

[Patógenos](#). 2021 marzo; 10(3): 380.

Publicado en línea 2021 Mar 22. doi: [10.3390/patogenos10030380](https://doi.org/10.3390/patogenos10030380)

PMCID: PMC8004127

PMID: [33809954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809954/)

¿Por qué la infección por SARS-CoV-2 induce la producción de autoanticuerpos?

[Ales Macela](#) y [Klara Kubelkova](#)*

Lisa Gralinski, Editora Académica

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

[licencia](#) [Descargo de responsabilidad](#)

Datos asociados

[Declaración de disponibilidad de datos](#)

Abstracto

La actual pandemia de COVID-19 reabre la pregunta de por qué las infecciones inducen la producción de anticuerpos naturales (NAbs) que tienen el carácter de autoanticuerpos (AAbs). Estos originalmente se conocían como AAbs naturales. Según los datos clínicos, los pacientes infectados con coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) tienen un espectro limitado de especificidades de AAbs, entre ellas antifosfolípidos, anti interferón alfa y omega (ambos son interferones de tipo I), anti-interleucinas, anti-quimiocinas, anti-52 kDa SSA / Ro y 60 kDa SSA / Ro ribonucleoproteínas, y anti-cardiolipina AAbs [1,2,3,4,5,6]. La presencia y el nivel de AAbs detectados con frecuencia en pacientes con COVID-19 se asocian significativamente con complicaciones durante la hospitalización y pronósticos más graves [7]. Los autores de esta contribución señalan que la asociación de AAbs con un pronóstico desfavorable posiblemente refleja un papel patogénico de la desregulación inmune [7]. Los argumentos para esta afirmación se basaron en los datos clínicos de pacientes con COVID-19, el espectro de especificidades de autoanticuerpos y la correlación entre pacientes autoanticuerpos positivos vs. pacientes autoanticuerpos negativos que presentan Pascolini et al. [7]. Un argumento análogo también fue dado en la publicación de Tay et al. [8].

Sin embargo, generalmente se acepta que la producción de NAbs dirigida a autoantígenos en individuos sanos es un proceso natural fijado evolutivamente que surgió por primera vez en peces cartilaginosos. Se cree que su IgM pentamérica actúa como un defensor de primera línea innato e independiente de T hasta que se pueda desarrollar una respuesta específica del antígeno [9].

Los NAbs que tienen el carácter de AAbs se han estudiado desde la década de 1940 [10,11,12,13], y su nombre fue elegido porque se producen al nacer en ausencia de exposición a antígenos extraños. Las principales características de los NAbs, la mayoría

de los cuales son del isotipo IgM, son polirreactivos con baja afinidad de unión pero alta avidéz. Sin embargo, quedó claro muy pronto que, junto con la producción espontánea de NAbs, las infecciones de animales por agentes microbianos inducen la producción de anticuerpos que reaccionan con los componentes moleculares del huésped [14,15,16]. Esta situación, en humanos, se demuestra claramente después de la infección por SARS-CoV-2.

Hemos probado la producción de NAbs utilizando un modelo murino durante la infección muy temprana con *Francisella tularensis* virulenta subsp. *holarctica*, cepa FSC 200 [17]. La mayoría de estas infecciones indujeron la producción de clones de anticuerpos durante 12, 24 y 48 h después de la infección, reaccionando con proteínas bacterianas que tienen ortólogos o análogos en las células eucariotas. Estos fueron predominantemente del isotipo IgM, pero también se identificaron los isotipos IgG3 e IgA. La cinética de producción y la vida media en los sueros de ratones infectados variaron según las especificidades de anticuerpos individuales. En general, podemos afirmar que la producción de especificidades de anticuerpos individuales durante intervalos muy tempranos después de la infección (hasta 48 h) fueron temporales. La composición de los clones de anticuerpos fue específica en todos los intervalos probados. Algunas de las especificidades producidas durante esta fase innata e independiente de T de la respuesta inmune ya se detectaron durante la fase adaptativa de la respuesta inmune a la infección por *F. tularensis* [18,19,20,21,22]. Por lo tanto, las características de tal respuesta humoral a la infección nos permitieron denominar estos anticuerpos producidos temprano como NAbs inducidos por la infección, algunos de los cuales son autorreactivos.

