2021) aponta evidências na associação de níveis mais altos de IGF-1 circulante a um risco reduzido da mortalidade por COVID-19, podendo se correlacionar com os efeitos anti-inflamatórios do IGF-1, uma vez que mostra características inversamente proporcionais entre IGF-1 e IL-6 (SUCCURRO et al., 2008), evidenciando que pode ocorrer a diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, enquanto níveis elevados de IL-6 conferem níveis menores de IGF-1.

Sendo assim, a partir da trajetória do presente trabalho, fica exposto o complexo papel do IGF-1 em diversas vias fisiológicas, prospectando a COVID-19 como uma doença de âmbito metabólico, com diversas variáveis a serem consideradas, desde a ocorrência da infecção até o perfil metabólico do indivíduo, podendo hipotetizar uma associação direta entre o fator IGF-1 e SARS-CoV-2.

Observações feitas sobre as características do IGF-1 levam a refletir sobre sua biodisponibilidade, expressão gênica, regulação e seu papel no sistema imunológico, sendo este reforçado pelo fato das citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α poderem atenuar ou inibir a ação do IGF-1 em situações de inflamação induzida ou crônica (WITKOWSKA-SĘDEK e PYRŻAK, 2021). Sendo assim, é possível que no caso da infecção por SARS-CoV-2, muitas dessas citocinas e cascatas pró-inflamatórias estejam em correlação por muitas evidências, apontando o necessário equilíbrio entre os padrões hormonais, sendo o IGF-1 crucial para a manutenção e mediação da COVID-19, indicando a importância da manutenção desse eixo durante o período de infecção, como já foi alvo de outros estudos (ELKAROW e HAMDY, 2020; YAKAR, 2020; WINN, 2020; ILIAS et al., 2021; FAN et al., 2021; LI et al., 2022; HAZRATI et al., 2022; FEIZOLLAHI et al., 2022; BAYKAN et al., 2022; MOHAMED et al., 2023).

CONCLUSÃO

As considerações complexas sobre os efeitos do IGF-1 são bidirecionais, sendo que este estudo fornece insights sobre a COVID-19. Ainda há muito a ser explorado sobre as interações com o sistema imunológico, mas fica apontado o papel do IGF-1 como mediador inflamatório diante da infecção pelo SARS-CoV-2, podendo correlacionar os níveis séricos mais altos e seus efeitos anti-inflamatórios, associados a um menor risco de progressão da doença e consequentemente menor risco de mortalidade.

Diante das características genéticas e bioquímicas levantadas *in silico* e correlacionadas com aspectos fisiológicos e em condição da COVID-19, foi possível evidenciar sua expressão diferencial em órgãos, tecidos e células, bem como regiões importantes da sua estrutura que revelam modificações pós-traducionais com reflexo em regulação e de possível desordem proteica, levantando novas perspectivas sobre sua conformação e como isso pode impactar na interação com fatores transcricionais. No entanto, reforça-se a importância dos dados de pesquisa básica levantados a partir da biologia computacional e que servirão de subsídio para estudos futuros mais aplicados.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

Referências Bibliográficas

ALPHAFOLD. AF-P05019-F1-v4 - Insulin-like growth factor I, 2025. Disponível em: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P05019/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

ANDJELKOVIĆ, M.; ALESSI, D.R.; MEIER, R.; FERNANDEZ, A.; LAMB, N.J.; FRECH, M.; CRON, P.; COHEN, P.; LUCOCQ, J.M.; HEMMINGS, B.A. Role of translocation in the activation and function of protein kinase B. *Journal of Biological Chemistry*. v.272, n.50, p.31515-31524, 1997. DOI: 10.1074/jbc.272.50.31515.

BAYKAN, E. K.; BAYKAN, A. R.; UTLU, M.; DEVE, E.; YILDIZ, F.; BIRDAL, C.; OZDEMIR, Y.; ASLAN, M. H.; ALTINKAYNAK, K. Growth hormone level in COVID-19 patients. *Northern Clinics of Istanbul*. v.9, n.5, p.470-475, 2022. DOI: 10.14744/nci.2021.90094.

