



Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Curso de Medicina

**MOLÉCULAS COM POTENCIAL ANTIVIRAL DERIVADAS DO
METABOLISMO DE PORÍFEROS**

JOÃO VÍCTOR MARÇAL DE CARVALHO ARAÚJO
VITTOR AUGUSTO CARVALHO PERES

GOIÂNIA, 2025

JOÃO VÍCTOR MARÇAL DE CARVALHO ARAÚJO
VITTOR AUGUSTO CARVALHO PERES

**MOLÉCULAS COM POTENCIAL ANTIVIRAL DERIVADAS DO
METABOLISMO DE PORÍFEROS**

Trabalho de Conclusão de Curso, do curso de Medicina, da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob orientação
da Professora Suzana Ferreira Alves.

GOIÂNIA, 2025

SUMÁRIO

Resumo	4
Abstract	4
Introdução	4
Metodologia.....	6
Resultados e discussão.....	6
Tabela 1	10
Considerações finais	16
Referências	16

Resumo

As esponjas marinhas (Filo Porifera) são organismos abundantes e amplamente distribuídos nos ecossistemas aquáticos, reconhecidos por sua associação com diversos microrganismos simbiotes e pela produção de metabólitos secundários com atividade farmacológica. Nas últimas décadas, compostos derivados de poríferos têm despertado interesse significativo devido ao seu potencial antiviral, especialmente diante da emergência de epidemias virais como a COVID-19, HIV e hepatites virais. Esta revisão bibliográfica teve como objetivo identificar compostos isolados de esponjas marinhas com potencial antiviral descritos na literatura entre 2020 e 2025, utilizando a base de dados *PubMed* e os descritores “*marine sponge*” e “*antiviral*”. Foram incluídos estudos que demonstrassem claramente a atividade antiviral dos compostos isolados. Os resultados apontam para uma diversidade de moléculas bioativas em ensaios *in vitro*, simulações *in silico* e, em menor proporção, modelos *in vivo*, atuando sobre diferentes etapas do ciclo viral, como inibição de proteases, bloqueio da entrada viral, modulação do sistema imune e supressão da replicação. Vários compostos mostraram-se promissores para a realização de estudos mais robustos, e, ainda, alguns deles apresentaram atividade antiviral para mais de uma doença, como a Ilimaquinona (C22H30O4) e o Hamigerano B. Apesar dos avanços, a maior parte dos estudos encontra-se em fases iniciais, sendo necessários ensaios pré-clínicos e clínicos para viabilizar sua aplicação terapêutica. Os achados reforçam o potencial dos poríferos como fontes de novos antivirais e destacam a importância da bioprospecção marinha no enfrentamento das doenças infecciosas emergentes.

Palavras-chaves: Esponjas Marinhas; Poríferos; Compostos Antivirais; HIV; SARS-CoV-2, Hepatite; Saúde Pública.

Abstract

Marine sponges (Phylum Porifera) are abundant organisms widely distributed in aquatic ecosystems, recognized for their association with various symbiotic microorganisms and for producing secondary metabolites with pharmacological activity. In recent decades, compounds derived from poriferans have attracted significant interest due to their antiviral potential, especially given the emergence of viral epidemics such as COVID-19, HIV, and viral hepatitis. This bibliographic review aimed to identify antiviral compounds isolated from marine sponges, described in the literature between 2020 and 2025, using the PubMed database and the descriptors "marine sponge" and "antiviral". Studies clearly demonstrating the antiviral activity of isolated compounds were included. The results indicate a diversity of bioactive molecules in *in vitro* assays, *in silico* simulations, and, to a lesser extent, *in vivo* models, acting on different stages of the viral cycle, such as protease inhibition, blockade of viral entry, immune system modulation, and replication suppression. Several compounds proved promising for more robust studies, and some even showed antiviral activity for more than one disease, such as Ilimaquinone (C22H30O4) and Hamigeran B. Despite the advances, most studies are in early stages, requiring preclinical and clinical trials to enable their therapeutic application. The findings reinforce the potential of poriferans as sources of novel antiviral agents and highlight the importance of marine bioprospecting in combating emerging infectious diseases.

Keywords: Marine Sponges; Porifera; Antiviral Agents; HIV; SARS-CoV-2; Hepatitis; Public Health.

Introdução

Os poríferos são animais sésseis e invertebrados, em sua grande maioria marinhos que fazem parte do filo mais primitivo dentro da classificação atual do reino animal (SANTOS, 2021). As esponjas marinhas são animais filtradores que estão em contato com milhares de microrganismos diariamente, um milímetro de água pode conter mais de 10 milhões de vírus entrando em contato com os poríferos e vários organismos que fazem simbiose com as esponjas, algo extremamente vantajoso como

mecanismo de sobrevivência tanto para as esponjas como para os hospedeiros, dentre os quais se destacam bactérias, algas e fungos (Geahchan; Ehrlich; Rahman, 2021).

Esses animais possuem uma importância inestimável para a bioprospecção farmacológica, uma vez que as moléculas das esponjas marinhas apresentam uma vasta atividade biológica, como anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante e antimalárica (Hong *et al.*, 2022). Mediante a isso, o seu estudo frente às doenças virais mostra-se de grande valor, já que elas possuem uma alta prevalência mundial e as opções terapêuticas são limitadas.

Apesar dos grandes avanços científicos na área da saúde, o tratamento das infecções virais ainda é um desafio. Por exemplo, a pandemia da COVID-19, decretada pela OMS em 11 de março de 2020 (*Histórico Da Emergência Internacional de COVID-19*, 2023), só começou a ter um decréscimo nos números de casos confirmados e de doentes graves após o desenvolvimento da vacina, a qual demorou quase um ano para ser desenvolvida (*A Velocidade Com Que Foi Criada a Vacina Da Covid-19 é Motivo de Preocupação? Especialista Do Butantan Responde*, n.d.). Até o mês de maio de 2025 foram confirmados 39.258.562 casos e um total de 716.136 óbitos pela COVID-19, no Brasil. Sendo que, a região com o maior número de contaminação foi a Sudeste, com 15.702.579 casos confirmados, e 345.824 óbitos. Na região Centro-Oeste, foram notificados 4.610.386 casos, e 67.299 óbitos, com o estado de Goiás tendo quase metade dos números de infectados, 2.074.085 de casos confirmados e 28.631 óbitos (*COVID19 Painel Coronavirus*, 2025).