Por lo tanto, asumimos que los NAbs que tienen el carácter de AAbs se pueden dividir en tres grupos de acuerdo con sus orígenes y cinética. El primero consiste en NAbs procedentes de células B1 localizadas en el bazo, y posiblemente en la médula ósea, y su producción es independiente de la presencia de microbiota intestinal. Estas células constituyen el mayor número de células secretoras espontáneas de IgM en las llamadas condiciones ingenuas. Los NAbs producidos por estas células B1 representan NAbs reales, no inducidos por antígenos, dirigidos a las funciones de limpieza, incluida la unión de entidades que expresan rasgos microbianos moleculares dominantes, como el lipopolisacárido. El segundo grupo consiste en NAbs producidos por células B1a en cavidades pleurales y peritoneales y caracterizados como células respondedoras [23]. Denotamos estos como NAbs inducidos por la infección. Estos NAbs representan la primera línea de defensa real, que puede asociarse con las necesidades de la vía clásica de activación del complemento. La cooperación entre los NAbs y los componentes del sistema del complemento es necesaria, en algunas situaciones, para la internalización de microbios en fagocitos que actúan como células presentadoras de antígenos, y es crucial para decidir el destino intracelular del patógeno y, posteriormente, para crear señales para la inducción de la respuesta inmune adaptativa, como en el caso de nuestro modelo *francisella* [24,25,26]. El tercer grupo de NAbs, dirigido a los autoantígenos, se produce durante la fase de inmunidad adaptativa sobre la base de la llamada inmunidad entrenada, que se definió como memoria inmune innata [27,28,29]. La regulación de los procesos inmunes en la fase de la respuesta inmune adaptativa parece ser el papel dominante de este tercer grupo de NAbs. La inducción y regulación incorrectamente procesadas de la inmunidad adaptativa por mecanismos inmunes innatos pueden contribuir a un estado hiperinflamatorio crónico o a la incapacidad de mantener la homeostasis, los cuales pueden provocar daño tisular e insuficiencia orgánica. Aunque las células B1 humanas y sus subtipos no están definidos fenotípicamente con precisión

[30,31], es probable que el modelo de categorización de NAbs descrito anteriormente pueda, con cierta probabilidad, aplicarse a los humanos. En la literatura, generalmente se cree que la gravedad clínica de COVID-19 y la presencia de AAbs séricos están relacionados como consecuencia de la desregulación inmune. No obstante, echemos un vistazo más de cerca a esta cuestión.

La enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2) ha sido identificada como el receptor del SARS-CoV-2, y es vital para la entrada viral en las células huésped [32]. La interacción inicial entre la proteína S viral y los dominios extracelulares de las proteínas ACE2 transmembrana contrarresta la conversión de angiotensina II (Ang2) en angiotensina 1-7 (Ang1-7), que se opone a la acción de Ang1-7 realizada a través de MasR, un receptor acoplado a la proteína G. Esto conduce a un aumento del nivel de Ang2 y cambia la acción antiinflamatoria de Ang1-7 a la respuesta proinflamatoria provocada por Ang2 en el receptor AT1. En este punto, sin embargo, la internalización del complejo ACE2-SARS-CoV-2 y la activación del receptor AT1 por un nivel elevado de Ang2 inicia una mayor actividad de ADAM17 (desintegrin y metaloproteínasa 17), que media la escisión proteolítica de la superficie ACE2 y le permite contrarrestar la acción proinflamatoria de Ang2 [33,34,35]. ACE2, como ectoenzima, señala, utilizando sus objetivos peptídicos circulantes, componentes de la vía de señalización renina-angiotensina (RES). La mala regulación de la RES podría ser la razón por la cual, durante las primeras etapas de la infección, el SARS-CoV-2 se comporta como si fuera invisible para el sistema inmune innato e inicia cambios fisiopatológicos en los tejidos del huésped. La actividad proinflamatoria de Ang2 ciertamente se proyecta en las células espectadoras, que no están infectadas por el virus y, de tal manera, también se les "instruye" para que participen en la acción proinflamatoria junto con las propias células infectadas. Este esquema de señalización podría prolongar el reconocimiento del virus, por un lado, y por otro lado, intensificar la respuesta innata de las células dentro de los tejidos. La fase de retraso relativamente larga permite establecer una respuesta inflamatoria agresiva innata conocida como tormenta de citoquinas [36,37,38] con la presencia de AAbs séricos en casos graves y críticos de COVID-19 [4]. Clínicamente, estos pacientes tienen síndrome de dificultad respiratoria aguda, con frecuencia lesión cardíaca aguda, lesión renal aguda e incluso disfunción multiorgánica con complicaciones tan comunes como coagulopatía y trombocitopenia [39].

