

- [Lista de revistas](#)
- [Immunol delantero](#)
- [v.12; 2021](#)
- PMC8383889



[Front Immunol.](#) 2021; 12: 705772.

Publicado en línea el 10 de agosto de 2021 doi: [10.3389 / fimmu.2021.705772](#)

PMCID: PMC8383889

PMID: [34447375](#)

## El proteoma del SARS-CoV-2 alberga péptidos que pueden desencadenar respuestas de autoinmunidad: implicaciones para la infección, la vacunación y la cobertura de la población

[Mohsen Karami Fath](#) , <sup>1,†</sup> [Abolfazl Jahangiri](#) , <sup>2,†</sup> [Mahmoud Ganji](#) , <sup>3</sup> [Fatemeh Sefid](#) , <sup>4</sup> [Zahra Payandeh](#) , <sup>5</sup> [Zahra Sadat Hashemi](#) , <sup>6</sup> [Navid Pourzardosht](#) , <sup>7</sup> [Anahita Hessami](#) , <sup>8</sup> [Maysam Mard-Soltani](#) , <sup>9</sup> [Alireza Zakeri](#) , <sup>10</sup> [Mohammad Reza Rahbar](#) , <sup>11</sup> y [Saeed Khalili](#) <sup>10,\*</sup>

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Renuncia de responsabilidad](#)

### Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

[Declaración de disponibilidad de datos](#)

### Abstracto

[Ir a:](#)

### Introducción

En 2019, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causó una enfermedad llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Rápidamente se convirtió en una amenaza para la salud mundial y una pandemia progresiva en muchos países del mundo ( [1](#) , [2](#) ). El genoma del SARS-CoV-2 codifica 14 marcos de lectura abiertos (Orfs). Orf1a / Orf1ab codifica poliproteínas pp1a y pp1ab que se escinden adicionalmente mediante proteasas codificadas por virus en 16 proteínas no estructurales (Nsps) ( [3](#) , [4](#) ). Los Orfs

restantes codifican proteínas estructurales como la glicoproteína de pico (S), la glicoproteína de envoltura pequeña (E), la glicoproteína de membrana (M) y una proteína de nucleocápside (N) ( [3](#) , [5](#) ). El SARS-CoV-2 penetra en las células huésped a través de la interacción entre la glicoproteína S del virus y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) de las células huésped. La glicoproteína S se une al receptor ACE2 a través de su dominio de unión al receptor (RBD), que abarca los residuos de 331 a 524 ( [4](#) - [7](#) ).

La enfermedad autoinmune ocurre cuando el cuerpo pierde su tolerancia inmunológica a sus antígenos (el fracaso de la auto-tolerancia). Los EA pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y tres factores que inducen y perpetúan la enfermedad autoinmune son la regulación inmunológica obstaculizada, los factores ambientales y la predisposición genética ( [8](#) - [11](#) ). Los datos recientes han demostrado que los factores ambientales, tales como agentes infecciosos (incluyendo virus, bacterias, parásitos y hongos), ingredientes alimenticios, y productos químicos tóxicos contribuyen con más de 70% a la pérdida de la auto-tolerancia y, como resultado, la autoinmunidad ( [12](#) - [14](#) ). Las enfermedades autoinmunes podrían ser inducidas por virus ( [15](#) ). También existen algunas enfermedades autoinmunes inducidas por bacterias ( [16](#) ). Además, las respuestas inmunitarias a *Candida albicans* en los linfocitos de sangre periférica y los líquidos sinoviales sugirieron que los hongos también pueden conducir a la autoinmunidad ( [17](#) ). Los tres mecanismos principales de los agentes infecciosos para desencadenar enfermedades autoinmunes incluyen la activación del espectador, la propagación del epítipo y el mimetismo molecular ( [12](#) , [18](#) ). En el mecanismo de espectador, las células infectadas pueden activar las células no infectadas a través de la comunicación intercelular (uniones gap), la expresión del correceptor [grupo asesino natural 2D (NKG2D), CD122, TLR (receptor tipo toll)] y señales solubles (citocinas) . La activación inespecífica de las células B y T se denomina activación transeúnte y se conoce por la activación de linfocitos desprendidos de la especificidad BCR / TCR ( [18](#) ). La liberación de autoantígenos durante las respuestas autoinmunes inflamatorias o crónicas, puede conducir a reacciones autoinmunes contra epítipos endógenos en un fenómeno conocido como propagación de epítipos (ES) ( [19](#) ). La EE puede ser inducida por cambios en la estructura de las proteínas, como la conversión de arginina en citrulina. Este cambio desencadena una respuesta inmune a la proteína original y su forma citrulinada. Además, podrían producirse respuestas similares contra otras proteínas citrulinadas; este mecanismo es una característica de la artritis reumatoide (AR). El pénfigo ampolloso, el lupus eritematoso sistémico (LES), el pénfigoide, la esclerosis múltiple y algunas otras enfermedades autoinmunes se ven afectados por la diseminación intramolecular e intermolecular del epítipo de células B. La hipermutación somática, la presentación de antígenos y el procesamiento endocítico son los mecanismos moleculares que apoyan la propagación del epítipo. También mejoran la respuesta inmune en los EA ( [20](#) ). El mimetismo molecular es otro mecanismo de desarrollo de la autoinmunidad. Este mecanismo podría conducir a la activación de células T y B con reactividad cruzada. Ocurre cuando los agentes infecciosos contienen antígenos extraños similares en estructura y secuencia a los autoantígenos humanos ( [21](#) - [23](#) ). Este mecanismo está implicado en la patogenia

de muchas enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, la EM, las espondiloartropatías y la diabetes mellitus ( [24](#) - [26](#) ).

Recientemente, se ha investigado la asociación de varias enfermedades con el SARS-CoV-2, una de las más conocidas son las EA. Durante los estudios sobre EA, se ha demostrado el impacto del SARS-CoV-2 en la progresión de la autoinmunidad. Los estudios sobre la correlación de la infección por SARS-CoV-2 con enfermedades como la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), el síndrome de Miller Fisher (MFS), Kawasaki (KD), la AR, el síndrome de Guillain-Barré (GBS) y el LES sugirieron que existe una conexión entre el SARS-CoV-2 y los trastornos autoinmunes. La infección por SARS-CoV-2 actúa como un punto de inflexión para la progresión de la enfermedad autoinmune. COVID-19 podría reducir el umbral de tolerancia inmunológica a través del mimetismo molecular y la diseminación de epítomos ( [27](#) , [28](#) ). El estudio de la viabilidad de las respuestas autoinmunes contra los objetivos de las proteínas en la infección por SARS-CoV-2 demuestra que diferentes órganos podrían verse afectados por las respuestas inmunitarias anti-SARS-CoV-2, y los efectos citopáticos podrían inducirse directamente. Además, no debe pasarse por alto el papel de los anticuerpos autorreactivos en el proceso infeccioso de los virus ( [29](#) ). Se ha realizado otro estudio de correlación sobre el lupus eritematoso. Según los resultados de este estudio, un aumento significativo en los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 es visible en pacientes con autoanticuerpos positivos (50% de 21 pacientes de UCI de China y 92% de 11 pacientes de UCI alemanes) ( [30](#) ). Un informe de caso sobre una mujer joven con miocarditis fulminante linfocítica (FM) inmunomediada recurrente también ha sacado a la luz algunas pruebas. El resultado de este estudio señala que la enfermedad autoinmune puede activarse o reactivarse en pacientes con antecedentes inmunogénicos a *través de* infecciones importantes como COVID-19. Esto significa que la predisposición a dicha historia genética puede actuar como un poderoso detonante para que el sistema inmunológico responda más allá de lo normal ( [31](#) ). También se ha revelado que el riesgo de COVID-19 es mayor en los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes ( [32](#) ).

En el presente estudio, nuestro objetivo fue analizar todo el proteoma del SARS-CoV-2 en busca de posibles regiones antigénicas capaces de desencadenar respuestas autoinmunes. Los estudios *in silico* ya se han utilizado ampliamente para resolver desafíos biológicos ( [33](#) - [41](#) ). Se han aprovechado varias herramientas *in silico* para analizar los epítomos de unión de MHC2 del proteoma del SARS-CoV-2 y evaluar su posible participación en las EA. Además, se logró el mapa global de susceptibilidad al HLA del SARS-CoV-2 para las EA.

[Ir a:](#)

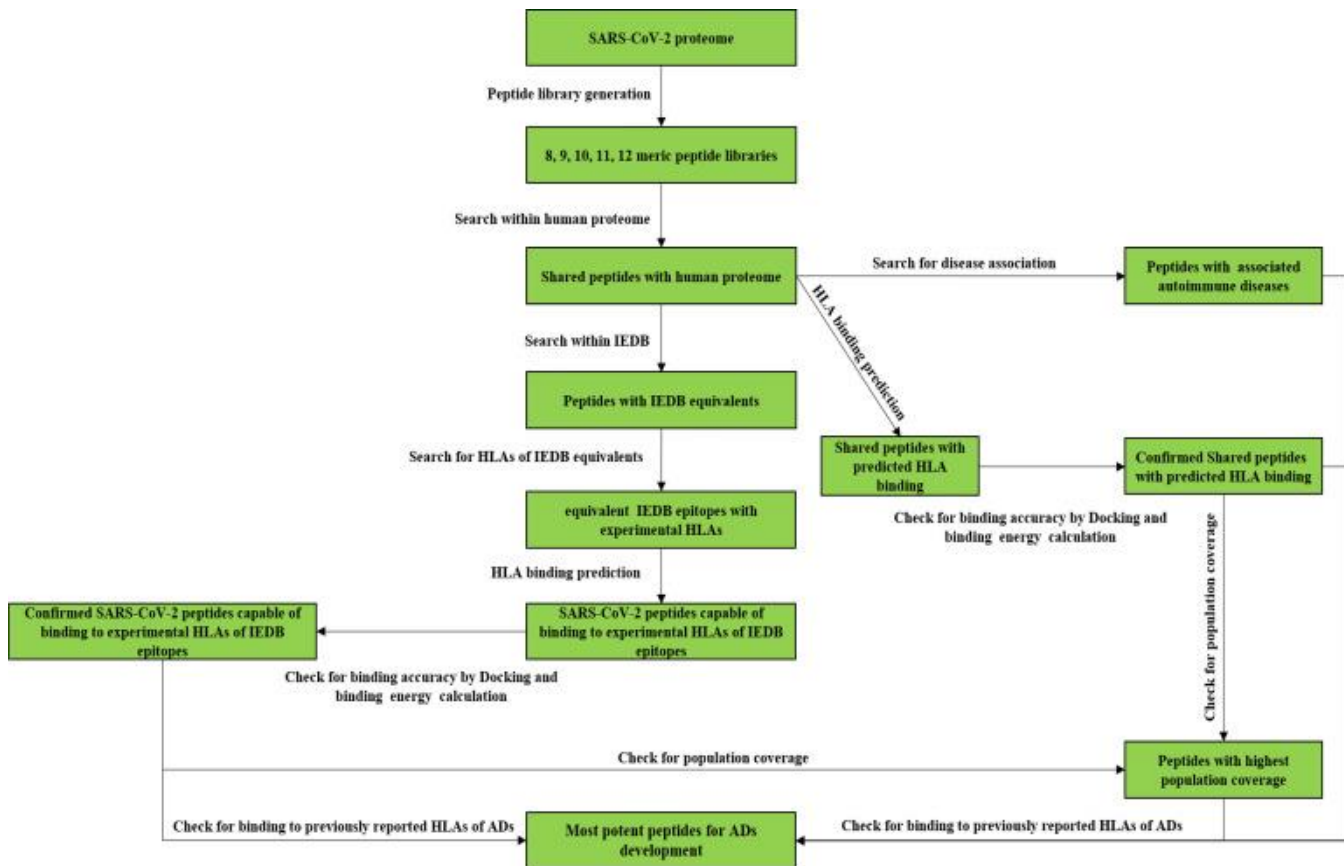
## Métodos

---

### Diagrama de flujo del estudio

El estudio incluye el análisis de más de 48000 péptidos utilizando varias herramientas *in silico* para descubrir los AD más potentes que inducen péptidos del SARS-CoV-2. El procedimiento diseñado incluye varios pasos para recopilar datos confiables sobre la capacidad del proteoma del SARS-CoV-2 para desencadenar AD

después del COVID-19 o posibles programas de vacunación. El siguiente diagrama muestra los pasos del estudio para comprender mejor los análisis que se realizarían ([Figura 1](#)).