Outra infecção viral que trouxe e ainda causa grande impacto mundial é o HIV. Esta doença apareceu na década de 80 de forma insidiosa e desconhecida até que uma grande epidemia de casos a trouxe à tona, o preconceito com os doentes foi tão grande que ainda hoje em dia existe estigma sobre o assunto por parte da população. Em 2023 houve um aumento de 4,5% nos casos de HIV comparado com o ano de 2022, com um total de 46.495 casos de HIV confirmados no Brasil, sendo sexo predominante masculino, 70,7% dos casos. Já a região mais acometida foi a Sudeste, com 16.134 (34,7%). Em relação à idade, as faixas etárias mais jovens continuam sendo significativamente afetadas, com destaque para indivíduos entre 20 e 34 anos. (Ministério da Saúde, 2024).

Além disso, as hepatites virais constituem outro exemplo expressivo de agravo à saúde pública mundial. Em 2016 houve a Assembleia Mundial da Saúde, nela foi estipulado como meta acabar com a epidemia da hepatite e outras doenças até o ano de 2030, sendo que o Brasil é um dos países signatários dessa estratégia. De 2000 ao ano de 2023, foram notificados, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), 785.571 casos de hepatites virais no Brasil. A maior parte dos casos confirmados foi de hepatite C, 316.916 (40,6%); seguido pela hepatite B, 289.029 (36,8%); hepatite A, 171.255 (21,8%); hepatite D, 4.525 (0,6%); hepatite E, 1.846 casos (0,2%) (Ministério da Saúde, 2024).

Por meio desse panorama o estudo das esponjas marinha para a produção de antivirais se torna extremamente relevante já que até 2021 mais de 18.149 novos compostos haviam sido isolados das esponjas, sendo os de ação antiviral de origem peptídica ou alcalóide (Carroll *et al.* 2021; Hu *et al.* 2015; Hong *et al.*, 2022). Esses produtos com propriedade antiviral são obtidas de duas formas principais por substâncias provenientes da própria esponja, como nucleotídeos análogos espongouridina e espongotimidina isolados de esponjas *Cryptotethya* (Bergmann; Feeney, 1951; Hamoda *et al.*, 2021; Ganida *et al.*, 2021), ou por meio de metabólitos secundários dos organismos associados as esponjas, como a bactéria *Streptomyces* sp. NMF6 (Fahmy; Abdel-Tawab, 2021). As potenciais propriedades antivirais trazidas com mais frequência pelos artigos são contra o vírus do HIV, Hepatite e COVID 19, como é mostrado por de Varijakzhan (2021) no artigo “Bioactive Compounds from Marine Sponges: Fundamentals and Applications”.

Atualmente, já existem vários fármacos com propriedades antivirais, sendo que alguns deles os organismos marinhos foram cruciais para os seus desenvolvimentos. Embora, muitos fármacos sejam prototipados de forma sintética e com o auxílio de softwares, os poríferos e seus organismos associados tiveram um papel essencial para o descobrimento de seus mecanismos de ação e suas estruturas moleculares. A esponja *Cryptotethya crypta*, extraída da região do Caribe na década de 1950, por exemplo, foi fundamental para que a partir da estrutura de seu metabólitos espongotimidina e espongouridina fosse desenvolvido a zidovudina (AZT), fármaco para o tratamento do HIV e fármacos nucleosídeos análogos, como a vidarabina (Ara-a), utilizado

no tratamento de infecções virais, como Herpes Simples tipo 1 e tipo 2 e a Varicela-Zoster; e a citarabina (Ara-C) que é utilizado como quimioterápico em algumas leucemias (Izzati *et al.*, 2021).

Diante do exposto, os objetivos deste trabalho foram identificar as principais espécies de esponjas marinhas e seus organismos associados com poder antiviral, os principais metabólitos e seus mecanismos de ação, assim como as principais doenças de origem viral que esses compostos apresentaram atividade antiviral.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, a qual foi utilizado o banco de dados PUBMED, com os descritores “*marine sponge*” AND “*antiviral*”, e um delineamento temporal de 2020 a 2025. Os critérios de inclusão da revisão corresponderam à presença de ambos os descritores, assim como a disponibilidade integral de textos de acesso aberto e artigos no idioma Inglês, Português e Espanhol. Como critério de exclusão, exclui-se artigos com ausência de informações sobre atividade antiviral de metabólitos presentes em poríferos ou em organismos associados. Encontrou-se na busca 56 artigos, os resumos foram lidos avaliando a compatibilidade com o tema, 34 artigos foram excluídos, incluindo assim 22 artigos para a revisão.

Resultados e discussão

O levantamento bibliográfico mostrou que há muitas moléculas derivadas de poríferos e seus organismos associados, sendo HIV, SARS-CoV-2 e Hepatites os vírus mais abordados. Contudo, como a maioria dos estudos identificados possui um enfoque exploratório, priorizando a descoberta inicial de compostos, observa-se que muitas informações detalhadas sobre eles ainda não foram completamente elucidadas.

Na literatura observou-se que há muitos estudos envolvendo substâncias marinhas para a busca de atividade anti-SARS-CoV-2. Nessa revisão de literatura encontrou-se mais de 26 compostos provenientes de poríferos e organismos associados, apesar disso, no momento, poucos têm utilidade clínica, já que grande parte dos compostos abordado pelos artigos são de estudos experimentais *in vitro* e simulações *in silico*, sendo que mais estudos são necessários para a confirmação e análise da propriedade anti-SARS-CoV-2 dos compostos.

Os principais locais de ação dos compostos encontrados são na protease principal do vírus (Mpro- Main Protease), glicoproteína SPIKE, e nas proteínas não estruturais do SARS-CoV-2 (NSP- Non-Structural Proteins), A Mpro é uma protease que tem como função clivar grandes lipoproteínas virais em componentes menores e funcionais, sendo fundamental para a replicação e transcrição viral (Surti *et al.*, 2020). A vantagem de agir sobre a Mpro é que ela é funcionalmente e estruturalmente não homóloga à enzima protease humana (SEPAY *et al.*, 2021). Já a proteína Spike (S), é responsável por mediar a entrada do vírus na célula hospedeira, ela se liga pela subunidade S1, mais especificamente pelo domínio RBD, aos receptores ACE2 do hospedeiro, em seguida a subunidade S2 é ativada quando proteases humanas, como TMPRSS2 tenta clivar a proteína S, dessa forma ocorrendo a fusão das membranas do parasita com a do hospedeiro (El-Demerdash *et al.*, 2021). Quanto às NSPs, existem várias e elas têm diversas funções, algumas como a NSP12 (RdRp) atua na replicação do DNA viral; já a NSP5 (Mpro) e NSP3 (PLpro- Pain-Like Protease) tem a função de clivar poliproteínas, sendo que a PLpro também modula a resposta imunológica do hospedeiro, pela remoção da ubiquitina e ISG15 das proteínas celulares, dessa forma burlando o sistema imunológico (Surti *et al.*, 2020). Apesar de alguns artigos citarem o sítio de ação dos compostos, são poucos os que descrevem mecanismo de ação, o que impede análises mais aprofundadas.