La interacción del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 utilizando las vías de señalización extracelular podría ser una fuente del fenotipo sigiloso del virus. El reconocimiento del virus por ACE2 no constituye necesariamente un reconocimiento inmune innato real, que podría realizarse mediante receptores de reconocimiento de patrones citosólicos [40]. Las transcripciones genómicas y subgenómicas del SARS-CoV-2 se han identificado en membranas de retículo endoplásmico, membranas mitocondriales y matriz, y en nucléolo, donde potencialmente secuestran la maquinaria de la célula huésped y modulan la activación de las vías de señalización celular del huésped [41,42,43]. La manipulación de las mitocondrias de los marcos de lectura abiertos del SARS-CoV-2 puede inducir la liberación de ADN mitocondrial en el citosol, activar los receptores de reconocimiento de patrones citosólicos y el inflamasoma NLRP3 [44], o iniciar el daño celular por estrés oxidativo [45,46]. Además, como consecuencia de la replicación intensiva del SARS-CoV-2 en las células infectadas y la manipulación de su potencial funcional y fenotípico, las células infectadas mueren y liberan sus componentes moleculares en el tejido circundante. Finalmente, entre el SARS-CoV-2 y las proteínas humanas, existen algunas similitudes

de epítomos proteicos, el llamado mimetismo molecular [47,48,49]. Sin embargo, la respuesta inmune a las proteínas que tienen epítomos comunes tanto al SARS-CoV-2 como a las proteínas humanas es, según el conocimiento actual, más una cuestión de células T activadas que una respuesta de células B independiente de células T [50]. Todos estos eventos juntos crean un cóctel mortal de señales para el sistema inmunológico.

Las características moleculares y funcionales de las interacciones entre el SARS-CoV-2 y la célula huésped generan señales inmunogénicas significativas conocidas como patrones moleculares asociados al peligro que se originan en nuestras células junto con los patrones moleculares asociados al patógeno del virus. Ambos tipos de señales inician el reconocimiento inmune innato y la activación de las respuestas inmunes.

Retrasar el reconocimiento innato de las señales inmunogénicas virales durante la fase de retraso probablemente conduce a la acumulación de señales autoinmunes. En tal caso, es probable que ocurra un reordenamiento, donde el yo no infeccioso domina sobre el yo infeccioso, lo que parece ser menos peligroso. Además, ciertamente hay una progresión de una fuerte respuesta inflamatoria en los tejidos del huésped, lo que causa una mayor necesidad de regulación [51]. Los datos relativos al espectro de AAbs en los sueros de pacientes con COVID-19 corresponden sustancialmente a este esquema. Los anticuerpos contra la cardiolipina, que es un componente importante de la membrana interna mitocondrial, y los AAbs contra los fosfolípidos, que constituyen un componente estructural clave de las membranas celulares, sugieren que estos AAbs desempeñan un papel en la limpieza. Correspondiente a los anticuerpos anti-cardiolipina, la anti- β 2-glicoproteína 1 identificada, que es una cardiolipina de unión a proteínas plasmáticas multifuncional, puede confirmar tal papel para estos AAbs en la eliminación de complejos de proteínas no deseados. Los anticuerpos contra las ribonucleoproteínas SSA/Ro de 52 kDa y 60 kDa SSA/Ro localizadas en citosol y núcleo, respectivamente, y anticuerpos contra MDA5 (proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma), uno de los receptores de reconocimiento de patrones intracelulares, que en situaciones ingenuas interactúa con el adaptador MAVS (proteína de señalización antiviral mitocondrial) e inicia directamente la transcripción de los genes del interferón tipo I, podrían estar orientados al complejo de estas proteínas intracelulares con RN viral A y apoyar además la asignación de funciones de limpieza a este grupo de AAbs. Una función reguladora de AAbs contra MDA5 es bastante improbable porque el mecanismo de transición de anticuerpos a través de la membrana plasmática intacta de la célula diana aún no se conoce; su presencia, más bien, ilustra el papel de limpieza de los AAb inducidos orientados a auto-objetivos que se originan en células dañadas.