[Abrir en una ventana separada](#)

**Figura 1**

El estudio sigue la tabla.

### Generación de biblioteca de péptidos para el proteoma del SARS-Cov-2

La secuencia de la poliproteína completa 1ab (ORF1ab), proteína de pico (S), proteína de la envoltura (E), proteína nucleocápsida (N) y proteína de membrana (M), proteína no estructural NS3, proteína no estructural NS6, proteína no estructural NS7a, proteína no estructural NS7b, y la proteína no estructural NS8 se obtuvieron del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Las secuencias obtenidas se confirmaron con las secuencias almacenadas en el UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>). El servidor generador de péptidos ([https://www.peptide2.com/peptide\\_generator.php](https://www.peptide2.com/peptide_generator.php)) se empleó para diseccionar el proteoma viral en bibliotecas de péptidos superpuestos 8mer, 9mer, 10mer, 11mer y 12mer, mientras que el recuento de aminoácidos superpuestos se estableció en 7, 8, 9, 10 y 11, respectivamente.

### Búsqueda de similitud de péptidos

Los péptidos generados para el proteoma del SARS-CoV-2 se compararon con el proteoma humano para recuperar rápidamente todas las apariciones de un péptido de consulta determinado de las secuencias de la proteína UniProtKB. Se utilizó la herramienta PIR Peptide Match para encontrar las coincidencias de péptidos. Empleando la interfaz de coincidencia de múltiples péptidos del PIR ( <https://research.bioinformatics.udel.edu/peptidematch/batchpeptidematch.jsp>), las bibliotecas de péptidos generadas se comprobaron frente al proteoma humano [Homo sapiens [9606] (210556 seq.)] de la liberación UniProtKB 2020\_05 más isoformas (195.707.930 secuencias). La búsqueda se estableció para incluir las isoformas para abarcar todas las posibilidades. En el caso de la coincidencia de péptidos existente, se buscó la proteína correspondiente del proteoma humano en UniProtKB. Se extrajo la información sobre el nombre del gen, las funciones celulares y la red de interacción proteína-proteína del servidor String ( <https://string-db.org/> ) para analizar su posible correlación con enfermedades autoinmunes.

### **Predicción de la afinidad de unión péptido-MHC de clase I**

La base de datos de epítomos inmunes (IEDB) ( <http://www.iedb.org/>) se buscó para encontrar epítomos equivalentes similares a los péptidos del SARS-CoV-2. La búsqueda se restringió a epítomos que se prueban experimentalmente para determinar su capacidad para unirse a receptores inmunes adaptativos [receptor de células T (TCR), anticuerpo o receptor de células B (BCR), o complejo principal de histocompatibilidad (MHC)]. La búsqueda también se redujo para incluir epítomos humanos lineales con un 90% de identidad con los péptidos del SARS-CoV-2. Todos los péptidos de SARS-CoV-2 con un epítomo coincidente en el proteoma humano se evaluaron en la búsqueda IEDB. Las proteínas correspondientes para los epítomos experimentales de IEDB se analizaron en la base de datos UniProt. Además, los HLA confirmados experimentalmente para epítomos de IEDB equivalentes y la enfermedad involucrada se extrajeron de los resultados de la búsqueda de epítomos de IEDB. Los péptidos de SARS-CoV-2 con epítomos de IEDB experimentales equivalentes se evaluaron para determinar su afinidad de unión al péptido de clase I del MHC. Estas predicciones se llevaron a cabo contra 145 alelos HLA diferentes. Estos alelos se seleccionaron debido a la disponibilidad de sus datos de frecuencia de alelos globales. El servidor NetCTLpan 1.1 ( <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetCTLpan/> ) se utilizó para predecir los epítomos CTL en las secuencias de los péptidos seleccionados. El servidor NetMHCpan 4.1 ( <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCpan/> ) se utilizó para predecir la unión péptido-MHC de clase I mediante redes neuronales artificiales (ANN). Los péptidos octamer y los 145 alelos HLA seleccionados se establecieron para realizar los análisis. Además, se hizo la predicción exacta para los péptidos de SARS-CoV-2 seleccionados contra los HLA confirmados experimentalmente de epítomos de IEDB equivalentes.

### **Estructuras HLA**

El banco de datos de proteínas (RCSB PDB) ( <https://www.rcsb.org/> ) y la base de datos PDBflex ( [www.pdbflex.org](http://www.pdbflex.org) ) se utilizaron para encontrar las estructuras 3D de las moléculas de HLA. La estructura de los HLA predichos para los péptidos del SARS-CoV-2 y las estructuras de los HLA determinados experimentalmente para

los epítomos de IEDB se obtuvieron del PDB de RCSB. Las estructuras resueltas por el método de difracción de rayos X, acompañadas de un péptido, y que tenían la resolución más alta, fueron seleccionadas para evaluaciones adicionales. Se utilizó el software Chimera 1.10.2 para eliminar las cadenas redundantes (cadenas de péptidos y moléculas no proteicas no deseadas) de las estructuras de HLA. Esto los prepararía para los siguientes análisis de acoplamiento.

### **Modelado de péptidos**

Las estructuras de: (a) péptidos de SARS-CoV-2 con predicciones de HLA existentes, y (b) los péptidos de SARS-CoV-2 que se predice que se unirán a moléculas de HLA confirmadas experimentalmente de los epítomos de IEDB equivalentes, fueron necesarias para confirmar su capacidad para unirse a los HLA correspondientes. Por lo tanto, se utilizó un software de modelado de péptidos para determinar la estructura 3D de estos péptidos. El servidor PEPSTRMOD ( [http://osddlinux.osdd.net/raghava/pepstrmod/nat\\_ss.php](http://osddlinux.osdd.net/raghava/pepstrmod/nat_ss.php) ) y el servidor PEP-FOLD 3.5 ( <https://mobyli.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/portal.py#formas::PEP-FOLD3> ) para modelar los péptidos. Estos servidores son capaces de modelar los péptidos con aminoácidos naturales. La calidad de los péptidos modelados se evaluó utilizando el servidor QMEAN ( <https://swissmodel.expasy.org/qmean/> ). Se usó el software Protein Data Bank File Editor para asignar los identificadores de cadena para los epítomos modelados.

### **Acoplamiento molecular**

Se realizó un análisis de acoplamiento molecular para los péptidos modelados con estructuras de HLA resueltas existentes. Las estructuras de las moléculas de HLA y los péptidos modelados se utilizaron para realizar el estudio de acoplamiento molecular. CABS-dock ( <http://biocomp.chem.uw.edu.pl/CABSdock> ), HPEPDOCK ( <http://huanglab.phys.hust.edu.cn/hpepdock/> ) y HADDOCK ( <https://wenmr.science.uu.nl/haddock2.4/> ) para realizar los análisis. Ambas cadenas de la molécula de HLA y los péptidos modelados se establecieron como moléculas de entrada. Se utilizó el software Chimera para la inspección visual de los complejos acoplados para asegurar su correcta orientación de interacción. FireDock ( <http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/FireDock/> ) El servidor de refinamiento utiliza un método de refinamiento grueso para optimizar la interacción en los estudios de acoplamiento molecular. El software se utilizó para refinar los complejos acoplados. El servidor RosettaDock ( <http://rosettadock.graylab.jhu.edu/> ) introdujo los resultados del software FireDock en la orientación del cuerpo rígido y la optimización de las conformaciones de la cadena lateral .

### **Cálculo de energía vinculante**

Aparte de la orientación de interacción correcta, los complejos de proteína-péptido acoplados deben tener una fuerte energía de unión para mantenerlos juntos y presentarse adecuadamente en la superficie de las células inmunes. Se invocó el servidor PRODIGY (predicción de energía binDIng PROtein) ( <https://wenmr.science.uu.nl/prodigy/> ) para predecir la afinidad de unión en complejos acoplados. Todos los complejos acoplados se sometieron a este

análisis. Además, se comprobó la afinidad de unión de los complejos HLA seleccionados originalmente contra sus péptidos acompañantes como control positivo en comparación con los complejos acoplados.

### **Validación de datos y búsqueda de asociaciones de enfermedades**

Todos los péptidos idénticos con proteoma humano se buscaron en IEDB para encontrar epítomos validados experimentalmente similares. El correspondiente HLA clase I de epítomos experimentales se evaluó *mediante* un enfoque integrado para los péptidos SARS-CoV-2. Se realizó una revisión de la literatura para invocar estudios experimentales como evidencia de apoyo para el SARS-CoV-2 y la asociación de enfermedades autoinmunes. La base de datos miPepBase (<http://proteininformatics.org/mkumar/mipepbase/index.html>) es una base de datos de péptidos verificados experimentalmente implicados en el mimetismo molecular, que se utilizó para encontrar cualquier mimetismo molecular de péptidos coincidentes. La reactividad cruzada entre los epítomos humanos "relacionados con la enfermedad" y los péptidos coincidentes del patógeno podría desencadenar la autoinmunidad en un proceso, que se denomina mimetismo molecular. Por otro lado, la base de datos de la asociación de enfermedades genéticas y autoinmunes (GAAD) (<http://gaad.medgenius.info/genes/>) se empleó para describir la posible asociación entre genes y enfermedades autoinmunes. Los ID de genes de las proteínas humanas, que se obtuvieron de la búsqueda de coincidencia de péptidos, se utilizaron para realizar los análisis. La búsqueda se llevaría a cabo entre los 4.186 genes que se encuentran asociados con enfermedades autoinmunes. Era importante saber si los péptidos IEDB estaban asociados con alguna enfermedad autoinmune. Por lo tanto, la base de datos miPepBase se utilizó para encontrar epítomos con la capacidad de activar la mímica molecular para enfermedades autoinmunes. Todos los epítomos de IEDB encontrados en la sección anterior se alimentaron como entrada para estos análisis. La posible asociación entre los genes de las proteínas IEDB y la enfermedad autoinmune fue descrita por la base de datos GAAD. Los ID de genes de las proteínas (correspondientes a los epítomos de IEDB) se obtuvieron de la base de datos UniProt.

### **Cobertura de población**

Los análisis de cobertura de población se realizaron utilizando la herramienta de cobertura de población del IEDB (<http://tools.iedb.org/population/>). Esta herramienta se utiliza para calcular la fracción de individuos que se predice que responderán a un conjunto de epítomos determinado según las frecuencias genotípicas de HLA y sobre la base de la unión del MHC o los datos de restricción de las células T. Se ejecutaron dos corridas de análisis de cobertura de población para los conjuntos de péptidos y HLA obtenidos. La primera ejecución se realizó para los péptidos SARS-CoV-2 con predicciones de HLA existentes. La segunda ejecución se realizó para los péptidos de SARS-CoV-2 que se predice que se unirán a moléculas de HLA confirmadas experimentalmente de los epítomos de IEDB equivalentes. Además, para analizar la cobertura de población combinada de todos los péptidos y sus moléculas HLA predichas, se realizó otra ejecución. Los análisis se limitaron a las moléculas de HLA de clase uno, y las áreas y poblaciones

seleccionadas se establecieron para incluir todas las áreas y poblaciones posibles dentro del servidor.

[Ir a:](#)

## Resultados

---

### Generación de bibliotecas de péptidos

Las secuencias de ARN genómico de poliproteína completa 1ab (ORF1ab), proteína de pico (S), proteína de envoltura (E), proteína nucleocápsida (N), proteína de membrana (M), proteína no estructural NS3, proteína no estructural NS6, proteína no estructural NS7a, proteína no estructural NS7b y la proteína no estructural NS8 se encontraron bajo los ID de proteína de [QHR63289.1](#) , [QHR63290.2](#) , [QHR63292.1](#) , [QHR63298.1](#) , [QHR63293.1](#) , [QHR63291.1](#) , [QHR63294.1](#) , [QHR63295.1](#) , [QHR63296.1](#) y [QHR63297.1](#), respectivamente. Todos los posibles péptidos de 8 a 12 meros se generaron a partir del proteoma del SARS-CoV-2. Se generaron 48530 péptidos y se organizaron en bibliotecas de péptidos superpuestos 8mer, 9mer, 10mer, 11mer y 12mer. Dado que la ventana deslizante de generación de péptidos tiene un tamaño de paso de aminoácido, cada aminoácido difería en un aminoácido de su péptido anterior.