Em um estudo *in silico*, foi investigado o potencial de ligação de 15 alcaloides marinhos contendo guanidina, previamente isolados da esponja marinha *Monanchora* n. sp., contra uma série de proteínas do SARS-CoV-2. Foram selecionadas cinco proteínas do vírus (estruturais e não estruturais), incluindo: a protease principal do SARS-CoV-2 (Mpro), as glicoproteínas de espícula, a fosfoproteína do nucleocapsídeo, a glicoproteína de membrana e a proteína não estrutural nsp10. (El-Demerdash, Amr *et al.*, 2021). Resultado semelhante foi encontrada por Elhady *et al.* em que seu estudo *in silico* da avaliação do isolamento

de sesterterpenos escalenos da esponja *Hyrtilios erectus*, mostrou que as substâncias 19 acetylsesterstatin 3, e, 12 β -acetoxy,16-epi-hyrtilolide mostraram ação anti-SARS-CoV-2 de duas formas, pela interação do composto com a protease Mpro, e pela interação dos compostos com a endoribunuclease Nsp15 NendoU (2021).

Quinze alcaloides guanidínicos policíclicos estruturalmente distintos foram exaustivamente avaliados quanto ao seu potencial antiviral virtual contra essas cinco proteínas do SARS-CoV-2. Entre eles, os esqueletos pentacíclicos guanidínicos crambescidinas 786 e 826 apresentaram os maiores valores de ligação e as menores energias livres de interação. Esses resultados foram confirmados por meio de simulações de dinâmica molecular, que demonstraram grande estabilidade, o que abre caminho para futuras investigações *in vitro* e *in vivo* desses compostos como potenciais candidatos a fármacos anti-COVID-19 (El-Demerdash, Amr *et al.*, 2021).

Além disso, os compostos exibiram perfis ADMET *in silico* muito promissores, apresentando altas margens de segurança em cinco modelos preditivos de toxicidade. Esses resultados aumentam significativamente a probabilidade de que esses compostos possam ser testados em experimentos e estudos maiores para resultados mais sólidos de suas propriedades antivirais (El-Demerdash, Amr *et al.*, 2021).

Um outro composto que mostrou propriedades bem interessantes contra o SARS-CoV-2 foi o polifosfato inorgânico (polyP), que é uma molécula presente em todos os seres vivos. No artigo de Geahchan *et al.* foi descrito a sua capacidade de se ligar ao domínio de ligação (RBD) da proteína SPIKE, assim inibindo a interação com o receptor ACE-2 da célula hospedeira e como resultado diminui a replicação viral, além disso ela induz a degradação do receptor ACE-2 na célula hospedeira, reduz as tempestades de citocinas, por meio da inibição da via Nf-Kb, e teve sua propriedade antiviral aumentada quando em sinergismo com dexametasona ou composto antioxidante quercetina, já que ocorre um aumento da expressão da glicoproteína do muco MUC5AC, aumentando a barreira física de proteção da via aérea, consequentemente estimulando o sistema imune inato do hospedeiro (2021). Ainda sobre esse mesmo trabalho, os autores relatam a substância bromotyrosina que é liberada por células especializadas, esferulócitos, das esponjas da classe Desmospongiae quando há alguma alteração das condições do meio. Essa substância apresentou ação dupla, se ligando à proteína Spike do SARS-CoV-2, ao mesmo tempo que teve ação contra o vírus do HIV inibindo a síntese, replicação e proliferação do HIV-1.

Quanto às moléculas que apresentaram atividade anti-HIV, as pirroloiminoquinonas foram investigadas apenas de forma superficial. Alguns autores avaliaram a capacidade de diversas substâncias em inibir a fusão celular mediada pelo envelope do HIV-1. Os pesquisadores sugeriram que a atividade observada nesse ensaio poderia estar relacionada à inibição de enzimas modificadoras de DNA, uma vez que os resultados mostraram correlação com relatos da literatura sobre a inibição da topoisomerase II. Além disso, a atividade antiviral das pirroloiminoquinonas descreveu os compostos (+)-discorhabdina A, discorhabdina C e 3-di-hidrodiscorhabdina C como inibidores da proliferação e da replicação do vírus da hepatite C em culturas de células humanas, embora esses compostos também tenham se mostrado citotóxicos para as células hospedeiras. (Kalinski, Jarmo-Charles J *et al.*, 2022).

Em um estudo sobre actinobactérias presentes em poríferos, a *Streptomyces lavendulae* produziu peptídeos. Esses peptídeos não apresentaram atividade inibitória contra as enzimas do HIV; no entanto, atuam por meio da interação com moléculas da superfície celular das células-alvo, inibindo a adsorção do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) a essas células. *Streptomyces chromofuscus* produziu um inibidor de protease (PISC-2002) a partir dos sobrenadantes de sua cultura. O PISC-2002 exerce um papel importante como agente antiviral contra o vírus influenza A/Rostock/34 (H7N7). Já *Streptomyces* sp. produziu pimprinina, um alcalóide extracelular que apresenta propriedades físico-químicas significativas, atividades antimicrobianas, atividade anticonvulsivante, além de demonstrar atividade antiviral contra o enterovírus 71. (Selim, Manal Selim Mohamed *et al.*, 2021).

Um trabalho científico Varijakzhan *et al.* (2021) observou que o composto Manzamina A isolado de um alcalóide inibe a replicação viral, atuando como um regulador negativo do gene ICP0, uma proteína celular infecciosa que é produzida na fase inicial da infecção pelo vírus HSV-1. Em uma revisão foi descrito que alguns compostos foram isolados da esponja marinha

Stryphnus fortis, verificou-se que esses compostos atuam como agentes antivirais contra o vírus Herpes simples tipo 1 (HSV-1), o vírus da estomatite vesicular (VSV) e o Coronavírus A-59. Uma fração enriquecida com halistanol e seu sulfato de halistanol C que foram isolados da esponja *Petromica citrina*, coletada no Brasil, apresentaram atividade anti-herpética por meio da redução da infectividade viral, por meio da inibição da entrada do vírus nas células e comprometimento dos níveis das proteínas ICP27 e gD do HSV-1. Em um estudo semelhante, foi demonstrado que um extrato bruto da esponja marinha *Grayella cyathophora*, coletada ao longo do Golfo de Aqaba, no Mar Vermelho, apresentou elevado efeito citotóxico em células Vero infectadas pelo vírus da hepatite A (Esposito, Roberta *et al.*, 2022).