COVID-19 comparte una respuesta inmune inflamatoria similar con afecciones autoinflamatorias y autoinmunes inducidas por la producción de brotes de citoquinas proinflamatorias [52]. Así, las especificidades de anticuerpos inducidas por la infección por SARS-CoV-2, que tienen dianas de interferón, interleucina y quimiocina, están orientadas a controlar la respuesta inflamatoria que es una complicación dominante de la COVID-19. Los anticuerpos podrían tener un papel diferente contra los interferones tipo 1. Los interferones tipo 1, a través de la vía de señalización STAT1/STAT2 e IRF9, activan los genes estimulados por IFN funcionalmente asociados con una respuesta antiviral o actúan a través del homodímero STAT1 o heterodímero CRKL/STAT5 para iniciar la transcripción de genes que controlan las respuestas inmunes y la inflamación [53,54]. Otros AAbs pueden contribuir al control de la inflamación al prevenir la manifestación de linfocinas y quimiocinas con efecto proinflamatorio. La IL-6 es una

citocina multipotente con fuerte orientación proinflamatoria, GM-CSF se activa en el programa inflamatorio del genoma, CXCL1 contribuye a los procesos de inflamación (a través de la activación de neutrófilos), CCL2 también contribuye a los procesos inflamatorios mediante la activación de la infiltración de monocitos/macrófagos, CCL15 se expresa solo en los pulmones por neutrófilos y macrófagos alveolares, y finalmente, CCL16 es un quimioattractante para monocitos y linfocitos. Los AAbs contra estas citoquinas ya se han detectado en los sueros de pacientes con COVID-19 [52]. Por lo tanto, creemos que estos AAbs naturales tienen un papel regulador y, como tales, representan un intento de armonizar y controlar los mecanismos activados de respuesta inmune. Los AAbs naturales también podrían tener una función reguladora contra MDA5. Esta proteína, con dos dominios de activación y reclutamiento de caspasa terminal N, tras la activación por unión al ARN viral, interactúa con la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial, que finalmente conduce a la transcripción de los genes del interferón tipo I [55]. En el caso de los AAbs naturales contra la función reguladora de MDA5, sin embargo, tendríamos que asumir la penetración de estos anticuerpos en el citosol de las células infectadas, lo que, según el conocimiento actual, es imposible en condiciones naturales.

Tales especificidades de AAbs apoyan aún más la noción de que estos autoanticuerpos son necesarios para la eliminación de auto-objetivos que se originan en las células dañadas. Su papel también puede estar respaldado por el hecho de que la nueva aparición de autoanticuerpos se correlaciona positivamente con la respuesta a las proteínas SARS-CoV-2 [6], lo que sugiere un equilibrio entre la respuesta al no-yo infeccioso (SARS-CoV-2) y el yo no infeccioso (células dañadas por el SARS-CoV-2).

Para resumir nuestras opiniones tal como se presentan aquí, planteamos la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 puede inducir la producción de NAbs por interacción con células B1 pleurales "que responden" durante la fase de retraso de la infección. Estas células expresan los receptores ACE2 [56] y pueden infectarse de manera similar a los neumocitos pulmonares. **El espectro de especificidades de NAbs producido depende de la historia inmune individual y de la experiencia ontogenética del cuerpo humano con microorganismos. El estado inmunológico inmediato se modula aún más por el estado de la microbiota intestinal en el momento de la infección.** Tales experiencias individuales crean un estado básico del sistema inmune innato instruido [25,26], que controla, regula y permite la expresión de todos los eventos posteriores de los mecanismos inmunes innatos y adaptativos. A medida que el SARS-CoV-2 se replica dentro de las células huésped, los productos de la interacción célula huésped-patógeno son reconocidos por sensores inmunes innatos y activan los mecanismos de inmunidad innata. La respuesta inmune innata depende predominantemente de la inducción de la inflamación, que es un paso crítico que debe regularse estrictamente mediante el control de los inductores de la inflamación. **Los AAbs constituyen una herramienta reguladora eficaz que, junto con las citoquinas reguladoras, puede controlar los inductores de la inflamación en función de los productos de la acción devastadora del virus sobre los tejidos del huésped, independientemente de si son de origen viral o son componentes o productos de las propias células del huésped. La infección por SARS-CoV-2 se complica por el hecho de que existe un número considerable de epítopos de proteínas virales idénticos a los epítopos de las proteínas**