BASHEER, M.; SAAD, E.; KANANEH, M.; ASAD, L.; ABOU-KISHK, N.; YASEEN, H.; HASANEIN, H.; KAZEM, A.; TAWIL, A.; KHADER, D.; SHAHIN, M. Cytokine patterns in COVID-19 patients: Which cytokines predict mortality and which protect against? *Current Issues in Molecular Biology*, v.44, n.10, p.4735-4747, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb44100323>.

BERRYMAN, D. E.; GLAD, C. A.; LIST, E. O.; JOHANSSON, G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nature Reviews Endocrinology*. v.9, n.6, p.346-356, 2013. DOI: 10.1038/nrendo.2013.64.

COSTA, R. S. Receptores e transportador de dopamina de Homo sapiens: aspectos genéticos, bioquímicos, funcionais e de identidade com outras espécies. 2020. 65f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/30137>. Acesso em: 16 out. 2023.

DE CASTRO, E.; SIGRIST, C.J.A.; GATTIKER, A.; BULLIARD, V.; LANGENDIJK-GENEVAUX, P.S.; GASTEIGER, E.; BAIRCH, A.; HULO, N. ScanProsite: detection of PROSITE signature matches and ProRule-associated functional and structural residues in proteins. *Nucleic Acids Research*. v.34, suppl.2, p.W362-W365, 2006. DOI: doi:10.1093/nar/gkl124.

DI PATRIA, L.; ANNIBALINI, G.; MORRONE, A.; FERRI, L.; SALTARELLI, R.; GALLUZZI, L.; DIOTALLEVI, A.; BOCCONCELLI, M.; DONATI, M.A.; BARONE, R.; GUERRINI, R.; JAEKEN, J.; STOCCHI, V.;

- BARBIERI, E. Defective IGF-1 prohormone N-glycosylation and reduced IGF-1 receptor signaling activation in congenital disorders of glycosylation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. v.79, n.3, p.1-11, 2022. DOI: 10.1007/s00018-022-04180-x.
- EICHLER, J. Protein glycosylation. *Current Biology*. v.29, n.7, p.R229-R231, 2019. DOI: 10.1016/j.cub.2019.01.003.
- ELKAROW, M. H.; HAMDY, A. A suggested role of human growth hormone in control of the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Endocrinology*. v.11, p.1-9, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.569633.
- FAN, X.; YIN, C.; WANG, J.; YANG, M.; MA, H.; JIN, G.; SONG, M.; HU, Z.; SHEN, H.; HANG, D. Pre-diagnostic circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of COVID-19 mortality: results from UK Biobank. *European Journal of Epidemiology*. v.36, n.3, p.311-318, 2021. DOI: 10.1007/s10654-020-00709-1.
- FEIZOLLAHI, P.; MATIN, S.; ROGHANI, S. A.; MOSTAFAEI, S.; SAFARZADEH, E.; TAGHADOSI, M. Evaluation serum levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) and its association with clinical parameters in severe COVID-19. *Inflammopharmacology*. v.30, n.1, p.199-205, 2022. DOI: 10.1007/s10787-021-00908-6.
- FIGUEIREDO, M. M.; COSTA, P. A. C.; DINIZ, S. Q.; HENRIQUES, P. M.; KANO, F. S.; TADA, M. S.; PEREIRA, D. B.; SOARES, I. S.; MARTINS-FILHO, O. A.; JANKOVIC, D.; GAZZINELLI, R. T.; ANTONELLI, L. R. V. T follicular helper cells regulate the activation of B lymphocytes and antibody production during *Plasmodium vivax* infection. *PLOS Pathogens*. v.13, n.7, p.2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006484>.
- GUPTA, R.; BRUNAK, S. Prediction of glycosylation across the human proteome and the correlation to protein function. *Pacific Symposium on Biocomputing*. v.7, p.310-322, 2002. DOI: https://doi.org/10.1142/9789812799623_0029.
- HAZRATI, E.; GHOLAMI, M.; FARAHANI, R. H.; GHORBAN, K.; GHAYOMZADEH, M.; ROUZBAHANI, N. H. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microbial Pathogenesis*. v.164, p.1-4, 2022. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105416.
- HIJIKAWA, T.; KAIBORI, M.; UCHIDA, Y.; YAMADA, M.; MATSUI, K.; OZAKI, T.; KAMIYAMA, Y.; NISHIZAWA, M.; OKUMURA, T. Insulin-like growth factor 1 prevents liver injury through the inhibition of TNF-alpha and iNOS induction in D-galactosamine and LPS-treated rats. *Shock*. v.29, n.6, p.740-747, 2008. DOI: 10.1097/shk.0b013e31815d0780.