Além disso, foram isolados terpenóides anti-HIV de *Phorbas* sp., nomeadamente, os alotaketais C e D, ansellona A e anvilona A. Foi relatado que esses compostos terpenóides ativam a expressão latente do gene proviral do HIV-1 em um modelo de linha celular representando reservatórios latentes do HIV-1, sendo que a atividade mais elevada foi observada para o alotaketal C, que se mostrou mais potente do que o fármaco controle prostratina na mesma concentração. Ademais, o hamigerano B demonstrou atividade extremamente potente contra os vírus Herpes simples e da poliomielite, apresentando 100% de inibição com baixíssima citotoxicidade na concentração de 132 µg. A variolina B também exibiu potente atividade contra o vírus Herpes simples tipo I, embora tenha mostrado atividade fraca contra o vírus da poliomielite tipo I (Elgoud Said, Asmaa Abo *et al.*, 2021).

Um outro estudo, por meio do ensaio de transcriptase reversa, foi possível determinar que a aeroplisinina-1 e a fistularina-3, isoladas das esponjas do Caribe *Verongula rigida* e *Aiolochoira crassa*, respectivamente, inibiram a replicação do HIV-1 em células mononucleares do sangue periférico. Os resultados de nossos estudos mostraram que esses compostos, juntamente com a purealidina B, exibiram atividade anti-HIV-1. Para isso, utilizou-se citometria de fluxo com base na expressão de GFP, observou-se uma inibição da replicação viral dependente da dose, causada pela aeroplisinina-1 e pela purealidina B. Da mesma forma, os três compostos inibiram a transcrição reversa e a importação nuclear do DNA viral. Os molipídios, outro grupo de derivados das bromotirosinas, também demonstraram atividade anti-HIV-1, sem apresentar citotoxicidade para células do sangue periférico, conforme avaliado pelo ensaio MTT (Serna-Arbeláez, Maria S *et al.*, 2021).

Um conjunto de estudos investigou o potencial contra o vírus da Hepatite C, Varijakzhan *et al.* trouxe como resultado que moléculas sesterterpenoides atuam inibindo as atividades de RNA helicase e ATPase da proteína NS3 do vírus da Hepatite C de maneira dependente da dose. A ação inibidora foi do tipo não competitiva, impedindo que a proteína NS3 do vírus se ligue ao RNA de fita simples. No mesmo estudo, foi isolado um composto bifenólico derivado da bromotirosina que inibe a proteína NS3 de se ligar ao RNA de fita simples (ssRNA) do vírus de maneira dose-dependente, ou seja, age impedindo a sua replicação. O composto atua como um inibidor não competitivo da helicase, ligando-se ao sítio alostérico e gerando mudanças conformacionais em sua estrutura. Esse composto também inibe a ATPase (2021).

Em paralelo, um estudo sobre a esponja marinha *Amphimedon spp.* concluiu que a pirinodemina D e a nakinadina B que foram isoladas apresentam potencial como candidatas a fármacos anti-HCV, devido à forte atividade inibitória demonstrada contra a enzima protease-helicase NS3-4A (Shady, Nourhan Hisham *et al.*).

Sob outro aspecto, envolvendo o vírus da Hepatite B, de acordo com Hamoda *et al.* a presença do grupo hidroquinona e as ligações duplas no C-5 e C-9 de um sesquiterpeno estão relacionadas com a inibição do promotor central do vírus Hepatite B e pela menor produção das partículas virais. Além disso, o sesquiterpeno mostrou-se ser um supressor da replicação viral por meio da regulação negativa da atividade do promotor (2021).

Novos terpenos lactâmicos e terpenos furanos conhecidos foram isolados do extrato orgânico da esponja marinha *Ircinia felix*, em um ensaio de infecção de rodada única em células de adenocarcinoma pulmonar. A avaliação biológica revelou que a variabilina e o ircinialactâmico J apresentaram atividade anti-HAdV (*Human Adenovirus*) significativa. Especificamente, o ircinialactâmico J demonstrou atividade antiviral contra o HAdV em baixas concentrações, sem citotoxicidade aparente, mostrando eficácia superior à do padrão cidofovir®, medicamento atualmente utilizado de forma não específica no tratamento de infecções pelo Adenovírus Humano (Ruiz-Molina, Ana *et al.*, 2024).

A riqueza da fauna marinha como fonte de metabólitos com atividade antiviral a partir de poríferos e seus simbioses é inquestionável, por outro lado ainda há muitos desafios a serem superados, seja por fatores intrínsecos aos organismos produtores, seja por fatores extrínsecos como os próprios vírus e o meio ambiente. Um dos grandes impasses no desenvolvimento de substâncias potencialmente ativas contra os vírus é a própria natureza dos alvos virais, uma vez que a simples exposição desses parasitas ao meio ambiente leva a processos de mutação, o que produz uma busca incessante por novos agentes terapêuticos e a descoberta de novos locais de ação destes agentes. Somado a isso, outro grande impasse no desenvolvimento dessa classe de medicamento é a frequente falta de elucidação dos mecanismos de ação dos compostos, uma vez que houve grande dificuldade de achar informações mais aprofundada sobre os mecanismos moleculares envolvidos, apesar de ser muito fácil achar moléculas com ação antiviral e uma vasta descrição química delas.

Além disso, do ponto de vista prático as pesquisas são onerosas e demandam uma alta quantidade de tempo para a realização. Para os estudos *in vitro*, há um longo processo desde a escolha da espécie a ser estudada, obtenção da esponja, armazenamento e extração de seus metabólitos, testes controlados com o vírus de interesse até a elaboração do trabalho escrito e sua publicação. Os ensaios *in vitro* são dispendiosos, de difícil execução e demorados, uma vez que o processo de extração dos compostos dos poríferos para estudo é altamente complexo, a obtenção das esponjas marinhas é muito difícil devido à região específicas que elas se encontram no oceano e no globo, maioria dos estudos são de esponjas da região asiática. Ampliar a dimensão das pesquisas e estudar mais a fundo algumas espécies significa maior bioprospecção, o que pode tornar as pesquisas inviáveis, pela quantidade de substrato necessário e o desequilíbrio ambiental que isso pode causar, a identificação das espécies de esponjas também pode ser um grande desafio, impedindo a reprodutibilidade e avanço dos estudos. Já os estudos *in silico*, apesar de serem mais rápidos e relativamente mais fácil de se realizar exigem um grande conhecimento específico e técnico, o que limita a produção científica.

Apesar dos desafios, os resultados obtidos pelos estudos desses compostos até os dias atuais e a constante evolução da tecnologia nos permite ter uma visão otimista do futuro quanto a participação de esponjas e seus associados no desenvolvimento de novas drogas e fármacos mais eficientes. A existência de milhões de substâncias e o fato de várias agir sobre o mesmo sítio de ação aumenta as chances de bioprospecção farmacológica. Outro aspecto importante é a utilização dos softwares que permitem o estudo das propriedades, dinâmica molecular e interação com diferentes vírus sem ao menos precisar de um laboratório para estudos iniciais e teóricos, o que facilita a análise dos compostos e também possibilita o desenvolvimento de fármacos a partir de fontes mais acessíveis, como produtos de origem vegetal ou totalmente sintéticos, evitando o problema da demanda de substrato, uma vez que conhecendo o mecanismo de ação é possível produzir substâncias análogas.