humanas [48,57,58]. Si su reconocimiento inmune ocurre de hecho, entonces este hecho puede afectar la producción de AAbs, que puede ser producida tanto por las células B de memoria (inmunidad entrenada) como como resultado de la respuesta inmune adaptativa. Por lo tanto, el mimetismo molecular podría ser un paso real más crucial de la cascada patogenética iniciada por la infección por SARS-CoV-2 y una razón para la producción de AAbs. De todo lo que se discutió anteriormente, consideramos la producción de AAbs durante la infección por SARS-CoV-2 como un proceso regulador y un intento de restablecer la homeostasis y no como resultado de la desregulación de los procesos inmunes. Sin embargo, la producción de AAbs parece ser un arma de doble filo que debe usarse adecuadamente bajo un estricto control; de lo contrario, puede causar complicaciones graves de salud.

En conclusión, nos gustaría destacar que presentamos este ensayo sobre las interrelaciones huésped-patógeno con la intención de abrir discusiones centradas en el posible papel del reconocimiento inmune innato y la posterior respuesta inmune innata durante la infección por SARS-CoV-2. El carácter de los primeros pasos de las interacciones mutuas huésped-patógeno puede sugerir los procesos finales de resolución de la infección por SARS-CoV-2. El análisis de algunos datos clínicos sugiere que los autoanticuerpos que restringen la interacción del SARS-CoV-2 con las células huésped que expresan ACE2 pueden conducir a algunos retrasos en la producción de complicaciones graves en los pacientes afectados [59,60]. El SARS-CoV-2 induce significativamente la producción de novo de autoanticuerpos [61], pero si son el resultado de señales generadas por el virus que conducen a la falta de armonía inmune o son una herramienta extrema para controlar la homeostasis debe aclararse mediante más datos clínicos y análisis bioinformáticos críticos.

[Vete a:](#)

Reconocimientos

Los autores agradecen a Irene Mac Allister (US Army Engineer and Research Development Center) por la lectura crítica del manuscrito.

[Vete a:](#)

Contribuciones de los autores

A.M. y K.K. participaron en la conceptualización, investigación y redacción del borrador original. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

[Vete a:](#)

Financiación

Este estudio fue apoyado por la subvención MV-83962-1 / OBVV-2020 del Ministerio del Interior de la República Checa.

[Vete a:](#)

Declaración de la Junta de Revisión Institucional

No procede.

[Vete a:](#)

Declaración de consentimiento informado

No procede.

[Vete a:](#)

Declaración de disponibilidad de datos

No procede.

[Vete a:](#)

Conflictos de intereses

Los autores declaran no haber conflicto de intereses.

[Vete a:](#)

Notas

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

[Vete a:](#)

Referencias

1. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., et al. Coagulopatía y anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
2. Zuo Y., Estes S.K., Gandhi A.A., Yalavarthi S., Ali R.A., Shi H., Sule G., Gockman K., Madison J.A., Zuo M., et al. Prothrombotic Antiphospholipid Antibodies in COVID-19. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.06.15.20131607. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., Dorgham K., Philippot Q., Rosain J., Béziat V., et al. Autoanticuerpos contra ifN tipo I en pacientes con COVID-19 potencialmente mortal. *Ciencia.* 2020; 370:6515. doi: 10.1126/science.abd4585. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
4. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., et al. Características clínicas y autoinmunes de los casos graves y críticos de COVID-19. *Clin. Transl Sci.* 2020; 13:1077–1086. doi: 10.1111/cts.12805. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