### Péptidos coincidentes en el proteoma humano

La búsqueda de péptidos coincidentes entre las secuencias del proteoma humano reveló la existencia de 23 péptidos del SARS-CoV-2 con coincidencias exactas dentro de la proteína humana. Todos los péptidos coincidentes procedían de la biblioteca de octámeros y ninguna otra biblioteca de péptidos con diferentes longitudes tenía péptidos coincidentes. Algunos de los péptidos se encontraron en más de una proteína humana. En [Tabla 1](#). Las redes de interacción proteína-proteína de las proteínas encontradas se presentan en la [Figura 1 complementaria](#) . Los datos sobre la especificidad tisular de las proteínas humanas encontradas se representan en la [Tabla complementaria 1](#) . Se ha demostrado que las proteínas correspondientes de ocho de los 23 péptidos del SARS-CoV-2 se expresan en el tejido cardíaco.

#### tabla 1

Los resultados de la búsqueda de similitud de péptidos (octámeros) entre los péptidos del SARS-CoV-2 y el proteoma humano.



<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>
1 ESGLK TIL	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">P20073</a>	ANXA7	Anexina A7	488	ENSP00000362010	FSGYVESGLKTIL QCALN 404-411
2 EVEKG VLP	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">P52848</a>	NDS1	Heparán sulfato bifuncional N-desacetilasa / N-sulfotransferasa 1	882	ENSP00000261797	VTRPSEVEKGVLP PGEDWT 214-221
3 DEDEE EGD	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">Q96I5</a>	GMC1	Similar a proteína sin células germinales 1	515	ENSP00000282570	PDSETDEDEEEG DEQQRL 69-76
4 PDEDE EEG	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">Q6P1N0</a>	C2D1A	Proteína 1A que contiene el dominio C2 y la bobina en espiral	951	ENSP00000313601	LCMRDPDEDEEE GTDEDD 84-91

<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>
5 DIQLL KSA	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">O00423</a>	EMA L1	Equinoderm o similar a una proteína asociada a microtúbulos 1	815	ENSP00000 334314	QMQEDDIQLLKS ALADV 51-58
6 EVLLA PLL	Poliproteína ORF1ab	Q66P J3-6	AR6P 4	Proteína similar al factor de ribosilación de ADP 6 que interactúa con la proteína 4	276	ENSP00000 306788	TAPGAEVLLAPL LPPRPP 237-244
7 YNYEP LTQ	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">Q9UJ</a> <a href="#">A3</a>	MCM 8	ADN helicasa MCM8	840	ENSP00000 368164	IHARVYNYEPLT QLKNVR 199-206
8 RRSFY VYA	Poliproteína ORF1ab	<a href="#">Q86</a> <a href="#">W33</a>	TPR A1	Proteína transmembrana asociada	373	ENSP00000 347748	ISLPSRRSFYVYA GILAL 225-232

Péptido	Fuente	ID de UniProt	ID de proteína	Nombre de la proteína	Lar go	ID de cadena	Rango de coincidencia
				a adipocitos 1			
9 AKKNN LPF	Poliprot eína ORF1ab	<a href="#">Q92604</a>	LGA T1	Acil-CoA: lisofosfatidil glicerol aciltransfera sa 1	370	ENSP00000 355964	TSQAFAKKNNLP FLTNTVT 199-206
1 0 DTSLS GFK	Poliprot eína ORF1ab	<a href="#">Q9Y666</a>	S12A 7	Familia de portadores de solutos 12 miembros 7	108 3	ENSP00000 264930	KYRSRDTSLSGF KDLFSM 995-1002
1 1 SLKEL LQN	Poliprot eína ORF1ab	<a href="#">Q92674</a>	CEN PI	Proteína centromérica I	756	ENSP00000 362018	CSVLQSLKELLQ NWLLWL 496-503
1 2 PGSGV PVV	ORF1ab polyprot ein	<a href="#">P19021</a>	AMD	Peptidyl- glycine alpha- amidating monooxygen	973	ENSP00000 306100	KLIKEPGSGVPVV LITTL 860-867

<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>	
				ase precursor				
1	RYPAN	ORF1ab	<a href="#">Q954</a>	BRI3	Brain	125	ENSP00000	SRTVTRYPANSIV
3	SIV	polyprotein	<a href="#">15</a>		protein I3		313601	VVGGC 66-73
1	GPPGT	ORF1ab	<a href="#">Q753</a>	VPS4	Vacuolar	444	ENSP00000	GILLFGPPGTGKS
4	GKS	polyprotein	<a href="#">51</a>	B	protein sorting-associated protein 4B		297290	YLAKA 174-181
			<a href="#">Q7Z3</a>	SET	Probable	267	ENSP00000	ICLIHGPPGTGKS
			<a href="#">33</a>	X	helicase senataxin	7	238497	KTIVG 1963-1970
			<a href="#">Q9U</a>	VPS4	Vacuolar	437	ENSP00000	GILLFGPPGTGKS
			<a href="#">N37</a>	A	protein sorting-associated protein 4A		224140	YLAKA 167-174

<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>	
1	NVAIT	ORF1ab	<a href="#">P5153</a>	DNA	DNA	106	ENSP00000	DWRRLNVAITRA
5	RAK	polyprotein	<a href="#">Q0</a>	2	replication ATP- dependent helicase/nucleic acid DNA2	0	351185	KHKLIL 1001-1008
1	QGPPG	ORF1ab	<a href="#">Q929</a>	REN	Regulator of	112	ENSP00000	PLSLIQGPPGTGK
6	TGK	polyprotein	<a href="#">Q0</a>	T1	nonsense transcripts 1	9	470142	TVTSA 502-509
			<a href="#">Q9BY</a>	HEL	Helicase	264	ENSP00000	PFTVIQGPPGTGK
			<a href="#">K8</a>	Z2	with zinc finger domain 2	9	417401	TIVGL 2173-2180
			<a href="#">Q9P2</a>	ZNF	NFX1-type	191	ENSP00000	ELAIQGPPGTGK
			<a href="#">E3</a>	X1	zinc finger- containing protein 1	8	379412	TYVGL 618-625
1	RFNVA	ORF1ab	<a href="#">Q9BX</a>	M10	RNA	121	ENSP00000	LSNSKRFNVAITR
7	ITR	polyprotein	<a href="#">T6</a>	L1	helicase Mov1011	1	262794	PKALL 1131-1138

	<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>
1	VTLIGE	ORF1ab	<a href="#">P5220</a>	6PG	6-	483	ENSP00000	EYGVVTLIGEA
8	AV	polyprotein	<a href="#">9</a>	D	phosphoglucosyltransferase, decarboxylating		270776	VFARCL 278-285
1	LALITL	nonstructural protein NS7a	<a href="#">P2822</a>	5HT1B	5-hydroxytryptamine receptor 1B	390	ENSP00000	LLVMLLALITLAT
9	AT		<a href="#">2</a>	B			358963	TLSNA 56-63
2	DEDD	Surface glycoprotein	<a href="#">Q9Y6</a>	MYO16	Unconventional myosin-XVI	185	ENSP00000	AAPPGDEDDSEP
0	EPV		<a href="#">X6</a>			8	401633	VYIEML 1404-1411
2	RRARS	Surface glycoprotein	<a href="#">P3708</a>	SCN5A	Amiloride-sensitive sodium channel subunit alpha	669	ENSP00000	PPHGARRARVA
1	VAS		<a href="#">8</a>	NA			353292	SSLRDN 201-208

	<b>Péptido</b>	<b>Fuente</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>ID de proteína</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Largo</b>	<b>ID de cadena</b>	<b>Rango de coincidencia</b>
2	VFLLV	Envelope	Q6P4	FUT1	Alpha-	520	ENSP00000	CVTATVFLLVTL
2	TLA	e protein	F1-2	0	(1,3)- fucosyltransf erace 10		332757	ALDTVE 20-27
2	VNSVL	Envelope	<a href="#">O605</a>	RNB	Ran-binding	110	ENSP00000	ILDET VNSVLLFL
3	LFL	e protein	<a href="#">18</a>	P6	protein 6	5	259569	QDPHP 409-416

[Abrir en una ventana separada](#)

### Predicción de unión a MHC

La búsqueda de IEBD indicó que 21 (de 24 SARS-CoV-2) péptidos han confirmado experimentalmente epítomos equivalentes con al menos el 90% de similitud. No hubo coincidencia exacta entre los péptidos de SARS-CoV-2 seleccionados y los epítomos de IEBD. Además, no hubo modificaciones postraduccionales previstas para los péptidos del SARS-CoV-2. Dado que los epítomos de IEBD se prueban para la unión a un receptor inmune adaptativo, se podría esperar que los péptidos del SARS-CoV-2 con más del 90% de similitud de secuencia muestren resultados inmunológicos similares. Las proteínas correspondientes, los HLA experimentales y las enfermedades implicadas para los epítomos de IEBD equivalentes se presentan en la [Tabla complementaria 2](#). Los péptidos de SARS-CoV-2 seleccionados también se comprobaron frente a 145 HLA con datos de frecuencia de alelos globales conocidos. Los resultados obtenidos indicaron que algunos de los péptidos de SARS-CoV-2 seleccionados son capaces de unirse a estas moléculas de HLA. Se ha predicho que los péptidos que incluyen ESGLKTIL (se une a: HLA-B \* 08: 01), EVLLAPLL (se une a: HLA-B \* 51: 07), NVAITRAK (se une a: HLA-A \* 34: 02) , RYPANSIV (se une a: HLA-A \* 24: 02, HLA-A \* 24: 03, HLA-A \* 24: 07, HLA-C \* 14: 02 y HLA-C \* 14: 03), RRSFYVYA ( se une a: HLA-B \* 27: 02, HLA-B \* 27: 03, HLA-B \* 27: 04 y HLA-B \* 27: 05) y RFNVAITR (se une a: HLA-A \* 33: 03 y HLA-A \* 74: 01) son los únicos péptidos de SARS-CoV-2 que se predice que se unirán a algunos de los alelos de HLA examinados. La capacidad de unirse a la molécula de HLA indica que estos epítomos son potencialmente inmunogénicos.

### Preparación de estructuras HLA 3D

Es de vital importancia recopilar información estructural sobre las interacciones entre un epítipo y su molécula HLA. Las estructuras 3D de algunas moléculas de HLA ya están resueltas y almacenadas en bases de datos de estructura de proteínas. La búsqueda dentro de RCSB PDB indicó que cuatro casos de HLA predichos para péptidos de SARS-CoV-2 y 61 casos de HLA determinados experimentalmente para epítipos de IEDB tienen estructuras 3D. Algunas de las moléculas de HLA tenían más de una estructura resuelta. Se seleccionó la estructura con la resolución más alta para análisis adicionales. Las estructuras de los epítipos acompañantes se eliminaron de las estructuras HLA elegidas. [Cuadro complementario 3](#) enumeró los ID de RCSB PDB para las moléculas de HLA, que se encuentran con una estructura 3D resuelta. Los péptidos acompañantes de los complejos HLA se eliminaron del surco de unión del péptido para los siguientes análisis de acoplamiento.

### Modelado de péptidos

Las estructuras de 4 péptidos fueron modeladas por los servidores PEPSTRMOD y FOLD 3.5. Todos los péptidos se plegaron correctamente. La evaluación de la calidad del modelo mostró que los péptidos modelados son de alta calidad estructural. A los péptidos modelados se les asignaron ID de cadena C o D para distinguirlos de los ID de cadena HLA en los análisis de acoplamiento.

### Acoplamiento molecular

El software CABS-dock, HPEPDOCK y HADDOCK empleado podría acoplar las estructuras HLA con los epítipos modelados. Todos los complejos resultantes se inspeccionaron visualmente para comprobar sus interacciones correctas. Los resultados obtenidos indicaron que los péptidos estaban acoplados dentro del surco de unión a péptidos de las moléculas de HLA. Los servidores FireDock y RosettaDock optimizaron la orientación de acoplamiento y las conformaciones de la cadena lateral para tener complejos más confiables de HLA y moléculas de péptidos ( [Figura complementaria 2](#) ). Los resultados obtenidos demostraron que los péptidos del SARS-CoV-2 podrían interactuar con las moléculas de HLA confirmadas experimentalmente.

### Cálculo de energía vinculante

Los resultados del cálculo de la energía de unión indicaron que todos los péptidos modelados pueden unirse a las moléculas de HLA con una afinidad equivalente a la afinidad de unión de los complejos HLA-péptido resuelve ([Tabla 2](#)). El HLA predicho (HLA-B \* 08: 01 bajo el ID de PDB de 3X13) mostró la mayor afinidad de unión (-13,7 kcal mol<sup>-1</sup>) contra el péptido SARS-CoV-2 correspondiente (ESGLKTIL). Esta afinidad de unión fue incluso mayor que la energía de unión del péptido y la molécula de HLA dentro del complejo 3X13 original y la energía de unión entre los péptidos IEDB similares y sus moléculas de HLA. Esta alta energía de unión podría interpretarse como la alta potencia de estos péptidos para invocar una respuesta inmune robusta.