Dessa forma, os objetivos estipulados para a realização do trabalho foram atingidos, assim foi possível triar as principais moléculas com atividade antiviral extraídas a partir do metabolismo de poríferos, assim como identificar as doenças virais mais frequentemente abordadas e os mecanismos de ação/local de atividade dos metabólitos, quando fornecido pelos artigos. Portanto, conseguimos compilar as principais informações sobre os metabólitos obtidos de poríferos e seus simbioses na Tabela 1 logo abaixo, e assim elevar a produção científica sobre o assunto.

Tabela 1

Compostos Provenientes de Esponjas Marinhas e Organismos Associados com Potencial Atividade Antiviral

ARTIGO	ORGANISMO ASSOCIADO	ESPÉCIE DA ESPONJA	METABÓLITO	GRUPO QUÍMICO	VÍRUS-ALVO	MECANISMO PROPOSTO/ LOCAL DE AÇÃO DO METABÓLITO
(Fahmy & Abdel-Tawab, 2021)	Bactéria Streptomyces sp. NMF6	<i>Diacarnus ardoukobae</i>	Extrato de acetato de etila (EtOAc) preparado a partir de Streptomyces sp. NMF6	*	HSV-1, CoxB4, e hepatite A	*
(Hamoda <i>et al.</i> , 2021)	NP	<i>Axinellacf. corrugate</i>	Derivados de cumarina (éster metílico do ácido esculetínico-4-carboxílico e o éster etílico do ácido esculetínico-4-carboxílico)	Cumarinas	SARS-CoV-2	Inibição da atividade da enzima Mpro do SARS-coronavírus
	NP	<i>Hamigera tarangaensis</i>	Hamigerano B	Macrolídeo	SARS-CoV-2	Inibição da atividade da enzima Mpro do SARS-CoV e SARS-CoV-2
	NP	<i>Desmapsamma anchorata</i>	Álcool chimílico (1-O-hexadecilglicero l)	Éter Lipídico	SARS-CoV-2	Interação do composto com a enzima Mpro do SARS-CoV-2
	NP	<i>Cacospongia mycofijiensis</i>	Terpenoid T3	Terpenoide	SARS-CoV-2	Atividade potencial de inibição da enzima Mpro do SARS-CoV-2
	NP	<i>Theonella swinhoei</i>	Pseudoteonamid a C e D aeruginosin 98B	Peptídeos	SARS-CoV-2	Atividade inibitória da enzima protease de serina transmembranar humana 2 (TMPRSS2) e contra a protease Mpro.
	NP	*	Análogos nucleotídicos	*	SARS-CoV-2	Inibem a RdRp viral, Mpro e TMPRSS2.
(Varijakzhan <i>et al.</i> , 2021)	NP	<i>Dysidea avara</i>	6'-Hydroxy avarol (R1: OH) e 3'-hydroxy avarone (R1: OH)	*	HIV	*

NP	<i>Hamigera tarangaensis</i>	Hamigerano B	Macrolídeo	Herpes e polio vírus	*
NP	<i>Dactylospongia metachromia</i>	Metachromin A	Sesquiterpeno	hepatite B	Inibição do promotor central do vírus Hepatite B e supressor da replicação viral
Cepa fúngica Stachybotris sp. HH1 ZSDS1F1-2	Esonja desconhecida	Stachybogriseph enone B, Grisephenone A e 3,6,8-trihydroxy-1-methylxanthone	Derivados de xantona	Enterovírus	*
NP	Dysidea sp.	3,5-dibromo-2-(2,4-dibromofenoxi)-fenol e o 3,4,5-tribromo-2-(2,4-dibromofenoxi)-fenol	Éteres difenílicos polibromados	hepatite B	*
NP	<i>L. variabilis</i>	Manoalide	Sesterterpenoide	Hepatite C	Inibição não competitiva a proteína NS3 e RNA helicase
NP	Psammaphysilla sp., Poecillastra sp. e Jaspis sp.	Psammaphina A	Composto biphenólico derivado da bromotirosina	Hepatite C	Inibe a proteína NS3 de se ligar ao RNA de fita simples (ssRNA) e também inibe a ATPase.
NP	Substância encontradas em esponjas marinhas do gênero Haliclona, Chalinidae, Niphatidae, Petrosidae, Thorectidae e da família Irciniidae. Embora a pesquisada no artigo foi a do gênero Acanthostrongylophora.	Manzamine A	É um alcaloide Beta-carbonila	Herpes Vírus Simples tipo-1 (HSV-1)	Atua como um regulador negativo do gene ICP0, inibindo a replicação viral.

	NP	<i>Iotrochota baculifera</i>	Compostos baculiferinas C, E-H e K-N	Alcaloides derivados do aminoácido DOPA (2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) ácido propiônico)	HIV-1	*
	NP	<i>Stelletta</i> sp.	Stellettapeptinas A e B	Compostos depsipeptídicos	HIV-1	*
(Hafez Ghoran <i>et al.</i> , 2022)	fungo <i>A. versicolor</i> , da cepa SCSIO41016, presente em uma esponja marinha	*	Nidurufin	Antraquinonas	Atividade antiviral, não relata qual.	*
	fungo <i>Aspergillus versicolor</i> , cepa SCSIO 41016	*	Noraverufanin	Antraquinonas	Atividade antiviral, não relata qual.	*
(Hong <i>et al.</i> , 2022)	NP	<i>Theonella</i> sp.	Koshikamidas cíclicos F e H	Depsipeptídeos	HIV-1	O composto impede a entrada do vírus HIV-1 na célula hospedeira
	NP	<i>Siliquariaspongia mirabilis</i>	Celebesidas A	Depsipeptídeo	HIV-1	*
	NP	<i>Stelletta clavosa</i>	Mirabamidas E-H	Depsipeptídeos	HIV-1	*
	NP	<i>Stelletta</i> sp.	Stellettapeptinas A e B	Depsipeptídeos	HIV-1	*
	NP	<i>Iotrochota baculifera</i>	Baculiferinas C, E-H, e K-N	Alcaloides	HIV-1	*
(Izzati <i>et al.</i> , 2021)	NP	<i>Siliquariaspongia mirabilis</i>	Celebesida A	Depsipeptídeo	HIV	*
	NP	<i>S. mirabilis</i>	Theopapuamide B	Peptide	HIV	*
(Das <i>et al.</i> , 2022)	NP	<i>Hamigera tarangaensis</i>	Hamigerano B	Macrolídeo	Herpes e polio vírus	*
	NP	<i>Callipelta</i> sp.	Callipeltina A	Depsipeptídeo	HIV	*