5. Wang E.Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J.D., Liu F., Zheng N.S., Zhou T., Israelow B., Wong P., et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.12.10.20247205. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chang S.E., Feng A., Meng W., Apostolidis S.A., Mack E., Artandi M., Barman L., Bennett K., Chakraborty S., Chang I., et al. New-Onset IgG Autoantibodies in Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.01.27.21250559. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G., Ciordinik M., Sensoli A., Carletti I., Veronesi L., Ricci C., Pronesti A., Mazzanti L., et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies Be Useful? *Clin. Transl. Sci.* 2020 doi: 10.1111/cts.12908. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
8. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. La trinidad del COVID-19: inmunidad, inflamación e intervención. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20:363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
9. Matz H., Munir D., Logue J., Dooley H. Las inmunoglobulinas de los peces cartilagosos. *Dev. Comp. Immunol.* 2021; 115:103873. doi: 10.1016/j.dci.2020.103873. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
10. Tyler A. Aglutinación de huevos de erizo de mar por medio de una sustancia extraída de los huevos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1940; 26:249–256. doi: 10.1073/pnas.26.4.249. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
11. Tyler A. Sobre los autoanticuerpos naturales como lo demuestra la anti-venina en el suero y el extracto de hígado del monstruo de Gila. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1946; 32:195–201. doi: 10.1073/pnas.32.7.195. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
12. Boyden S. Reconocimiento celular de materia extraña. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 1963; 2:311–356. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Boyden S. Anticuerpos naturales y la respuesta inmune. *Adv. Immunol.* 1966; 5:1–28. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60271-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Asherson G.L., Rose M.E. Producción de autoanticuerpos en conejos III. El efecto de la infección con *Eimeria Stiedae* y su relación con el anticuerpo natural. *Inmunología.* 1963; 6:207–216. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
15. Asherson G.L., Holborow E.J. Autoantibody Production in Rabbits VII. Autoanticuerpos contra el intestino producidos por la inyección de bacterias. *Inmunología.* 1966; 10:161–167. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
16. Hammarström S., Perlmann P., Gustafsson B.E., Lagercrantz R. Autoanticuerpos contra el colon en ratas libres de gérmenes monocontaminadas con *Clostridium difficile*. *J. Exp. Med.* 1969; 129:747–756. doi: 10.1084/jem.129.4.747. [[Artículo gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

17. Kubelkova K., Hudcovic T., Kozakova H., Pejchal J., Macela A. Respuesta temprana de anticuerpos naturales inducidos por la infección. *Sci. Rep.* 2021; 11:1541. doi: 10.1038/s41598-021-81083-0. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
18. Havlasová J., Hernychová L., Halada P., Pellantová V., Krejsek J., Stulík J., Macela A., Jungblut P.R., Larsson P., Forsman M. Mapping of Immunoreactive Antigens of Francisella Tularensis Live Vaccine Strain. *Proteómica*. 2002; 2:857–867. doi: 10.1002/1615-9861(200207)2:7<857::AID-PROT857>3.0.CO;2-L. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Havlasová J., Hernychová L., Brychta M., Hubálek M., Lenco J., Larsson P., Lundqvist M., Forsman M., Krocová Z., Stulík J., et al. Proteomic Analysis of Anti-Francisella Tularensis LVS Antibody Response in Murine Model of Tularemia. *Proteómica*. 2005; 5:2090–2103. doi: 10.1002/pmic.200401123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Eyles J.E., Unal B., Hartley M.G., Newstead S.L., Flick-Smith H., Prior J.L., Oyston P.C., Randall A., Mu Y., Hirst S., et al. Antígenos inmunodominantes Francisella Tularensis identificados utilizando microarrays de proteoma. *Proteómica*. 2007; 7:2172–2183. doi: 10.1002/pmic.200600985. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Janovská S., Pávková I., Reichelová M., Hubáleka M., Stulík J., Macela A. Análisis proteómico de la respuesta de anticuerpos en un caso de infección adquirida en laboratorio con Francisella Tularensis Subsp. Tularensis. *Folia Microbiol.* 2007; 52:194–198. Doi: 10.1007/BF02932159. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Janovská S., Pávková I., Hubálek M., Lenco J., Macela A., Stulík J. Identificación de antígenos inmunorreactivos en proteínas de membrana de fracción enriquecida de Francisella Tularensis LVS. *Immunol. Letón.* 2007; 108:151–159. doi: 10.1016/j.imlet.2006.12.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Baumgarth N., Waffarn E.E., Nguyen T.T.T. La inmunidad natural e inducida de las células B-1 a las infecciones plantea preguntas sobre la naturaleza frente a la crianza. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1362:188–199. doi: 10.1111/nyas.12804. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
24. Schwartz J.T., Barker J.H., Long M.E., Kaufman J., McCracken J., Allen L.-A.H. La IgM natural media la absorción dependiente del complemento de Francisella Tularensis por neutrófilos humanos a través de CR1 y CR3 en suero no inmune. *J. Immunol.* 2012; 189:3064–3077. doi: 10.4049/jimmunol.1200816. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
25. Plzakova L., Krocova Z., Kubelkova K., Macela A. Entrada de Francisella Tularensis en células B murinas: el papel de los receptores de células B y los receptores del complemento. *PLoS UNO*. 2015; 10:e0132571. doi: 10.1371/journal.pone.0132571. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
26. Geier H., Celli J. Los receptores fagocíticos dictan el escape fagosomal y la proliferación intracelular de Francisella Tularensis. *Infectar. Inmuno.* 2011; 79:2204–