### Tabla 2



## La energía de unión entre los péptidos modelados y las moléculas de HLA.

Péptido	HLA	Código PDB	$\Delta G$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$K_d$ (M) a 25,0 ° C
ESGLKTIL	HLA-B * 08: 01	3X13	-13,7	8.9E-11
CONTROL	HLA-B * 08: 01	3X13	-10,9	9.9E-09
RYPANSIV	HLA-A * 24: 02	3WLB	-12,8	4.0E-10
CONTROL	HLA-A * 24: 02	3WLB	-11,4	4.5E-09
RRSFYVYA	HLA-B * 27: 05	5IB2	-12,7	5.0E-10
CONTROL	HLA-B * 27: 05	5IB2	-10,9	1.0E-08
NVAITRAK	HLA-A * 11: 01	4N8V	-12,4	7.8E-10
CONTROL	HLA-A * 11: 01	4N8V	-11,0	8.4E-09

### Búsqueda de asociaciones de enfermedades

Se analizaron los péptidos octámeros del SARS-CoV-2 con péptidos coincidentes en el proteoma humano para determinar su asociación con enfermedades autoinmunes. Los resultados de la búsqueda dentro de la base de datos miPepBase mostraron que algunos de los péptidos podrían desencadenar el mecanismo de mimetismo molecular y conducir a enfermedades autoinmunes. Los resultados de la base de datos miPepBase se presentan en [Tabla 3](#). La posible asociación entre las coincidencias de proteínas humanas encontradas y la enfermedad autoinmune se analizó utilizando el servidor GAAD. Los nombres de los genes de todas las

proteínas coincidentes se extrajeron y se utilizaron para los análisis. Los resultados obtenidos revelaron que solo el péptido SARS-CoV-2, que coincide con el nombre del gen GMCL1, podría estar asociado con la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. El resto de péptidos no tenía enfermedades asociadas. Los resultados de la revisión de la literatura mostraron que 21 condiciones autoinmunes podrían desencadenarse después del COVID-19 ([Cuadro 4](#)). Los resultados de la revisión de la literatura abarcan los resultados de las bases de datos miPepBase y GAAD.

### Tabla 3

Los resultados de miPepBase. Se analizan todos los péptidos con proteínas humanas coincidentes.

	<b>Péptido</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Secuencia de péptidos de mimetismo</b>	<b>Enfermedad causada</b>
<b>1</b>	EVEKGVLP	<a href="#">P10809</a>	HSP60	HRKPLVIIAEDVDGE	Artritis reumatoide
<b>2</b>	DEDEEEGD	<a href="#">P10809</a>	HSP60	HRKPLVIIAEDVDGE	Artritis reumatoide
<b>3</b>	EVLLAPLL	<a href="#">Q14008</a>	TOG colónico	GPSLR	Enfermedad de Corhns
<b>4</b>	YNYEPLTQ	<a href="#">P14410</a>	sacarosa iso-maltasa intestinal	KLNRIPS	Enfermedad de Corhns
<b>5</b>	AKKNNLPF	<a href="#">P12883</a>	miosina cardiaca	LEDLKRQLEEEVKAKNA	Carditis reumática

<b>Péptido</b>	<b>ID de UniProt</b>	<b>Nombre de la proteína</b>	<b>Secuencia de péptidos de mimetismo</b>	<b>Enfermedad causada</b>
	<a href="#">P14410</a> /	isomaltasa de sacarosa intestinal	KLNRIPS	Enfermedad de Corhns
<b>6</b> PGSGVPVV	<a href="#">P30493</a>	Antígenos HLA	AQAQTDRESL	Espondiloartritis anquilosante
	<a href="#">P30488</a>	Antígenos HLA	TNTQTYRESL	Espondiloartritis anquilosante
	<a href="#">P03989</a>	Antígenos HLA	AKAQTDREDL	Espondiloartritis anquilosante
	C5MK52	Antígenos HLA	AKAQTDREDL	Espondiloartritis anquilosante
	A0A0k0kRG3	Antígenos HLA	AKAQTDRENL	Espondiloartritis anquilosante
	<a href="#">P01892</a>	Antígenos HLA	AHSQTHRVDL	Espondiloartritis anquilosante

Péptido	ID de UniProt	Nombre de la proteína	Secuencia de péptidos de mimetismo	Enfermedad causada
	<a href="#">P01891</a>	Antígenos HLA	AQSQTDRVDL	Espondiloartritis anquilosante
7 GPPGTGKS	<a href="#">P02686</a>	MBP	ENPVVHFFKNIVTPR	Esclerosis múltiple
	F6RT34	MBP	VVHFFKNIVTP	Esclerosis múltiple
	C9J6H1	MBP	VVHFFKNIVTP	Esclerosis múltiple
8 RFNVAITR	<a href="#">P13533</a>	miosina cardíaca	LEDLKRQLEEEVKAKNA	Carditis reumática
	<a href="#">P12883</a>	miosina cardíaca	KLQTENGE	Carditis reumática

[Abrir en una ventana separada](#)

#### Cuadro 4

Los resultados de la revisión de la literatura para las condiciones autoinmunes desencadenadas después del COVID-19.

	<b>Enfermedad autoinmune</b>	<b>Referencia</b>
1	Síndrome antifosfolípido	( <a href="#">42</a> - <a href="#">44</a> )
2	Síndrome de Guillain-Barré	( <a href="#">45</a> - <a href="#">47</a> )
3	Síndrome de Miller Fisher	( <a href="#">48</a> , <a href="#">49</a> )
4	Polineuritis craneal	( <a href="#">49</a> )
5	Función tiroidea	( <a href="#">50</a> , <a href="#">51</a> )
6	La enfermedad de Graves	( <a href="#">52</a> )
7	Vasculitis	( <a href="#">53</a> )
8	La enfermedad de Kawasaki	( <a href="#">54</a> )
9	Diabetes tipo 1	( <a href="#">55</a> - <a href="#">57</a> )
10	Anemia hemolítica autoinmune	( <a href="#">58</a> - <a href="#">60</a> )
11	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	( <a href="#">61</a> , <a href="#">62</a> )

	<b>Enfermedad autoinmune</b>	<b>Referencia</b>
12	Lupus eritematoso sistémico	( <a href="#">63</a> , <a href="#">64</a> )
13	Síndrome posttaquicardia ortostática	( <a href="#">65</a> )
14	Artritis viral	( <a href="#">66</a> , <a href="#">67</a> )
15	Miastenia gravis	( <a href="#">68</a> )
dieciséis	Encefalitis autoinmune	( <a href="#">69</a> )
17	Artritis reumatoide	( <a href="#">70</a> , <a href="#">71</a> )
18	Encefalitis límbica autoinmune	( <a href="#">72</a> )
19	Esclerosis múltiple	( <a href="#">73</a> , <a href="#">74</a> )
20	Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)	( <a href="#">75</a> )
21	Espondiloartritis anquilosante	( <a href="#">76</a> )

[Abrir en una ventana separada](#)

## **Análisis de cobertura de población**

Realizando los análisis de cobertura poblacional, se evaluó la posible cobertura mundial de cada péptido SARS-CoV-2 para respuestas autoinmunes (**Cuadro 5**). Los resultados obtenidos indicaron que respecto a los péptidos con mayores coberturas poblacionales, el RYPANSIV (cobertura mundial 25,74%), NVAITRAK (cobertura mundial 15,53%), ESGLKTIL (cobertura mundial 10,55%), RRSFYVYA (cobertura mundial 7,33%) y RFNVAITR (cobertura mundial 6,91%) son los cinco péptidos principales. Por otro lado, el cálculo de la cobertura de población combinada para todos los péptidos con unión de HLA prevista indica una cobertura mundial superior al 57% (**Tabla complementaria 4**). Entre las diferentes regiones del mundo, el sudeste asiático (cobertura: 84,12%), Asia oriental (cobertura: 83,78%) y Oceanía (cobertura: 80,72%) tienen las coberturas de población más altas. Europa, América del Norte y América del Sur tienen una cobertura superior al 50%, mientras que África está por debajo del 50%. Por el contrario, se ha calculado que regiones como el Líbano, el Reino Unido y Ruanda tienen la cobertura de población más baja para los conjuntos de péptidos y HLA dados (**Figura 2**).

### Cuadro 5

El cálculo de la cobertura de población para péptidos con unión de HLA prevista.

Péptido	Alelo HLA	Cobertura de la población mundial
---------	-----------	-----------------------------------

**Péptidos seleccionados de SARS-CoV-2 contra 145 HLA con frecuencia de alelos global conocida**

ESGLKTIL	HLA-B * 08: 01	10,55%
EVLLAPLL	HLA-B * 51: 07	0,12%
NVAITRAK	HLA-A * 34: 02	0,5%
RYPANSIV	HLA-A * 24: 02	21,38%
RYPANSIV	HLA-A * 24: 03	0,49%

<b>Péptido</b>	<b>Alelo HLA</b>	<b>Cobertura de la población mundial</b>
RYPANSIV	HLA-A * 24: 07	1,04%
RYPANSIV	HLA-C * 14: 02	3,04%
RYPANSIV	HLA-C * 14: 03	0,87%
RRSFYVYA	HLA-B * 27: 02	1,58%
RRSFYVYA	HLA-B * 27: 03	0,24%
RRSFYVYA	HLA-B * 27: 04	0,79%
RRSFYVYA	HLA-B * 27: 05	4,78%
RFNVAITR	HLA-A * 33: 03	4,78%
RFNVAITR	HLA-A * 74: 01	2,18%
RYPANSIV	HLA-A * 24: 02, HLA-A * 24: 03, HLA-A * 24: 07, HLA-C * 14: 02 y HLA-C * 14: 03	25,74%



<b>Péptido</b>	<b>Alelo HLA</b>	<b>Cobertura de la población mundial</b>
----------------	------------------	--

RRSFYVYA	HLA-B * 27: 02, HLA-B * 27: 03, HLA-B * 27: 04 y HLA-B * 27: 05	7,33%
----------	---	-------

RFNVAITR	HLA-A * 33: 03 y HLA-A * 74: 01	6,91%
----------	---------------------------------	-------

**Péptidos seleccionados de SARS-CoV-2 contra los HLA confirmados experimentalmente de epítomos de IEDB equivalentes**

RRSFYVYA	HLA-B * 27: 05	5,36%
----------	----------------	-------

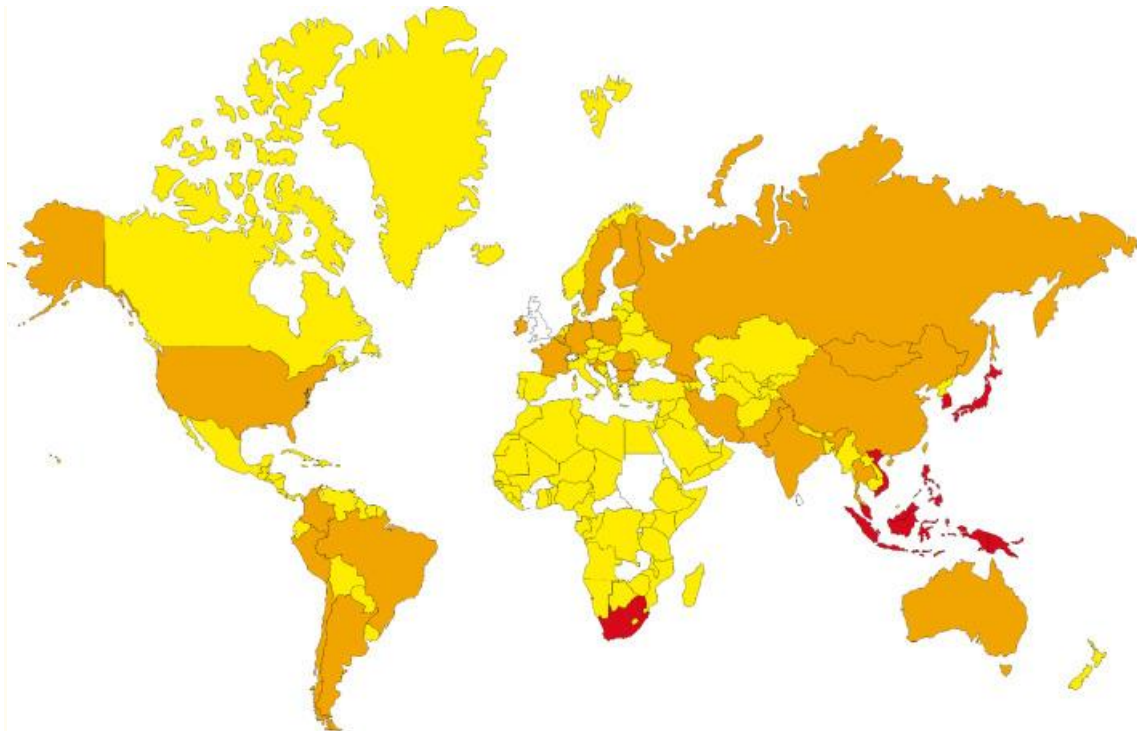
NVAITRAK	HLA-A * 11: 01	15,53%
----------	----------------	--------

RFNVAITR	HLA-A * 31: 01	5,36%
----------	----------------	-------

**Todos los péptidos contra todos los HLA predichos**

Todos los péptidos	todos los HLA predichos	57,41%
--------------------	-------------------------	--------

[Abrir en una ventana separada](#)



[Abrir en una ventana separada](#)

**Figura 2**

La predicción de cobertura de la población para los péptidos más potentes del SARS-CoV-2 (rojo: 100% -75%, naranja: 75% -50%, amarillo: 50% -25% y regiones sin datos, blanco: 25% -0% de cobertura).