HIRATA, T.; KIZUKA, Y. N-Glycosylation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. v.1325, p.3-24, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-70115-4_1.

HUANG, Y-F.; SHEN, M-R.; HSU, K-F; CHENG, Y-M.; CHOU, C-Y. Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer. *British Journal of Cancer*. v.99, p.1096-1102, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604661>.

ILIAS, I.; DIAMANTOPOULOS, A.; BOTULA, E.; ATHANASIOU, N.; ZACHARIS, A.; TSIPILIS, S.; JAHAI, E.; VASSILIOU, A.G.; VASSILIADI, D.A.; KOTANIDOU, A.; TSAGARAKIS, S.; DIMOPOULOU, I. Covid-19 and growth hormone/insulin-like growth factor 1: study in critically and non-critically ill patients. *Frontiers in Endocrinology*. v.12, p.1-5, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.644055.

INTERPRO. European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. v.23, p.3-20, 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.

JANSSENS, V.; GORIS, J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signalling. *Biochemical Journal*. v.353, p.417-439, 2001. DOI: 10.1042/0264-6021:3530417.

JONES, J.I.; D'ERCOLE, A.J.; CAMACHO-HUBNER, C.; CLEMMONS, D.R. Phosphorylation of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 1 in cell culture and in vivo: effects on affinity for IGF-I. *PNAS*. v.88, p.7481-7485, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.88.17.7481>.

JÓZEPIAK, A.; LARSKA, M. POMORSKA-MÓL, M.; RUSZKOWSKI, J. J. The IGF-1 signaling pathway in viral infections. *Viruses*. v.13, n.8, p.1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13081488>.

KAVA, E. Myristoylation and its effects on the golgi reassembly and stacking protein (GRASP). 2021. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59135/tde-15092021-170928/pt-br.php>. Acesso em: 22 out. 2023.

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Coronavirus disease – COVID-19, 2023a. Disponível em: <https://www.kegg.jp/pathway/map05171>. Acesso em: 16 out. 2023.

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. PI3K-AKT signaling pathway, 2023b. Disponível em: <https://www.kegg.jp/pathway/mmu04151+16000>. Acesso em: 16 out. 2023.

KELLY, G.M.; BUCKLEY, D.A.; KIELY, P.A.; ADAMS, D.R.; O'CONNOR, R. Serine phosphorylation of the insulin-like growth factor I (IGF-1) receptor C-terminal tail restrains kinase activity and cell growth. *Journal of Biological Chemistry*. v.287, n.33, p.28180-28194, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M112.385757.

KRONVALL, G.; NORDENFELT, E. On the history of human coronaviruses. *APMIS*, v. 129, p. 381-383, 2021. DOI: 10.1111/apm.13109.

KUMAR, D.; EIPPER, B. A.; MAINS, R. E. Amidation. Reference Module in Biomedical Sciences. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. p. 188-191, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.04040-X>.

LI, J- B.; WANG, C-Y.; CHEN, J-W.; FENG, Z-Q.; MA, H-T. Expression of liver insulin-like growth factor 1 gene and its serum level in patients with diabetes. *World Journal of Gastroenterology*. v.10, n.2, p.255-259, 2004. DOI: 10.3748/wjg.v10.i2.255.

LI, X.; ZHOU, Y.; YUAN, S.; ZHOU, X.; WANG, L.; SUN, J.; YU, L.; ZHU, J.; ZHANG, H.; YANG, N.; DAI, S.; SONG, P.; LARSSON, S. C.; THEODORATOU, E.; ZHU, Y.; LI, X. Genetically predicted high IGF-1 levels showed protective effects on COVID-19 susceptibility and hospitalization: a Mendelian randomisation study with data from 60 studies across 25 countries. *Elife*. v.11, p.1-18, 2022. DOI: 10.7554/eLife.79720.

LIANG, T., QIU, J., NIU, X.; MA, Q.; ZHOU, C.; CHEN, P.; ZHANG, P.; CHEN, M.; YANG, Z.; LIU, S.; LI, L. 3-hydroxyphthalic anhydride-modified chicken ovalbumin as a potential candidate inhibits SARS-CoV-2 infection by disrupting the interaction of spike protein with host ACE2 receptor. *Frontiers in Pharmacology*. v.11, p.1-12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.603830>.