2214. doi: 10.1128/IAI.01382-10. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
27. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Inmunidad entrenada: una memoria para la defensa del huésped innato. *Microbio huésped celular*. 2011; 9:355–361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G., Stunnenberg H.G., O'Neill L.A., Xavier R.J. Inmunidad entrenada: un programa de memoria inmune innata en la salud y la enfermedad. *Ciencia*. 2016; 352:6284. doi: 10.1126/science.aaf1098. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
29. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E., Joosten L.A.B., van der Meer J.W., Mhlanga M.M., Mulder W.J.M., et al. Defining Trained Immunity and Its Role in Health and Disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
30. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Células B1 humanas en el cordón umbilical y sangre periférica adulta Expresan el nuevo fenotipo CD20+ CD27+ CD43+ CD70- *J. Exp. Med.* 2011; 208:67–80. doi: 10.1084/jem.20101499. Fe de erratas en **2011**, 208,871; Fe de erratas en **2011**, 208,409; Fe de erratas en **2011**, 208,67. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
31. Griffin D.O., Rothstein T.L. Human b1 Cell Frequency: Isolation and Analysis of Human b1 Cells. *Front. Immunol.* 2012; 3:122. doi: 10.3389/fimmu.2012.00122. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
32. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., et al. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Naturaleza*. 2020; 579:270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
33. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *J. Pathol.* 2020; 251:228–248. doi: 10.1002/path.5471. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
34. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Celda*. 2020; 181:894–904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
35. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res.* 2020; 126 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
36. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. Tormenta de citoquinas COVID-19: La ira de la inflamación. *Citoquinas*. 2020; 133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

37. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. La tormenta de citoquinas COVID-19; Lo que sabemos hasta *ahora*. *Immunol.* 2020; 11 doi: 10.3389/fimmu.2020.01446. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
38. Ye Q., Wang B., Mao J. La patogénesis y el tratamiento de la 'tormenta de citoquinas' en COVID-19. *J. Infectar.* 2020; 80:607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
39. Zhou M., Zhang X., Qu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Clinical Update. *Frente. Med.* 2020; 14:126–135. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
40. Kubelkova K., Macela A. Reconocimiento inmune innato: una cuestión más compleja de lo esperado. *Frente. Infectar células. Microbiol.* 2019; 9:241. doi: 10.3389/fcimb.2019.00241. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
41. Wu K.E., Fazal F.M., Parker K.R., Zou J., Chang H.Y. RNA-GPS predice la residencia de ARN del SARS-CoV-2 para albergar mitocondrias y nucléolo. *Cell Syst.* 2020; 11:102–108.e3. doi: 10.1016/j.cels.2020.06.008. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
42. Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H., Zheng Y.X., Wang X.N., Qi H., Zhang J., et al. SARS-CoV-2 Orf9b Suprime las respuestas de interferón de tipo I apuntando a TOM70. *Célula Mol. Immunol.* 2020; 17:998–1000. doi: 10.1038/s41423-020-0514-8. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
43. Battagello D.S., Dragunas G., Klein M.O., Ayub A.L.P., Velloso F.J., Correa R.G. Unpuzzling COVID-19: Tissue-Related Signaling Pathways Associated with SARS-CoV-2 Infection and Transmission. *Clin. Ciencia.* 2020; 134:2137–2160. doi: 10.1042/CS20200904. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
44. Gurung P., Lukens J.R., Kanneganti T.D. Mitocondrias: Diversidad en la regulación del inflammasoma NLRP3. *Tendencias Mol. Med.* 2015; 21:193–201. doi: 10.1016/j.molmed.2014.11.008. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
45. Burtscher J., Cappellano G., Omori A., Koshiba T., Millet G.P. Mitocondrias: En el fuego cruzado del SARS-CoV-2 y la inmunidad. *Ciencia.* 2020; 23:101631. doi: 10.1016/j.isci.2020.101631. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
46. Wood E., Hall K.H., Tate W. Papel de las mitocondrias, el estrés oxidativo y la respuesta a los antioxidantes en la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica: ¿un posible enfoque para los "transportistas de larga distancia" del SARS-CoV-2? *Crónica Dis. Transl. Med.* 2020 doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
47. Marino Gammazza A., Légaré S., Lo Bosco G., Fucarino A., Angileri F., Conway de Macario E., Macario A.J., Cappello F. Chaperonas moleculares humanas comparten