[Ir a:](#)

## Discusión

Las infecciones podrían desencadenar respuestas inmunitarias del huésped contra sus epítomos inmunogénicos. Entre estas respuestas, podrían ocurrir algunas reacciones inmunológicas cruzadas contra los epítomos de las proteínas del huésped ( [23](#) ). Los estudios epidemiológicos revelaron que las enfermedades infecciosas podrían desencadenar autoinmunidad a través de reactividad cruzada. Los mecanismos inmunológicos como el mimetismo molecular y la homología significativa entre antígenos microbianos y humanos podrían romper la auto-tolerancia y, en consecuencia, inducir las EA posteriores a la infección. Sin embargo, estas reacciones cruzadas podrían actuar como un arma de doble filo en la autoinmunidad ( [23](#) ). Algunos informes ya han sugerido que existe una correlación entre el COVID-19 y las enfermedades autoinmunes ( [77](#) ). Mientras tanto, la seguridad de las vacunas con respecto a su potencial para desencadenar respuestas autoinmunes sigue siendo un problema ( [78](#) ). El mimetismo molecular entre los antígenos del huésped y el agente infeccioso o entre los antígenos del huésped y la vacuna es un mecanismo principal para inducir la autoinmunidad ( [23](#) , [78](#) ).

Para encontrar coincidencias de péptidos dentro del proteoma humano, el proteoma de SARS-CoV-2 se cortó en péptidos con diferentes longitudes (8-12 mer). Entre las diversas longitudes de los aglutinantes de HLA, solo las longitudes más cortas de los aglutinantes de HLA de clase I (péptidos 8-mericos) coincidían con los péptidos del

proteoma humano. Esta longitud del péptido también podría considerarse como un epítipo de células B. Por lo tanto, los péptidos con esta longitud y sus HLA relacionados (HLA clase I) se consideraron para análisis adicionales. Después de la pandemia H1N1 de 2009 en la que se administraron decenas de millones de dosis de vacuna contra el H1N1, los informes han revelado una mayor incidencia de narcolepsia y síndrome de Guillain-Barré (GBS) ([23](#)). Este aumento se atribuyó al mimetismo de epítipos y a la susceptibilidad genética de las poblaciones que recibieron las vacunas. Kanduc y col. han revelado que dos octapéptidos del proteoma humano se comparten con el proteoma del VPH16 ([79](#)). La vacunación contra el VPH sigue siendo un problema con respecto a la inducción de EA ([23](#)). Dado que el número de octapéptidos compartidos entre el proteoma humano y el SARS-CoV-2 es más de 11 veces en comparación con el proteoma HPV16 y humano, el riesgo de desencadenar AD podría ser significativamente mayor a través de la infección y / o la vacunación del SARS-CoV-2. En este sentido, el estudio de Venkatakrisnan et al. ha llegado a algunos epítipos con posibles consecuencias autoinmunes ([80](#)). Por lo tanto, las vacunas de subunidades que carecen de estos péptidos serían más seguras en lo que respecta al desarrollo de EA.

El proteoma del SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas con péptidos coincidentes idénticos a los péptidos del proteoma humano. Entre ellos, la poliproteína ORF1ab abarca el mayor número de estos péptidos (18 péptidos). Por lo tanto, esta proteína superaría a otros antígenos del SARS-CoV-2 con respecto al riesgo de respuestas autoinmunes. Aparte de la homología significativa entre patógenos y péptidos humanos, factores genéticos (por ejemplo, algunos alelos HLA) y ambientales (por ejemplo, administración de adyuvantes) están implicados en la etiología de la autoinmunidad. Encontrar ensayos experimentales positivos para los epítipos del SARS-CoV-2 asegura la activación del sistema inmunológico contra estos péptidos. Además, los ensayos experimentales positivos para autoepítipos y quelantes de HLA, que comparten identidad con péptidos 8-mericos (idénticos al proteoma humano) aumentan el riesgo de reactividad cruzada. Sin embargo, [23](#)). Ya se han informado varios contraejemplos para péptidos de homología "casi idéntica" con mayor patogenicidad ([81](#), [82](#)). Aparentemente, péptidos idénticos / similares de agentes infecciosos serían más dañinos si se asignan como aglutinantes de HLA, que ya se ha determinado que están involucrados en enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que varios HLA están altamente asociados con EA (p. Ej., A \* 24, A \* 68, B \* 08, B \* 15, B \* 27, B \* 42, B \* 51 y DRB1) ([81](#), [83](#) - [86](#)). Se han descrito varios mecanismos como acoplamiento alternativo, registro de unión de péptidos alterado y mimetismo molecular de hotspot para la activación de células T autorreactivas a través de Presentación de péptidos mediados por HLA ([81](#)). Por tanto, los epítipos más perjudiciales comparten la identidad de secuencia con autoepítipos validados experimentalmente y se unen a los HLA implicados en enfermedades autoinmunes. Todos los SARS-CoV-2, que se predice que son aglutinantes de HLA, podrían unirse potencialmente a HLA involucrados en enfermedades autoinmunes, entre las cuales cinco péptidos se derivaron de la poliproteína ORF1ab.

El péptido ESGLKTIL se encontró dentro de un epítipo 9-merico de Anexina 7. Basado en ensayos experimentales, este epítipo podría unirse a HLA-B \* 40: 01 y HLA-B \* 40: 02. Además, ESGLKTIL también se encontró dentro de un epítipo 9-

mérico de SARS-CoV-2, que se conoce como aglutinante HLA-B \* 40: 01. Aunque HLA-B \* 40: 01 y HLA-B \* 40: 02 protegen contra la hepatitis autoinmune ( [87](#) ), estos alelos están asociados con la espondilitis anquilosante (EA) ( [88](#) , [89](#) ). La espondilitis anquilosante está asociada con el SARS-CoV-2 ( [76](#) ). Además, los ensayos experimentales positivos revelaron que ESGLKTIL comparte identidad de secuencia (más del 90%) con los péptidos 11-meric y 16-meric de fosfoglicolato fosfatasa. Se informa que estos dos péptidos se unen respectivamente a HLA-B \* 57: 01 y HLA-F \* 01: 03. Se ha demostrado que HLA-B \* 57: 01 podría ser susceptible a la autoinmunidad inducida por fármacos. El abacavir es un análogo de nucleósido de 2'-desoxiguanosina carbocíclico que se sugiere que está involucrado en la carga de nuevos auto-péptidos en HLA-B \* 57: 01 ( [90](#) ). Un HLA no clásico, el HLA-F \* 01: 03, podría estar asociado con espondilitis anquilosante ( [91](#) ). Los otros HLA relacionados con la autoinmunidad que se predice que se unirán al SARS-CoV-2 son HLA-B \* 08: 01, HLA-A \* 24 y HLA-B \* 51. El HLA-B \* 08: 01 está involucrado en la miastenia gravis, mientras que el HLA-A \* 24 y HLA-B \* 51 están asociados con la enfermedad de Behçet (EB). Por lo tanto, las poblaciones que albergan estos alelos corren un alto riesgo de padecer EA después de la infección y / o vacunación con SARS-CoV-2.

El péptido RYPANSIV podría unirse al HLA-A \* 024: 02. Este alelo está asociado con diabetes tipo 1 ( [92](#) ), miastenia gravis ( [93](#) ), síndrome de Sjogren ( [94](#) ) y lupus eritematoso sistémico ( [95](#) ). Hay pruebas disponibles sobre la asociación del SARS-CoV-2 y el lupus eritematoso sistémico ( [63](#) , [64](#) ). Además, este péptido comparte identidad con péptidos humanos conocidos como aglutinantes de HLA asociados a la autoinmunidad. NVAITRAK es un quelante de HLA-A \* 11: 01, que se asocia con enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la diabetes tipo 1 ( [92](#) ), la panbronquiolitis difusa ( [96](#) ) y la otosclerosis ( [97](#) ). Varios estudios revelaron que el SARS-CoV-2 está asociado con la diabetes tipo 1 ( [55](#) - [57](#) ). El péptido RRARSVAS es un aglutinante para HLA-B \* 27: 05. Este alelo es un HLA bien conocido asociado con la espondilitis anquilosante ( [98](#) ).

El péptido RRARSVAS se encuentra en un epítipo neutralizante de células B de la glicoproteína de superficie del SARS-CoV-2 ( [99](#) ). Además, RRARSVAS se encuentra cerca del motivo responsable de la propiedad de superantigenicidad de la proteína de pico. Este epítipo está ubicado cerca del sitio de escisión S1 / S2 de la proteína de la espiga y se asemeja al motivo de *superantígeno de la enterotoxina B estafilocócica* (SEB). Esta secuencia podría ser la posible explicación de la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 grave y el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) observado en niños ( [100](#) , [101](#) ). Esta secuencia también se encuentra en los epítipos de células T de la proteína espiga del SARS-CoV-2. Se sabe que estos epítipos de células T se unen a varios HLA, incluidos los asociados con AD (HLA-B \* 08: 01 y HLA-B \* 07: 02) ( [102](#) - [104](#) ). Además, la secuencia RARSVA se encuentra en un epítipo 11-merico derivado de un antígeno humano. Se sabe que este epítipo 11-merico se une al alelo HLA-A \* 66: 01. El HLA-B \* 08: 01 está asociado con la miastenia gravis ( [105](#) ) y el HLA-B \* 07: 02 está asociado con los EA neurológicos ( [85](#) ). Hay informes disponibles sobre miastenia gravis asociada con la infección por SARS-CoV-2 ( [68](#) , [106](#) - [108](#) ). La glicoproteína de superficie es el principal antígeno de interés para el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 ( [109](#) ). Péptido DEDDSEPV se conserva en

epítomos de células B de las glicoproteínas SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 de superficie ( [110](#) - [113](#) ). Además, este péptido se ha encontrado recientemente en un epítomo de células T de 10 méricos de la proteína espiga del SARS-CoV-2. Se informa que este epítomo se une al alelo HLA-B \* 40: 01 ( [102](#) ). La secuencia DDSEPV también se ha encontrado en un epítomo derivado de un antígeno humano. Se sabe que este epítomo se une a varios HLA, incluidos los asociados con AD (p. Ej., HLA-B \* 27: 05 y HLA-C \* 08: 01) ( [114](#) , [115](#) ). Por lo tanto, los candidatos a vacunas que albergan cualquiera de estos dos péptidos (DEDDSEPV y RRARSVAS) podrían ser dañinos considerando el desarrollo de AD. El péptido RRARSVAS podría asignarse como el péptido más dañino, ya que se encuentra en un epítomo neutralizante de células B del SARS-CoV-2. Por tanto, este epítomo podría ser de interés en el diseño y formulación de vacunas.