	Presente em bactérias marinhas (Cyanobacterium synepchococcus)	Presente em esponjas marinhas	polyP	Polifosfato	SARS-CoV-2	PolyP se ligou ao domínio de ligação (RBD) da proteína SPIKE PolyP induziu a degradação do receptor ACE-2 na célula hospedeira. PolyP reduziu as tempestades de citocinas, por meio da inibição da via Nf-Kb.
	NP	Esponjas da família Aplysindae	5 compostos (C19H40O3, C16H30O2, C22H32O4, C21H26O3, C31H30Br6N4O11)	*	SARS-CoV-2	Interação dos compostos com a protease Mpro.
(Geahchan <i>et al.</i> , 2021)	NP	Esponja marinha da classe Desmospongiae, da ordem Verogiida	Bromotyrosine	Derivado do aminoácido tirosina	HIV e SARS-CoV-2	Inibe a síntese, replicação e proliferação do HIV-1; se liga à proteína Spike do SARS-CoV-2.
	NP	*	Ilimaquinone	Sesquiterpenos quinonas	SARS-CoV-2	Inibe proteínas virais, como PLpro e as NPS
	NP	*	Remdesivir é um pró-farmaco que é utilizado contra o SARS-CoV-2 e foi inspirado em nucleosídeos naturais	Análogo de nucleotídeo sintético	SARS-CoV-2	Inibe proteínas virais, principalmente a RdRp, impedindo a replicação viral.
	NP	Tectitethya crypta (anteriormente nomeada como Cryptotethya crypta e Tethya crypta)	O nucleosídeo modificado Ara-A (vidarabine), já é comercializado, foi inspirado nos compostos marinhos Spongouridina e spongotimidina	Nucleosídeos	Herpes simplex e varicela-zoster	Inibe a enzima DNA polimerase viral
	NP	Esponja marinha	Extrato de esponjas marinhas	*	Adenovirus humano (HAdV).	*
(Fernández <i>et al.</i> , 2024)	Actinomiceto Streptomyces sp. CMN-62	Esponja marinha	Anthranoside produzido pela bactéria	Glicosídeo	H1N1	Inibe a reação de NFkB.

	NP	Esponja Topsentia	Alcaloides bis- e tris-indólicos (bis-indóis Dihydrospogotone C, Spogotone C e tris-indol Tulongicin)	Alcaloides Indólicos	HIV, HxB2 e YU2	*
	NP	Esponjas do gênero Topsentia	Dibromodeoxytopsentin	Alcaloide Indólico	HIV (YU2)	*
	NP	Acanthostrongylophora sp.	Xestomanzamine A	Alcaloide	HIV	*
(Elhady <i>et al.</i> , 2021)	NP	Esponja da ordem Dictyoceradida, família Thorectidae, e espécie Hyrtios erectus	19 acetylsesterstatins	Sesterterpenos escalaranos	SARS-CoV-2	Interação do composto com a protease Mpro e com a endoribunucleas e Nsp15 NendoU
	NP	Esponja da ordem Dictyoceradida, família Thorectida, e espécie Hyrtios erectus	12β-acetoxy,16-epi-hyrtiolide	Sesterterpenos escalaranos	SARS-CoV-2	
(Elgohary <i>et al.</i> , 2022)	NP	Esponjas dos gêneros Batzella, Clathria e Monanchora	Batzelladine H	Alcaloide guanidínico policíclico	SARS-CoV-2	Interação com proteína Mpro
	NP	Esponjas dos gêneros Batzella, Clathria e Monanchora	Batzelladine I	Alcaloide guanidínico policíclico	SARS-CoV-2	Interação com proteína Mpro
(Nabil-Adam <i>et al.</i> , 2020)	NP	Hyrtios aff. erectus	Substâncias terpenoide e quinolona presentes no extrato de acetato de etila da Hyrtios aff. erectus	Terpenoide e quinolonas	HIV	*
(El-Demerdash <i>et al.</i> , 2021)	NP	Monanchora n. sp.	Crambescidin 786	Alcalóide pentacíclicos	SARS-CoV-2	Afinidade de ligação contra Mpro, fosfoproteína de nucleocapsídeo e NSP10 do vírus

	NP	Monanchora n. sp.	Crambescidin 826	Alcalóide pentacíclicos	SARS-CoV-2	Afinidade de ligação contra Mpro, a glicoproteína Spike e fosfoproteína de nucleocapsídeo do vírus
(Surti <i>et al.</i> , 2020)	NP	<i>Hippospongia metachromia</i>	Ilimaquinona (C22H30O4)	Sesquiterpenos quinonas	SARS-CoV-2 e HIV	Interação contra Mpro do SARS-CoV-2 ; interação com PLpro do SARS-CoV-2; o artigo não cita a sua ação sobre o vírus do HIV.
(Sepay <i>et al.</i> , 2021)	NP	<i>Cacospongia Mycofijiensis</i>	Terpenoid (T3)	Terpenoide	SARS-CoV-2	Interação contra Mpro por meio de interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio
(Williams <i>et al.</i> , 2023)	NP	Esponja da ordem Dictyoceratida, família Thorectidae, e espécie <i>Dactylospongia elegans</i>	Thorectidiol A	Meroterpenoide	SARS-CoV-2	Interação com receptor Spike (RBD)
(Shady <i>et al.</i> , 2021)	NP	Amphimedon sp.	Amphimedoside C	*	SARS-CoV-2	Interação com maior com a enzima RdRp (NSP12) e menor com a protease Mpro
	NP	Amphimedon sp.	Nakinadine B	*	SARS-CoV-2	Interação com a Mpro e contra a enzima RdRp
	NP	Amphimedon sp.	20-hepacosenoic acid	*	SARS-CoV-2	Interação contra enzima RdRp e com a Mpro
(Kalinski, Jarmo-Charles J <i>et al.</i> , 2022).	NP	*	*	Pirroloiminoquinonas	HIV-1	Inibição da topoisomerase II
(Selim, Manal Selim Mohamed <i>et al.</i> , 2021).	NP	<i>Streptomyces lavendulae</i>	*	Peptídeos	HIV-1	Inibição da adsorção do HIV-1
	NP	<i>Streptomyces chromofuscus</i>	*	*	Influenza A/Rostock/34 (H7N7)	Inibidor de protease (PISC-2002)
	NP	Streptomyces sp.	Pimprina	*	Enterovírus	*