LIU, D. X.; LIANG, J. Q.; FUNG, T. S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*. v.2, 4ed., p.428-440, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X>.

MARIANI, V.; BIASINI, M.; BARBATO, A.; SCHWEDE, T. IDDT: a local superposition-free score for comparing protein structures and models using distance difference tests. *Bioinformatics*. v.29, n.21, p.2722-2728, 2013. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt473.

MARTINELLI JR., C. E.; CUSTÓDIO, R. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 5, p. 717-725, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/X9gLGyf37NqThWKWsNr4jzk/>. Acesso em: 20 out. 2023.

MOHAMED, A. A.; NOUR, A. A.; MOSBAH, N. M.; WAHBA, A. S. M.; ESMAIL, O. E.; EYSA, B.; HEIBA, A.; SAMIR, H. H.; EL-KASSAS, A. A.; ADROASE, A. S.; ELAMIR, A. Y.; MAHMOUD, G. M.; RAFAAT, R. S.; HASSAN, H. A.; EL ABD, Y. S. Evaluation of circulating insulin-like growth factor-1, heart-type fatty acid-binding protein, and endotrophin levels as prognostic markers of COVID-19 infection severity. *Virology Journal*. v.20, n.1, p.1-13, 2023. DOI: 10.1186/s12985-023-02057-4.

MONTASERI, A.; BUSCH, F.; MOBASHERI, A.; BUHRMANN, C.; ALDINGER, C.; RAD, J.S.; SHAKIBAEI, M. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1 β -induced cartilage degradation through down-regulation of NF- κ B signaling: involvement of Src/PI-3K/AKT pathway. *Plos One*. v.6, n.12, p.1-15, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0028663.

MORENO-ACOSTA, P.; GAMBOA, O.; SANCHEZ DE GOMEZ, M.; CENDALES, R.; DIAZ, G.D.; ROMERO, A.; BALART SERRA, J.; CONRADO, Z.; LEVY, A.; CHARGARI, C.; MAGNÉ, N. IGF1R gene expression as a predictive marker of response to ionizing radiation for patients with locally advanced HPV16-positive cervical cancer. *Anticancer Research*. v.32, n.10, p.4319-4325, 2012. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/32/10/4319.long>. Acesso em: 20 out. 2023.

NCBI. National Center of Biotechnology Information. IGF1 insulin like growth factor 1 [Homo sapiens (human)], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=3479> Acesso em: 16 out. 2023.

OLSEN, H.B.; KAARSHOLM, N.C. Structural effects of protein lipidation as revealed by LysB29-myristoyl, des(B30) insulin. *Biochemistry*. v.39, n.39, p.11893-11900, 2000. DOI: 10.1021/bi001201i.

PROTPARAM. ExPASy - SIB Bioinformatics Resource Portal. Disponível em: <https://web.expasy.org/protparam/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

PROTTER. ETH Zurich - Wlab. Disponível em: <http://wlab.ethz.ch/protter>. Acesso em: 22 mar. 2025.

PSIPRED. University College London - Bioinformatics Group. Disponível em: <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

RAINARD, P.; CUNHA P.; LEDRESSEUR M.; STAUB C.; TOUZÉ JL.; KEMPF F.; GILBERT FB.; FOUCRAS G. Antigen-specific mammary inflammation depends on the production of IL-17A and IFN- γ by bovine CD4+ T lymphocytes. *Plos One*. v.10, n.9, p.1-23, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0137755.

SADABÁ, M. C.; MARTÍN-ESTAL, I.; PUCHE, E.J.; CASTILLA-CORTÁZAR, I. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: mitochondrial

dysfunction and diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. v.1862, n.7, p.1267-1278, 2016. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.03.010.

SANTOS, E. J. C.; MAZZEO, A. Utilização do secretoma como uma terapia regenerativa acelular no tratamento da pneumonia decorrente da infecção pela SARS-CoV-2 (COVID-19). *Revista de Medicina*, v.102, n.3, p.1-10, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i6e-210936>.