El péptido EVEKGVLP comparte > 66% de identidad con GLVEVEKGV, que es un epítomo 9-mérico del SARS-CoV-2. Se sabe que este epítomo se une al alelo HLA-A \* 02: 01. Este alelo HLA está asociado con la enfermedad autoinmune por vitíligo ( [116](#) ). La secuencia DIQLLK del péptido DIQLLKSA (de SARS-CoV-2) se encontró en un aglutinante de HLA de SARS-CoV-1 (GEDIQLLKA) y dos humanos (KRDIQLLK y DIQLLKRTV). El péptido GEDIQLLKA podría unirse a HLA-B \* 44: 03, que está asociado con el vitíligo ( [117](#) ). Otro estudio también ha demostrado su asociación con la encefalitis autoinmune (EA) como una enfermedad autoinmune neurológica ( [118](#) ). Curiosamente, HLA-B \* 44 tiene un papel permisivo en la infección por SARS-CoV-2 ( [119](#) ). También se informó la asociación de encefalitis autoinmune con COVID-19 ( [69](#) ). El alelo HLA-B \* 18: 01 está asociado con una enfermedad inflamatoria de la tiroides conocida como tiroiditis subaguda (SAT) ( [120](#) ). Recientemente, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 podría causar disfunción tiroidea ( [50](#) , [51](#) ). Como se mencionó anteriormente, HLA-B \* 40: 02 está asociado con espondilitis anquilosante. El péptido DIQLLKRTV es un aglutinante HLA-A \* 33: 01 que está asociado con el vitíligo ( [117](#) ) y la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) ( [121](#) ). Aunque ningún ensayo positivo ha confirmado que el péptido EVLLAPLL sea un epítomo o aglutinante de HLA del SARS-CoV-2, se encontró una secuencia de LLAPLL en epítomos humanos, que actúa como aglutinantes de HLA asociados con EA.

El estudio de validación de datos mostró que nuestras preocupaciones autoinmunes previstas ya tienen registros clínicos conformes. Estos casos de datos se acumulan principalmente desde 2020. Se informa que COVID-19 sigue a más de 21 condiciones autoinmunes. Aunque estos son estudios preliminares del posible papel de COVID-19 en la activación o exacerbación de las condiciones autoinmunes, este número muestra la naturaleza perturbadora de las posibles consecuencias. Incluso existe un perfil de especificidad de tejido compatible entre los epítomos predichos y la condición autoinmune resultante. Por ejemplo, la afectación del miocardio es característica de los niños con MIS-C asociado con una infección previa por SARS-CoV-2 ( [101](#) ). Se informa que la anexina 7 se expresa en el tejido cardíaco. La presencia del péptido ESGLKTIL dentro de este antígeno podría estar relacionada con esta observación posterior al COVID-19. También se informa que la subunidad alfa del canal de sodio sensible a amilorida se expresa dentro del tejido cardíaco. La presencia del péptido RRARSVAS dentro de este antígeno también podría estar relacionada con la afectación del miocardio en niños con MIS-C. Los estudios

futuros sobre el mecanismo exacto de la autoinmunidad después de COVID-19 arrojarían luz sobre el papel que desempeña la imitación de péptidos. Creemos que comprender mejor las consecuencias autoinmunes de estos péptidos que imitan podría ser drásticamente importante cuando la amenaza es global.

En conclusión, se esperaría que la pandemia COVID-19 y la vacunación contra este patógeno pudieran aumentar significativamente las EA, particularmente las asociadas con HLA-B \* 08: 01, HLA-A \* 024: 02, HLA-A \* 11: 01 y HLA-B \* 27: 05. Las poblaciones que albergan estos alelos tienen un alto riesgo de padecer las EA asociadas. ESGLKTIL, RYPANSIV, NVAITRAK y RRARSVAS son los péptidos más dañinos del proteoma del SARS-CoV-2. Estos péptidos son aglutinantes para HLA-B \* 08: 01, HLA-A \* 024: 02, HLA-A \* 11: 01 y HLA-B \* 27: 05, respectivamente, que podrían cubrir un alto porcentaje de poblaciones diferentes en todo el territorio. mundo. Dados estos péptidos y los HLA correspondientes, se prevé que las poblaciones del sudeste asiático, el este de Asia y Oceanía tengan un mayor riesgo de desarrollar EA después de la infección o vacunación con SARS-CoV-2.

[Ir a:](#)

## **Declaración de disponibilidad de datos**

---

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo / [Material complementario](#) . Las consultas adicionales pueden dirigirse al autor correspondiente.

[Ir a:](#)

## **Contribuciones de autor**

---

Todos los autores diseñaron el análisis, llevaron a cabo el experimento y recopilaron los datos. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión enviada.

[Ir a:](#)

## **Fondos**

---

Este trabajo fue apoyado por Shahid Rajae Teacher Training University bajo el contrato número 23273.

[Ir a:](#)

## **Conflicto de intereses**

---

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

[Ir a:](#)

## **Nota del editor**

---

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo pertenecen únicamente a los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas o las del editor, los editores y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizado ni respaldado por el editor.

[Ir a:](#)

## Material suplementario

---

El material complementario de este artículo se puede encontrar en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.705772/full#supplementary-material>

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (3,1 M, pdf)

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (257 K, tif)

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (19K, docx)

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (54 KB, docx)

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (27 KB, docx)

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (20 K, docx)

[Ir a:](#)

## Referencias

---

1. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, et al. . La historia se repite: probable desbordamiento zoonótico como la causa de la nueva epidemia de coronavirus de 2019 . *Infez Med* (2020) 28 ( 1 ): 3-5. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
2. Dos Santos WG. Historia natural del COVID-19 y conocimientos actuales sobre opciones terapéuticas de tratamiento . *Biomed Pharmacother* (2020) 129 : 110493. 10.1016 / j.biopha.2020.110493 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
3. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. . Un mapa de interacción de proteínas SARS-CoV-2 revela los objetivos para la reutilización de fármacos . *Naturaleza* (2020) 583 : 1–13. 10.1038 / s41586-020-2286-9 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morfología, organización del genoma, replicación y patogenia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) . *Coronavirus Dis 2019 (COVID-19): Springer* (2020), 23–31. 10.1007 / 978-981-15-4814-7\_3 [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
5. Astuti I. Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): una descripción general de la estructura viral y la respuesta del huésped . *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev* (2020) 14 : 407–12. 10.1016 / j.dsx.2020.04.020 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

6. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. Una vista estructural de la maquinaria de replicación del ARN del SARS-CoV-2: síntesis de ARN, corrección de pruebas y taponado final . *Celdas* (2020) 9 ( 5 ): 1267. 10.3390 / cells9051267 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
7. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A y col. . Mecanismos de entrada celular del SARS-CoV-2 . *Proc Natl Acad Sci* (2020) 117 ( 21 ): 11727–34. 10.1073 / pnas.2003138117 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Ermann J, Fathman CG. Enfermedades autoinmunes: genes, errores y regulación fallida . *Nat Immunol* (2001) 2 ( 9 ): 759-61. 10.1038 / ni0901-759 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
9. Cortés JR, Sánchez-Díaz R, Bovolenta ER, Barreiro O, Lasarte S, Matesanz-Marín A, et al. . El mantenimiento de la tolerancia inmunitaria por parte de las células T reguladoras Foxp3 + requiere la expresión de CD69 . *J Autoimmun* (2014) 55 : 51–62. 10.1016 / j.jaut.2014.05.007 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
10. Berrih-Aknin S. Miastenia grave: paradoja *versus* paradigma en la autoinmunidad . *J Autoimmun* (2014) 52 : 1–28. 10.1016 / j.jaut.2014.05.001 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
11. Bao Y, Cao X. El potencial inmunológico y la inmunopatología de los subconjuntos de células B productoras de citocinas: una revisión completa . *J Autoimmun* (2014) 55 : 10–23. 10.1016 / j.jaut.2014.04.001 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
12. Floreani A, Leung PS, Gershwin ME. Base ambiental de la autoinmunidad . *Clin Rev Allergy Immunol* (2016) 50 ( 3 ): 287–300. 10.1007 / s12016-015-8493-8 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
13. Pollard KM. Medio ambiente, autoanticuerpos y autoinmunidad . *Immunol frontal* (2015) 6 : 60. 10.3389 / fimmu.2015.00060 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, et al. . Infección y autoinmunidad en el síndrome de Sjogren: un estudio clínico y una revisión completa . *J Autoimmun* (2014) 51 : 17-22. 10.1016 / j.jaut.2014.02.008 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
15. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Virus y autoinmunidad: una revisión sobre la interacción potencial y los mecanismos moleculares . *Virus* (2019) 11 ( 8 ): 762. 10.3390 / v11080762 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
16. De Luca F, Shoenfeld Y. El microbioma en las enfermedades autoinmunes . *Clin Exp Immunol* (2019) 195 ( 1 ): 74–85. 10.1111 / cei.13158 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]



17. Hermann E, Mayet WJ, Klein O, Lohse AW, Trautwein C, Michiels I, et al. . Artritis por Candida: Respuestas inmunitarias celulares del líquido sinovial y linfocitos de sangre periférica a Candida Albicans . *Ann Rheum Dis* (1991) 50 ( 10 ): 697–701. 10.1136 / ard.50.10.697 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
18. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Chang C, Gershwin ME, Anaya JM. Activación de espectadores y autoinmunidad . *J Autoimmun* (2019) 103 : 102301. 10.1016 / j.jaut.2019.06.012 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
19. Vanderlugt CJ, Miller SD. Difusión del epítipo . *Curr Opin Immunol* (1996) 8 ( 6 ): 831. 10.1016 / S0952-7915 (96) 80012-4 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
20. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, Sloan CS, Welling A, Poole BD. Difusión del epítipo de células B: mecanismos y contribución a las enfermedades autoinmunes . *Immunol Lett* (2015) 163 ( 1 ): 56–68. 10.1016 / j.imlet.2014.11.001 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
21. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. La mímica molecular como mecanismo de enfermedad autoinmune . *Clin Rev Allergy Immunol* (2012) 42 ( 1 ): 102-11. 10.1007 / s12016-011-8294-7 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PS, Krawitt E, et al. . Etiopatogenia de la hepatitis autoinmune . *J Autoimmun* (2018) 95 : 133–43. 10.1016 / j.jaut.2018.10.020 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
23. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. . Mimetismo molecular y autoinmunidad . *J Autoimmun* (2018) 95 : 100–23. 10.1016 / j.jaut.2018.10.012 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
24. Fujinami RS, Oldstone M. Homología de aminoácidos entre el sitio encefalitogénico de la proteína básica de mielina y el virus: mecanismo de autoinmunidad . *Science* (1985) 230 ( 4729 ): 1043–5. 10.1126 / science.2414848 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
25. Ebringer A, Baines M, Ptaszynska T. Espondiloartritis, uveítis, HLA-B27 y Klebsiella . *Immunol Rev* (1985) 86 : 101-16. 10.1111 / j.1600-065X.1985.tb01140.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
26. Quaratino S, Thorpe CJ, Travers PJ, Londei M. Las superficies antigénicas similares, en lugar de Homología de Secuencia de dictado T-Cell Epítipo Molecular mimetismo . *Proc Natl Acad Sci* (1995) 92 ( 22 ): 10398-402. 10.1073 / pnas.92.22.10398 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
27. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. . Covid-19 y autoinmunidad . *Autoimmun Rev* (2020) 19 : 102597. 10.1016 / j.autrev.2020.102597 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

28. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. . Condiciones autoinflamatorias y autoinmunes en la encrucijada del COVID-19 . *J Autoimmun* (2020) 114 : 102506. 10.1016 / j.jaut.2020.102506 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
29. Kanduc D. De Respuestas Inmunes Anti-SARS-CoV-2 a COVID-19 Vía Mimetismo Molecular . *Anticuerpos* (2020) 9 ( 3 ): 33. 10.3390 / antib9030033 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
30. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalencia de respuestas de autoanticuerpos en la enfermedad aguda por coronavirus 2019 (COVID-19) . *J Trans Autoimmun* (2020) 3 : 100073. 10.1016 / j.jtauto.2020.100073 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
31. Caraffa R, Marcolongo R, Bottio T, Rizzo S, Bifulco O, Bagozzi L, et al. . Miocarditis autoinmune recurrente en una mujer joven durante la pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019 . *ESC Heart Fail* (2020) 8 : 756–60. 10.1002 / ehf2.13028 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
32. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalencia y resultados clínicos de COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes: una revisión sistemática y metanálisis . *Ann Rheum Dis* (2020) 80 : 384–91. 10.1136 / annrheumdis-2020-219337 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
33. Khalili S, Rasaee MJ, Mousavi SL, Amani J, Jahangiri A, Borna H. Predicción in silico y verificación *in vitro* de un nuevo antígeno multiepítipo para la detección del VHB . *Mol Gen Microbiol Virol* (2017) 32 ( 4 ): 230–40. 10.3103 / S0891416817040097 [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
34. Mard-Soltani M, Rasaee MJ, Khalili S, Sheikhi AK, Hedayati M, Ghaderi-Zefrehi H, et al. . El efecto de las proteínas de fusión de diseño diferencial para provocar respuestas inmunitarias eficientes de hormonas estimulantes de la tiroides antihumanas . *Iran J Allergy Asthma Immunol* (2018) 17 ( 2 ): 158–70. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
35. Rahbar MR, Zarei M, Jahangiri A, Khalili S, Nezafat N, Negahdaripour M, et al. . Adhesinas autotransportadoras triméricas en *Acinetobacter Baumannii*, evolución coincidente en el trabajo . *Infect Genet Evol* (2019) 71 : 116–27. 10.1016 / j.meegid.2019.03.023 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
36. Bahrami AA, Payandeh Z, Khalili S, Zakeri A, Bandehpour M. Inmunoinformática: enfoques in silico y diseño computacional de una proteína inmunogénica multiepítipo . *Int Rev Immunol* (2019) 38 ( 6 ): 307–22. 10.1080 / 08830185.2019.1657426 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
37. Payandeh Z, Rahbar MR, Jahangiri A, Hashemi ZS, Zakeri A, Jafarisani M, et al. . Diseño de un ACE2 diseñado como novedoso tratamiento contra COVID-19 . *J*

*Theor Biol* (2020) 505 : 110425. 10.1016 / j.jtbi.2020.110425 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

38. Khodashenas S, Khalili S, Moghadam MF. Un método basado en ELISA celular para la detección de exosomas en aplicaciones diagnósticas y terapéuticas . *Biotechnol Lett* (2019) 41 ( 4 ): 523–31. 10.1007 / s10529-019-02667-5 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

39. Rahbar MR, Zarei M, Jahangiri A, Khalili S, Nezafat N, Negahdaripour M, et al. . Evolución no adaptativa de autotransportadores triméricos en Brucellaceae . *Microbiología frontal* (2020) 11 : 1–23. 10.3389 / fmicb.2020.560667 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

40. Rahbar MR, Zarei M, Jahangiri A, Khalili S, Nezafat N, Negahdaripour M, et al. . Perforar en la estructura nativa de Ata, un autotransportador trimérico de *Acinetobacter Baumannii* ATCC 17978 . *Int J Pept Res Ther* (2019) 26 : 1–14. 10.1007 / s10989-019-09920-5 [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

41. Rezaei T, Khalili S, Baradaran B, Mosafer J, Rezaei S, Mokhtarzadeh A, et al. . Avances recientes en el desarrollo de vacunas de ADN contra el VIH: mejoras escalonadas en los ensayos clínicos . *J Control Release* (2019) 316 : 116–37. 10.1016 / j.jconrel.2019.10.045 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

42. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, et al. . Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 . *Arthritis Rheumatol* (2020) 72 ( 12 ): 1998-2004. 10.1002 / art.41425 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

43. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. . El nivel de autoanticuerpos anticardioplipina IgG es un factor de riesgo independiente para la gravedad de COVID-19 . *Arthritis Rheumatol* (2020) 72 ( 11 ): 1953–5. 10.1002 / art.41409 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

44. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. . Autoanticuerpos relacionados con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 . *Ann Rheum Dis* (2020) 79 ( 12 ): 1661–3. 10.1136 / annrheumdis-2020-218009 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

45. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. . Síndrome de Guillain-Barré asociado con SARS-CoV-2 . *N Engl J Med* (2020) 382 ( 26 ): 2574–6. 10.1056 / NEJMc2009191 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

46. Arnaud S, Budowski C, Tin SNW, Degos B. Post SARS-CoV-2 Síndrome de Guillain-Barré . *Clin Neurophysiol* (2020) 131 ( 7 ): 1652–4. 10.1016 / j.clinph.2020.05.003 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

47. Síndrome de Rahimi K. Guillain-Barre durante la pandemia COVID-19: una descripción general de los informes . *Neurol Sci* (2020) 41 : 1–8. 10.1007 / s10072-

020-04693-y [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

48. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. . Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal en COVID-19 . *Neurología* (2020) 95 ( 5 ): e601–5. 10.1212 / WNL.0000000000009619 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

49. Lantos JE, Strauss S, Lin E. Síndrome de Miller Fisher asociado a COVID-19: hallazgos en la resonancia magnética . *Am J Neuroradiol* (2020) 41 ( 7 ): 1184–6. 10.3174 / ajnr.A6609 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

50. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY y col. . Disfunción tiroidea en relación con el perfil inmunológico, el estado de la enfermedad y el resultado en 191 pacientes con COVID-19 . *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 106 ( 2 ): e926–35. 10.1210 / clinem / dga813 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

51. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. . Tiroiditis atípica relacionada con el SARS-CoV-2 . *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020) 8 ( 9 ): 739–41. 10.1016 / S2213-8587 (20) 30266-7 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

52. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 como desencadenante de enfermedad autoinmune: informe de dos casos de enfermedad de Graves después de COVID-19 . *J Endocrinol Invest* (2020) 43 ( 10 ): 1527–8. 10.1007 / s40618-020-01366-7 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

53. Kumar G, Pillai S, Norwick P, Bukulmez H. Vasculitis leucocitoclástica secundaria a la infección por COVID-19 en un niño pequeño . *Representante del caso BMJ* (2021) 14 ( 4 ): e242192. 10.1136 / bcr-2021-242192 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

54. Akca Reino Unido, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. . Enfermedad similar a Kawasaki en niños con COVID-19 . *Rheumatol Int* (2020) 40 ( 12 ): 2105–15. 10.1007 / s00296-020-04701-6 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

55. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. . Diabetes de nueva aparición en Covid-19 . *N Engl J Med* (2020) 383 ( 8 ): 789–90. 10.1056 / NEJMc2018688 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

56. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. . Diabetes tipo 1 de nueva aparición en niños durante COVID-19: Hallazgos regionales multicéntricos en el Reino Unido . *Cuidado de la diabetes* (2020) 43 ( 11 ): e170 – e1. 10.2337 / dc20-1551 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

57. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Comienzo de la diabetes tipo 1 desencadenado por COVID-19 . *Acta Diabetol* (2020) 57 ( 10 ): 1265–6. 10.1007 /

s00592-020-01570-0 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

58. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Yesilbag Z, Kart-Yasar K. Anemia hemolítica autoinmune grave en la infección por COVID-19, tratada de forma segura con esteroides . *Mediterr J Hematol Infect Dis* (2020) 12 ( 1 ): e2020053 – e. 10.4084 / MJHID.2020.053 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

59. López C, Kim J, Pandey A, Huang T, DeLoughery TG. Aparición simultánea de COVID-19 y anemia hemolítica autoinmune . *Br J Haematol* (2020) 190 ( 1 ): 31–2. 10.1111 / bjh.16786 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

60. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. . Anemia hemolítica autoinmune asociada con la infección por COVID-19 . *Br J Haematol* (2020) 190 ( 1 ): 29–31. 10.1111 / bjh.16794 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

61. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Púrpura trombocitopénica inmune en un paciente con Covid-19 . *N Engl J Med* (2020) 382 ( 18 ): e43. 10.1056 / NEJMc2010472 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

62. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek F, te Boekhorst P, Hofland J, Croles FN, et al. . Trombocitopenia inmunitaria asociada a COVID-19 . *Br J Haematol* (2020) 190 : e61–4. 10.1111 / bjh.16850 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

63. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Nuevo diagnóstico concomitante de lupus eritematoso sistémico y COVID-19 con posible síndrome antifosfolípido. ¿Sólo una coincidencia? Reporte de un caso y revisión de la fisiopatología entrelazada . *Clin Rheumatol* (2020) 39 ( 9 ): 2811–5. 10.1007 / s10067-020-05310-1 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

64. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. . El primer caso de lupus eritematoso sistémico (LES) desencadenado por la infección por COVID-19 . *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2020) 24 ( 18 ): 9695–7. 10.26355 / eurrev\_202009\_23060 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

65. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. Reporte de un caso de síndrome de taquicardia postural después de COVID-19 . *Clin Auton Res* (2020) 30 ( 5 ): 449–51. 10.1007 / s10286-020-00727-9 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

66. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric Peripheral Poliartrosis desarrollada durante la infección por SARS-CoV-2 . *Lancet Rheumatol* (2020) 2 ( 9 ): e518–9. 10.1016 / S2665-9913 (20) 30216-2 [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

67. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral Arthritis y COVID-19 . *Lancet Rheumatol* (2020) 2 ( 11 ): e655–7. 10.1016 / S2665-9913 (20) 30348-9 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Muhammed L, Baheerathan A, Cao M, Leite MI, Viegas S. MuSK Miastenia grave asociada a anticuerpos con infección por SARS-CoV-2: Reporte de un caso . *Ann Internal Med* (2021) 174 ( 6 ): 872–3. 10.7326 / L20-1298 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
69. Ayatollahi P, Tarazi A, Wennberg R. Posible encefalitis autoinmune con signo de claustrum en caso de infección aguda por SARS-CoV-2 . *Can J Neurol Sci* (2020) 48 ( 3 ): 430–2. 10.1017 / cjn.2020.209 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
70. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, van der Bijl AE, Venhuizen AC, Huizinga TWJ, et al. . Inicio de la artritis reumatoide después del COVID-19: ¿Coincidencia o conexión ? *Ann Rheum Dis* (2021) annrheumdis-2021-219859 : 1096–8. 10.1136 / annrheumdis-2021-219859 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
71. Gao ZW, Wang X, Lin F, Dong K. La correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad reumática . *Autoimmun Rev* (2020) 19 ( 7 ): 102557–. 10.1016 / j.autrev.2020.102557 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
72. Pizzanelli C, Milano C, Canovetti S, Tagliaferri E, Turco F, Verdenelli S, et al. . Encefalitis límbica autoinmune relacionada con la infección por SARS-CoV-2: reporte de caso y revisión de la literatura . *Brain Behav Immun Health* (2021) 12 : 100210. 10.1016 / j.bbih.2021.100210 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
73. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Esclerosis múltiple tras infección por SARS-CoV-2 . *Trastorno de la relación de Mult Scler* (2020) 45 : 102377. 10.1016 / j.msard.2020.102377 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Barzegar M, Vaheb S, Mirmosayyeb O, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V. ¿Puede la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) desencadenar la exacerbación de la esclerosis múltiple? Un estudio retrospectivo . *Trastorno de la relación de Mult Scler* (2021) 52 : 102947. 10.1016 / j.msard.2021.102947 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Taxonera C, Fisac J, Alba C. ¿Puede el COVID-19 desencadenar la enfermedad inflamatoria intestinal de novo ? *Gastroenterology* (2021) 160 ( 4 ): 1029–30. 10.1053 / j.gastro.2020.11.026 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Rumiantceva DG, Urumova MM, Erdes SF. Nueva infección por coronavirus COVID-19 como desencadenante del desarrollo de síntomas de espondilitis anquilosante. Informe de caso . *TA* (2021) 93 ( 5 ): 609-12-12. 10.26442 / 00403660.2021.05.200793 [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

77. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. La asociación entre COVID-19 grave o muerto y enfermedades autoinmunes: una revisión sistemática y un metaanálisis . *J Infect* (2020) 81 ( 3 ): e93–5. 10.1016 / j.jinf.2020.05.065 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. Segal Y, Shoenfeld Y. Autoinmunidad inducida por vacunas: el papel de la mimica molecular y la reacción cruzada inmunitaria . *Cell Mol Immunol* (2018) 15 : 586–94. 10.1038 / cmi.2017.151 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
79. Kanduc D. Cuantificación del posible riesgo de reactividad cruzada de una vacuna contra el VPH16 . *J Exp Ther Oncol* (2009) 8 ( 1 ): 65–76. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
80. Venkatakrishnan A, Kayal N, Anand P, Badley AD, Church GM, Soundararajan V. La imitación de proteínas humanas de múltiples puntas por el SARS-CoV-2 revela un potencial bifurcante para la detección de MHC y la evasión inmune . *bioRxiv* (2020). 10.1101 / 2020.06.19.161620 [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
81. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Variación y enfermedad de Fugger L. HLA . *Nat Rev Immunol* (2018) 18 ( 5 ): 325. 10.1038 / nri.2017.143 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
82. Ehser J, Holdener M, Christen S, Bayer M, Pfeilschifter JM, Hintermann E, et al. . La imitación molecular en lugar de la identidad rompe la tolerancia de las células T en el modelo de ratón CYP2D6 para la hepatitis autoinmune humana . *J Autoimmun* (2013) 42 : 39–49. 10.1016 / j.jaut.2012.11.001 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
83. Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A. Comprensión actual de un papel emergente del gen HLA-DRB1 en la artritis reumatoide: de la investigación a la práctica clínica . *Celdas* (2020) 9 ( 5 ): 1127. 10.3390 / cells9051127 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
84. Chen Y, Li S, Huang R, Zhang Z, Petersen F, Zheng J, et al. . El metaanálisis completo revela una asociación del alelo HLA-DRB1 \* 1602 con enfermedades autoinmunes mediadas principalmente por autoanticuerpos . *Autoimmun Rev* (2020) 19 ( 6 ): 102532. 10.1016 / j.autrev.2020.102532 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
85. Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, Honnorat J. Asociaciones entre HLA y enfermedades neurológicas autoinmunes con autoanticuerpos . *Aspectos destacados de Autoimmun* (2020) 11 ( 1 ): 2. 10.1186 / s13317-019-0124-6 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
86. Elfishawi MM, Elgengehy F, Mossallam G, Elfishawi S, Alfshawy M, Gad A, et al. . HLA clase I en pacientes egipcios con enfermedad de Behçet: nueva asociación con susceptibilidad, protección, presentación y gravedad de las manifestaciones . *Immunol Invest* (2019) 48 ( 2 ): 121–9. 10.1080 / 08820139.2018.1517364 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

87. Lammert C, McKinnon EJ, Chalasani N, Phillips EJ. Los nuevos alelos HLA de clase I fuera del haplotipo DR3 extendido protegen contra la hepatitis autoinmune . *Clin Trans Gastroenterol* (2019) 10 ( 6 ): e00032. 10.14309 / ctg.0000000000000032 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
88. Lorente E, Redondo-Antón J, Martín-Esteban A, Guasp P, Barnea E, Lauzurica P, et al. . Influencia sustancial de ERAP2 en el peptidoma HLA-B \* 40: 02: implicaciones para la espondilitis anquilosante negativa HLA-B \* 27 . *Mol Cell Proteomics* (2019) 18 ( 11 ): 2298-309. 10.1074 / mcp.RA119.001710 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Díaz-Peña R, Vidal-Castiñeira JR, López-Vázquez A, López-Larrea C. HLA-B \* 40: 01 se asocia con espondilitis anquilosante en poblaciones positivas a HLA-B27 . *J Rheumatol* (2016) 43 ( 6 ): 1255–6. 10.3899 / jrheum.151096 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
90. Norcross MA, Luo S, Lu L, Boyne MT, Gomarteli M, Rennels AD, et al. . Abacavir induce la carga de nuevos autopéptidos en HLA-B \* 57: 01: Un modelo autoinmune de hipersensibilidad a fármacos asociada a HLA . *AIDS (Londres, Inglaterra)* (2012) 26 ( 11 ): F21. 10.1097 / QAD.0b013e328355fe8f [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
91. Santos MR, Couto AR, Foroni I, Bettencourt BF, Li Z, Meneses R, et al. . Antígenos leucocitarios humanos no clásicos en la espondilitis anquilosante: posible asociación con HLA-E y HLA-F . *RMD Open* (2018) 4 ( 1 ): e000677. 10.1136 / rmdopen-2018-000677 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
92. Noble JA, Valdés AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. . HLA de clase I y susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1: resultados del consorcio de genética de la diabetes tipo 1 . *Diabetes* (2010) 59 ( 11 ): 2972–9. 10.2337 / db10-0699 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
93. Machens A, Lölliger C, Pichlmeier U, Emskötter T, Busch C, Izbicki J. Correlación de patología tímica con HLA en miastenia grave . *Clin Immunol* (1999) 91 ( 3 ): 296-301. 10.1006 / clim.1999.4710 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
94. Loiseau P, Lepage V, Djelal F, Busson M, Tamouza R, Raffoux C, et al. . Los HLA de clase I y de clase II están asociados con la predisposición genética al síndrome de Sjögren primario . *Hum Immunol* (2001) 62 ( 7 ): 725-31. 10.1016 / S0198-8859 (01) 00253-1 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
95. Adamashvili I, Wolf R, Aultman D, Milford EL, Jaffe S, Hall V, et al. . Síntesis de HLA-I soluble (s-HLA-I) en el lupus eritematoso sistémico . *Rheumatol Int* (2003) 23 ( 6 ): 294-300. 10.1007 / s00296-003-0306-3 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]



96. Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, et al. . Localización fina de un locus principal de susceptibilidad a la enfermedad para panbronquiolitis difusa . *Am J Hum Genet* (2000) 66 ( 2 ): 501–7. 10.1086 / 302786 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
97. Singhal SK, Datta U, Panda NK, Gupta AK. Correlación genética en la otosclerosis . *Am J Otolaryngol* (1999) 20 ( 2 ): 102–5. 10.1016 / S0196-0709 (99) 90019-4 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
98. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. Subtipos de HLA-B \* 27 y sus implicaciones en la patogenia de la espondilitis anquilosante . *Gene* (2018) 670 : 15–21. 10.1016 / j.gene.2018.05.092 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
99. Lu S, Xie XX, Zhao L, Wang B, Zhu J, Yang TR, et al. . Los epítomos lineales inmunodominantes y de neutralización para el SARS-CoV-2 . *Representante de celda* (2021) 34 ( 4 ): 108666. 10.1016 / j.celrep.2020.108666 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
100. Cheng MH, Porritt RA, Rivas MN, Krieger JM, Ozdemir AB, García G, et al. . Un anticuerpo monoclonal contra el superantígeno de enterotoxina B estafilocócica inhibe la entrada del SARS-CoV-2 *in vitro* . *Estructura* (2021). 10.1016 / j.str.2021.04.005 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
101. Esposito S, Principi N. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con el SARS-CoV-2 . *Medicamentos para pediatras* (2021) 23 ( 2 ): 119–29. 10.1007 / s40272-020-00435-x [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
102. Tarke A, Sidney J, Kidd CK, Dan JM, Ramirez SI, Yu ED, et al. . Análisis completo de la inmunodominancia de células T e inmunoprevalencia de los epítomos del SARS-CoV-2 en casos de COVID-19 . *Cell Rep Med* (2021) 2 ( 2 ): 100204. 10.1016 / j.xcrm.2021.100204 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
103. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, Wild K, Seidel LM, Killmer S, et al. . Caracterización de células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 preexistentes e inducidas . *Nat Med* (2021) 27 ( 1 ): 78–85. 10.1038 / s41591-020-01143-2 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
104. Saini SK, Hersby DS, Tamhane T, Povlsen HR, Hernandez SPA, Nielsen M, et al. . El mapeo del genoma de SARS-CoV-2 del reconocimiento de células T CD8 revela una fuerte inmunodominancia y una activación sustancial de las células T CD8 en pacientes con COVID-19 . *bioRxiv* (2020). 10.1101 / 2020.10.19.344911 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
105. Varade J, Wang N, Lim CK, Zhang T, Zhang Y, Liu X, et al. . Nuevos loci genéticos asociados a HLA-B \* 08: 01 Miastenia grave positiva . *J Autoimmun* (2018) 88 : 43–9. 10.1016 / j.jaut.2017.10.002 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

106. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection . *Ann Internal Med* (2020) 173 ( 12 ): 1027–8. 10.7326 / L20-0845 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
107. Assini A, Gandoglia I, Damato V, Rikani K, Evoli A, Del Sette M. Miastenia grave asociada con anticuerpos anti-MuSK desarrollados después de la infección por SARS-CoV-2 . *Eur J Neurol* (2021). 10.1111 / ene.14721 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
108. Huber M, Rogozinski S, Puppe W, Framme C, Höglinger G, Hufendiek K, et al. . Inicio posinfeccioso de miastenia grave en un paciente con COVID-19 . *Neurol delantero* (2020) 11 : 576153. 10.3389 / fneur.2020.576153 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
109. Kaur SP, Gupta V. Vacuna COVID-19: Informe de estado completo . *Virus Res* (2020) 288 : 198114. 10.1016 / j.virusres.2020.198114 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
110. Yi Z, Ling Y, Zhang X, Chen J, Hu K, Wang Y, et al. . Mapeo funcional de epítomos lineales de células B del SARS-CoV-2 en población convaleciente COVID-19 . *Emerg Microbes Infect* (2020) 9 ( 1 ): 1988–96. 10.1080 / 22221751.2020.1815591 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
111. Shrock E, Fujimura E, Kula T, Timms RT, Lee IH, Leng Y, et al. . El perfil del epítipo viral de los pacientes con COVID-19 revela reactividad cruzada y correlaciones de gravedad . *Ciencia* (2020) 370 ( 6520 ): eabd4250. 10.1126 / science.abd4250 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
112. Chow SC, Ho CY, Tam TT, Wu C, Cheung T, Chan PK, et al. . Los epítomos específicos de las proteínas estructurales e hipotéticas provocan respuestas humorales variables en pacientes con SRAS . *J Clin Pathol* (2006) 59 ( 5 ): 468–76. 10.1136 / jcp.2005.029868 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
113. Chan WS, Wu C, Chow SC, Cheung T, To KF, Leung WK, et al. . Se encontraron proteínas coronavirus hipotéticas y estructurales en los enterocitos y neumocitos de la superficie intestinal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) . *Mod Pathol* (2005) 18 ( 11 ): 1432–9. 10.1038 / modpathol.3800439 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]
114. Sarkizova S, Klaeger S, Le PM, Li LW, Oliveira G, Keshishian H, et al. . Un gran conjunto de datos de peptidomas mejora la predicción del epítipo HLA de clase I en la mayoría de la población humana . *Nat Biotechnol* (2020) 38 ( 2 ): 199-209. 10.1038 / s41587-019-0322-9 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
115. Marcilla M, Alvarez IA, Ramos-Fernández A, Lombardía M, Paradela A, Albar JP. Análisis comparativo de los peptidomas endógenos mostrados por HLA-B \* 27 y

Mamu-B \* 08: dos alelos del MHC de clase I asociados con el control de élite de la infección por VIH / VIS . *J Proteome Res* (2016) 15 ( 3 ): 1059–69. 10.1021 / acs.jproteome.5b01146 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

116. Hayashi M, Jin Y, Yorgov D, Santorico SA, Hagman J, Ferrara TM, et al. . El vitiligo autoinmune se asocia con la ganancia de función por un regulador transcripcional que eleva la expresión de HLA-A \* 02: 01 *in vivo* . *Proc Natl Acad Sci* (2016) 113 ( 5 ): 1357–62. 10.1073 / pnas.1525001113 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

117. Singh A, Sharma P, Kar HK, Sharma VK, Tembhre MK, Gupta S, et al. . Alelos HLA y firmas de aminoácidos de las bolsas de unión a péptidos de las moléculas HLA en el vitiligo . *J Invest Dermatol* (2012) 132 ( 1 ): 124–34. 10.1038 / jid.2011.240 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

118. Kim TJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. . La encefalitis anti-LGI1 se asocia con subtipos únicos de HLA . *Ann Neurol* (2017) 81 ( 2 ): 183–92. 10.1002 / ana.24860 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

119. Correale P, Mutti L, Pentimalli F, Baglio G, Saladino RE, Sileri P, et al. . La prevalencia de HLA-B \* 44 y C \* 01 se correlaciona con la propagación de Covid19 en toda Italia . *Int J Mol Sci* (2020) 21 ( 15 ): 5205. 10.3390 / ijms21155205 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

120. Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, Stasiak B, Kowalski ML, Lewiński A. Subacute Thyroiditis Is Associated With HLA-B \* 18: 01, -DRB1 \* 01 y-C \* 04: 01 — the Significance of the New Antecedentes moleculares . *J Clin Med* (2020) 9 ( 2 ): 534. 10.3390 / jcm9020534 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Académico](#) ]

121. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, et al. . Asociación de lesión hepática por fármacos específicos, o grupos de fármacos, con polimorfismos en HLA y otros genes en un estudio de asociación de todo el genoma . *Gastroenterología* (2017) 152 ( 5 ): 1078–89. 10.1053 / j.gastro.2016.12.016 [ [artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]