- con el SARS-CoV-2 epítomos antigénicos potencialmente capaces de provocar autoinmunidad contra las células endoteliales: posible papel del mimetismo molecular en COVID-19. *Chaperonas de estrés celular*. 2020; 25:737–741. doi: 10.1007/s12192-020-01148-3. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
48. Kanduc D., Shoenfeld Y. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Mammalian Proteomes: Implications for the Vaccine. *Immunol. Res.* 2020; 68:310–313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
49. Lucchese G., Flöel A. Mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y las neuronas marcapasos respiratorios. *Autoimmune. Rev.* 2020; 19:102556. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102556. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
50. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Celda*. 2020; 181:1489–1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
51. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol. Pecado*. 2020; 35:266–271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
52. Mahevas M., Tran V.T., Roumier M., Chabrol A., Paule R., Guillaud C., Gallien S., Lepeule R., Szwebel T.A., Lescure X., et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J. Autoimmune*. 2020; 114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Plataniotis L. Mecanismos de señalización mediada por interferón de tipo I y tipo II. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5:375–386. Doi: 10.1038/nri1604. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Chen K., Liu J., Cao X. Regulación de la señalización del interferón tipo I en la inmunidad y la inflamación: una revisión exhaustiva. *J. Autoimmune*. 2017; 83:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Dias Junior A.G., Sampaio N.G., Rehwinkel J. Un acto de equilibrio: MDA5 en inmunidad antiviral y autoinflamación. *Tendencias Microbiol.* 2019; 27:75–85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
56. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expresión del gen del receptor celular del SARS-CoV-2 ACE2 en una amplia variedad de tejidos humanos. *Infectar. Pobreza*. 2020; 9:45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
57. Kanduc D. Desde las respuestas inmunes anti-SARS-CoV-2 hasta COVID-19 a través del mimetismo molecular. *Anticuerpos*. 2020; 9:33. doi: 10.3390/antib9030033. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]

58. Cappello F., Gammazza A.M., Dieli F., Conway de Macario E., Macario A.J. ¿El SARS-CoV-2 desencadena la autoinmunidad inducida por el estrés por mimetismo molecular? Una hipótesis. *J. Clin. Med.* 2020; 9:2038. Doi: 10.3390/jcm9072038. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
59. Amiral J., Vissac A.M., Seghatchian J. Covid-19, activación inducida de hemostasia y reacciones inmunes: ¿Puede una reacción autoinmune contribuir a las complicaciones graves tardías observadas en algunos pacientes? *Transfus. Apher. Ciencia.* 2020; 59:102804. doi: 10.1016/j.transci.2020.102804. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
60. Townsend A. Autoinmunidad a ACE2 como posible causa de inflamación tisular en Covid-19. *Hipótesis médicas.* 2020; 144:110043. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110043. [Artículo gratuito de [PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
61. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Eun-Hyung Lee F., Sanz I. La autorreactividad clínicamente identificable es común en la infección grave por SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.10.21.20216192. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]