	<i>Stryphnus fortis</i>	*	*	*	Herpes simplex tipo 1, o vírus da estomatite vesicular e o Coronavírus A-59	*
(Esposito, Roberta <i>et al.</i> , 2022)	<i>Petromica citrina</i>	*	Halistanol	*	Herpes simplex tipo 1	Inibição da entrada do vírus nas células e comprometimento dos níveis das proteínas ICP27 e gD do HSV-1
	<i>Grayella cyathophora</i>	*	*	Extrato bruto	Hepatite A	*
(Elgoud Said, Asmaa Abo <i>et al.</i> , 2021)	Phorbas sp	*	Alotaketais C e D, anellona A e anvilona A	Terpenóides	HIV-1	Ativam a expressão latente do gene proviral
		*	Hamigerano B e variolina B		Herpes simples e poliomielite	*
(Shady, Nourhan Hisham <i>et al.</i> , 2020)	<i>Amphimedon spp</i>	*	Pirinodemina D e a nakinadina B	*	HCV	Inibição da enzima protease-helicase NS3-4A
(Serna-Arbeláez, Maria S <i>et al.</i> , 2022)	<i>Verongula rigida e Aiolochoira crassa</i>	*	Aeroplisinina-1 e a purealidina B	Bromotirosinas	HIV-1	Inibição da replicação viral
(Ruiz-Molina, Ana <i>et al.</i> , 2024)	<i>Ircinia felix</i>	*	Variabilina e o ircinialactâmico J	Terpenos	Adenovírus Humano	*

Notas:

NP: Não possui organismo associado

*: artigo não forneceu a informação

Considerações finais

Existem muitos metabólitos derivados de poríferos marinhos com propriedade antiviral, porém os estudos ainda estão concentrados em fases exploratórias, ensaios *in vitro* e simulações *in silico*, o que contribui para o avanço científico nesta área, mas ainda limita a sua aplicação clínica. Por outro lado, as perspectivas futuras para a bioprospecção desses compostos são promissoras, uma vez que o avanço contínuo no conhecimento sobre a biologia viral, aliado às constantes descobertas de novas substâncias bioativas pavimentam novos caminhos para o desenvolvimento de terapias contra doenças de origem viral.

Referências

1. *A velocidade com que foi criada a vacina da Covid-19 é motivo de preocupação? Especialista do Butantan responde.* (n.d.). Instituto Butantan. Retrieved May 25, 2025, from <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/a-velocidade-com-que-foi-criada-a-vacina-da-covid-19-e-motivo-de-preocupacao-especialista-do-butantan-responde>
2. *COVID19 Painel Coronavirus.* (2025). Coronavirus Brasil. <https://covid.saude.gov.br/>

3. Das, R., Rauf, A., Mitra, S., Emran, T. B., Hossain, M. J., Khan, Z., Naz, S., Ahmad, B., Meyyazhagan, A., Pushparaj, K., Wan, C. C., Balasubramanian, B., Rengasamy, K. RR., & Simal-Gandara, J. (2022). Therapeutic potential of marine macrolides: An overview from 1990 to 2022. *Chemico-Biological Interactions*, *365*, 110072. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110072>
4. El-Bondkly, E. A. M., El-Bondkly, A. A. M., & El-Bondkly, A. A. M. (2021). Marine endophytic fungal metabolites: A whole new world of pharmaceutical therapy exploration. *Heliyon*, *7*(3), e06362. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06362>
5. El-Demerdash, A., Metwaly, A. M., Hassan, A., Abd El-Aziz, T. M., Elkaeed, E. B., Eissa, I. H., Arafa, R. K., & Stockand, J. D. (2021). Comprehensive virtual screening of the antiviral potentialities of marine polycyclic guanidine alkaloids against sars-cov-2 (COVID-19). *Biomolecules*, *11*(3), 460. <https://doi.org/10.3390/biom11030460>
6. El-Demerdash, A., Metwaly, A. M., Hassan, A., Abd El-Aziz, T. M., Elkaeed, E. B., Eissa, I. H., Arafa, R. K., & Stockand, J. D. (2021). Comprehensive virtual screening of the antiviral potentialities of marine polycyclic guanidine alkaloids against sars-cov-2 (COVID-19). *Biomolecules*, *11*(3), 460. <https://doi.org/10.3390/biom11030460>
7. Elgohary, A. M., Elfiky, A. A., Pereira, F., Abd El-Aziz, T. M., Sobeh, M., Arafa, R. K., & El-Demerdash, A. (2022). Investigating the structure-activity relationship of marine polycyclic batzelladine alkaloids as promising inhibitors for SARS-CoV-2 main protease (Mpro). *Computers in Biology and Medicine*, *147*, 105738. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105738>
8. Elgoud Said, A. A., Mahmoud, B. K., Attia, E. Z., Abdelmohsen, U. R., & Fouad, M. A. (2021). Bioactive natural products from marine sponges belonging to family Hymedesmiidae. *RSC Advances*, *11*(27), 16179–16191. <https://doi.org/10.1039/d1ra00228g>
9. Elhady, S. S., Abdelhameed, R. F. A., Malatani, R. T., Alahdal, A. M., Bogari, H. A., Almalki, A. J., Mohammad, K. A., Ahmed, S. A., Khedr, A. I. M., & Darwish, K. M. (2021). Molecular docking and dynamics simulation study of hyrtios erectus isolated scalarane sesterterpenes as potential sars-cov-2 dual target inhibitors. *Biology*, *10*(5), 389. <https://doi.org/10.3390/biology10050389>
10. Esposito, R., Federico, S., Bertolino, M., Zupo, V., & Costantini, M. (2022). Marine demospongiae: A challenging treasure of bioactive compounds. *Marine Drugs*, *20*(4), 244. <https://doi.org/10.3390/md20040244>
11. Fahmy, N. M., & Abdel-Tawab, A. M. (2021). Isolation and characterization of marine sponge-associated *Streptomyces* sp. NMF6 strain producing secondary metabolite(s) possessing antimicrobial, antioxidant, anticancer, and antiviral activities. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, *19*(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00203-5>
12. Fernández, S., Arnáiz, V., Rufo, D., & Arroyo, Y. (2024). Current status of indole-derived marine natural products: Synthetic approaches and therapeutic applications. *Marine Drugs*, *22*(3), 126. <https://doi.org/10.3390/md22030126>
13. Geahchan, S., Ehrlich, H., & Rahman, M. (2021). The anti-viral applications of marine resources for COVID-19 treatment: An overview. *Marine Drugs*, *19*(8), 409. <https://doi.org/10.3390/md19080409>
14. Hafez Ghoran, S., Taktaz, F., Ayatollahi, S. A., & Kijjoa, A. (2022). Anthraquinones and their analogues from marine-derived fungi: Chemistry and biological activities. *Marine Drugs*, *20*(8), 474. <https://doi.org/10.3390/md20080474>
15. Hamoda, A. M., Fayed, B., Ashmawy, N. S., El-Shorbaji, A.-N. A., Hamdy, R., & Soliman, S. S. M. (2021). Marine Sponge is a Promising Natural Source of Anti-SARS-CoV-2 Scaffold. *Frontiers in Pharmacology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666664>
16. *Histórico da emergência internacional de COVID-19*. (2023). Organização Pan-Americana Da Saúde. <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-covid-19>
17. Hong, L.-L., Ding, Y.-F., Zhang, W., & Lin, H.-W. (2022). Chemical and biological diversity of new natural products