SHAPIRO, MELANIE R.; PETERS, LEEANA D.; BROWN, MATTHEW E.; CABELLO-KINDELAN, CECILIA; POSGAI, AMANDA L.; BAYER, ALLISON L.; BRUSKO, TODD M. Insulin-like growth factor-1 synergizes with il-2 to induce homeostatic proliferation of regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, v.211, n.7, p.1108–1122, 2023. DOI: 10.4049/jimmunol.2200651.

SJÖGREN, K.; LIU, J. L.; BLAD, K.; SKRTIC, S.; VIDAL, O.; WALLENIS, V.; LEROITH, D.; TÖRNELL, J.; ISAKSSON, O. G.; JANSSON, J. O.; OHLSSON, C. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *PNAS*. v.96, n.12, p.7088-7092, 1999. DOI: 10.1073/pnas.96.12.7088.

SMITH, T. J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacological Reviews*. v.62, n.2, p.199-236, 2010. DOI: 10.1124/pr.109.002469.

STROBELT, R.; ADLER, J.; PARAN, N.; AHALOM-RONEN, Y.; MELAMED, S.; POLITI, B.; SHULMAN, Z.; SCHMIEDEL, D.; SHAUL, Y. Imatinib inhibits SARS-CoV-2 infection by an off-target-mechanism. *Nature*. v.12, n.5758, p.1-11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09664-1>.

SUCCURRO, E.; ANDREOZZI, F.; SCIACQUA, A.; HRIBAL, M. L.; PERTICONE, F.; SESTI, G. Reciprocal association of plasma IGF-1 and interleukin-6 levels with cardiometabolic risk factors in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, v.31, n.9, p.1886-1888, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0553>.

SUN, M.; RAMCHANDRAN, R.; CHEN, J.; YANG, Q.; RAJ, J. U. Smooth Muscle Insulin-Like Growth Factor-1 Mediates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Neonatal Mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. v.55, n.6, p.779-791, 2016. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0388OC.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. Insulin like growth factor 1, 2023. Disponível em: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000017427-IGF1>. Acesso em: 16 out. 2023.

UNIPROTKB. P05019 - IGF1_HUMAN, 2025. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P05019/entry/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

UVERSKY, V.N. Protein intrinsic disorder and structure-function continuum. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. v.166, p.1-17, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.05.003>.

VARKARIS, A.; GAUR, S.; PARIKH, N.U.; SONG, J.H.; DAYYANI, F.; JIN, J.K.; LOGOTHETIS, C.J.; GALLICK, G.E. Ligand-independent activation of MET through IGF-1/IGF-1R signaling. *Journal of Biological Chemistry*. v.133, n.7, p.1536-1546, 2013. DOI: 10.1002/ijc.28169.

VIRÁG, D.; DALMADI-KISS, B.; VÉKEY, K.; DRAHOS, L.; KLEBOVICH, I.; ANTAL, I.; LUDÁNYI, K. Current trends in the analysis of post-translational modifications. *Chromatographia*. v.83, p.1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10337-019-03796-9>.

VIRALZONE. SARS-CoV-2, 2023. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/8996>. Acesso em: 22 out. 2023.

WANG, B.; DAI, T.; SUN, W.; WEI Y.; REN J.; ZHANG L.; ZHANG M.; ZHOU F. Protein N-myristoylation: functions and mechanisms in control of innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. v.18, p.878-888, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00663-2>.

WANG, M.; ZHAO, R.; GAO, L.; GAO, X.; WANG, D.; CAO, J. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. v.10, p.1-17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.

WINN, B. J. Is there a role for insulin-like growth factor inhibition in the treatment of COVID-19-related adult respiratory distress syndrome? *Medical Hypotheses*. v.144, p.1-3, 2020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110167.

WITKOWSKA-SĘDEK, E.; PYRŻAK, B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Central European Journal of Immunology*. v.45, n.4, p.469-475, 2020. DOI: 10.5114/ceji.2020.103422.

YAKAR, S. International meeting on GH/IGF actions in the shadow of COVID19. *Pituitary*. v.23, Suppl.1, p.1-1, 2020. DOI: 10.1007/s11102-020-01098-0.

ZHU, J.; KAHN, C.R. Analysis of a peptide hormone-receptor interaction in the yeast two-hybrid system. *PNAS*. v.94, n.24, p.13063-13068, 1997. DOI: 10.1073/pnas.94.24.13063.