- from marine sponges: A review (2009–2018). *Marine Life Science & Technology*, 4(3), 356–372.
<https://doi.org/10.1007/s42995-022-00132-3>
18. Izzati, F., Warsito, M. F., Bayu, A., Prasetyoputri, A., Atikana, A., Sukmarini, L., Rahmawati, S. I., & Putra, M. Y. (2021). Chemical diversity and biological activity of secondary metabolites isolated from Indonesian marine invertebrates. *Molecules*, 26(7), 1898. <https://doi.org/10.3390/molecules26071898>
 19. Izzati, F., Warsito, M. F., Bayu, A., Prasetyoputri, A., Atikana, A., Sukmarini, L., Rahmawati, S. I., & Putra, M. Y. (2021). Chemical diversity and biological activity of secondary metabolites isolated from Indonesian marine invertebrates. *Molecules*, 26(7), 1898. <https://doi.org/10.3390/molecules26071898>
 20. Kalinski, J.-C. J., Polyzois, A., Waterworth, S. C., Siwe Noundou, X., & Dorrington, R. A. (2022). Current perspectives on pyrroloiminoquinones: Distribution, biosynthesis and drug discovery potential. *Molecules*, 27(24), 8724. <https://doi.org/10.3390/molecules27248724>
 21. Ministério da Saúde. (2024). *Boletim Epidemiológico*. Hepatites Virais (2024) — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2024/view>
 22. Ministério da Saúde. (2024b, December 13). Saúde divulga dados epidemiológicos sobre HIV e aids no Brasil. *Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis*. <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2024/dezembro/saude-divulga-dados-epidemiologicos-sobre-hiv-e-aids-no-brasil>
 23. Nabil-Adam, A., Shreadah, M. A., el Moneam, N. M. A., & el-Assar, S. A. (2020). Various In Vitro Bioactivities of Secondary Metabolites Isolated from the Sponge Hyrtios aff. Erectus from the Red Sea Coast of Egypt. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(2), 127–135. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.72677>
 24. Ruiz-Molina, A., Pech-Puch, D., Millán, R. E., Ageitos, L., Villegas-Hernández, H., Pachón, J., Pérez Sestelo, J., Sánchez-Céspedes, J., Rodríguez, J., & Jiménez, C. (2024). Uncovering the potent antiviral activity of the sesterterpenoids from the sponge *Ircinia felix* against human adenoviruses: From the natural source to the total synthesis. *Chemistry – A European Journal*, 30(66). <https://doi.org/10.1002/chem.202401844>
 25. Santos, H. D. S. (2021). Evolução do estudo de poríferos no Brasil: uma análise cienciométrica.
 26. Sepay, N., Sekar, A., Halder, U. C., Alarifi, A., & Afzal, M. (2021). Anti-COVID-19 terpenoid from marine sources: A docking, admet and molecular dynamics study. *Journal of Molecular Structure*, 1228, 129433. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129433>
 27. Serna-Arbeláez, M. S., Florez-Sampedro, L., Orozco, L. P., Ramírez, K., Galeano, E., & Zapata, W. (2021). Natural products with inhibitory activity against human immunodeficiency virus type 1. *Advances in Virology*, 2021, 1–22. <https://doi.org/10.1155/2021/5552088>
 28. Shady, N. H., Hayallah, A. M., Mohamed, M. F. A., Ghoneim, M. M., Chilingaryan, G., Al-Sanea, M. M., Fouad, M. A., Kamel, M. S., & Abdelmohsen, U. R. (2021). Targeting 3CLpro and SARS-CoV-2 RdRp by Amphimedon sp. Metabolites: A Computational Study. *Molecules*, 26(12), 3775. <https://doi.org/10.3390/molecules26123775>
 29. Shady, N. H., Khattab, A. R., Ahmed, S., Liu, M., Quinn, R. J., Fouad, M. A., Kamel, M. S., Muhsinah, A. B., Krischke, M., Mueller, M. J., & Abdelmohsen, U. R. (2020). Hepatitis C virus NS3 protease and helicase inhibitors from red sea sponge (*amphimedon*) species in green synthesized silver nanoparticles assisted by in silico modeling and metabolic profiling. *International Journal of Nanomedicine, Volume 15*, 3377–3389. <https://doi.org/10.2147/ijn.s233766>
 30. Selim, M. S. M., Abdelhamid, S. A., & Mohamed, S. S. (2021). Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 19(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00156-9>
 31. Surti, M., Patel, M., Adnan, M., Moin, A., Ashraf, S. A., Siddiqui, A. J., Snoussi, M., Deshpande, S., & Reddy, M. N.

- (2020). Ilimaquinone (marine sponge metabolite) as a novel inhibitor of SARS-CoV-2 key target proteins in comparison with suggested COVID-19 drugs: Designing, docking and molecular dynamics simulation study. *RSC Advances*, 10(62), 37707–37720. <https://doi.org/10.1039/d0ra06379g>
32. Varijakzhan, D., Loh, J.-Y., Yap, W.-S., Yusoff, K., Seboussi, R., Lim, S.-H. E., Lai, K.-S., & Chong, C.-M. (2021). Bioactive compounds from marine sponges: Fundamentals and applications. *Marine Drugs*, 19(5), 246. <https://doi.org/10.3390/md19050246>
33. Williams, D. E., Cassel, J., Zhu, J.-L., Yang, J.-X., de Voogd, N. J., Matainaho, T., Salvino, J. M., Wang, Y. A., Montaner, L. J., Tietjen, I., & Andersen, R. J. (2023). Thorectidiol A Isolated from the Marine Sponge *Dactylospongia elegans* Disrupts Interactions of the SARS-CoV-2 Spike Receptor Binding Domain with the Host ACE2 Receptor. *Journal of Natural Products*, 86(3), 582–588. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c01030>
34. Youssef, D. T. A., & Shaala, L. A. (2022). Psammaphysins: Insights from natural sources, structural variations, and pharmacological properties. *Marine Drugs*, 20(11), 663. <https://doi.org/10.3390/md201>

