

# Reactie van menselijke monoklonale antilichamen tegen SARS-CoV-2-eiwitten met weefselantigenen: implicaties voor auto-immuunziekten

(Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases)

[Aristo Vojdani](#), 1, 2, \*, [Elroy Vojdani](#), 3 and [Datis Kharrazian](#) 2, 4, 5

Copyright © 2021 Vojdani, Vojdani and Kharrazian.

1. Department of Immunology, Immunosciences Laboratory, Inc., Los Angeles, CA, United States
2. Department of Preventive Medicine, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, CA, United States
3. Regenera Medical, Los Angeles, CA, United States
4. Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA, United States
5. Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, United States

*Om de studie beter te begrijpen wil ik eerst nog even het verschil uitleggen tussen antigenen en antistoffen (antilichamen).*

***Antigenen** zijn moleculen (vaak proteïnen maar dit kunnen ook andere zijn) die op de buitenkant van een cel zitten. Er zijn lichaams-eigen antigenen en niet-lichaamseigen antigenen. Wanneer deze laatste zich in het lichaam voordoen, wordt het afweersysteem of immuunsysteem geactiveerd.*

*Voorbeelden van niet-lichaamseigen antigenen zijn virussen, bacteriën, voedselbestanddelen, bloedtransfusie, ... Het immuunsysteem reageert met specifieke **antistoffen (antilichamen)** die reageren op het niet-lichaamseigen antigeen. Hierdoor wordt het afgebroken of onschadelijk gemaakt.*

***Menselijke monoklonale antilichamen:** Monoklonale antilichamen zijn eiwitten van het immuunsysteem die in het laboratorium worden aangemaakt. Antilichamen worden van nature door uw lichaam aangemaakt en helpen het immuunsysteem ziekteverwekkende ziekteverwekkende bacteriën, zoals bacteriën en virussen, te herkennen en te markeren voor vernietiging. Net als de eigen antilichamen van uw lichaam, herkennen monoklonale antilichamen specifieke doelen. (1)*

*Menselijk wil zeggen dat ze volledig ontleend aan een menselijke bron. (2)*

(1) <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/monoclonal-antibodies>

(2) <https://trianni.com/news/what-are-mono-clonal-antibodies/>

## ORIGINAL RESEARCH article

Front. Immunol., 19 January 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.617089/full>

*Noot: Het volledige onderzoek en artikel vind u via bovenstaande link. Ik heb alleen de discussie overgenomen en vertaald met behulp van Google Translate. De geel-bruine verklaringen met\* van moeilijke woorden heb ik zelf toegevoegd om het geheel meer begrijpbaar te maken.*

## DISCUSSIE

Er zijn meer dan 7.000 peer-reviewed studies gepubliceerd over **moleculaire mimiek\*** en auto-immuunziekten en meer dan 50 erkende kruisreactieve relaties tussen specifieke virale pathogenen en menselijke weefsel-eiwitten (1, 4, 8, 14–20). Met de recente wereldwijde uitbraak van SARS-CoV-2, is er een toenemende interesse in het begrijpen van de veelheid aan ziekten die met dit nieuwe virus in verband worden gebracht en hoe ze mogelijk het menselijk lichaam kunnen beïnvloeden. Verschillende artikelen hebben opmerkingen gemaakt over de verschijnselen van moleculaire mimiek tussen SARS-CoV-2 en menselijke eiwitten, en hebben een verband gepostuleerd tussen deze mimiek en multi-orgaanstoornissen buiten de luchtwegen (5, 9, 10, 21-23). De redenering is dat immuunrespons tegen de **virale antigenen\*** na infectie of vaccinatie kruisreactie kan vertonen met menselijke weefselantigenen die sequentiehomologie delen met het virus, resulterend in auto-immunreactiviteit, mogelijk gevolgd door een regelrechte auto-immuunziekte (5, 10, 19, 24, 25).

*\* **Moleculaire mimiek**: Een mechanisme dat sommige vormen van auto-immuunziekte kan verklaren, waarbij het immuunsysteem eigen antigenen (menselijke weefselantigenen) aanvalt die structureel vergelijkbaar zijn met niet-eigen antigenen (bv. virale antigenen) omdat het het verschil niet ziet of omdat*

*\***Een virusantigeen** is een toxine of een andere stof die door een virus wordt afgegeven en die een immuunrespons bij zijn gastheer veroorzaakt.*

Enige ondersteuning voor dit voorgestelde mechanisme voor de inductie van auto-immuniteit werd gepresenteerd door Lyons-Weiler (5) toen hij immunogene epitopen van SARS-CoV-2 vergeleek met menselijke eiwitten en **een hoge mate van homologie vond met verschillende weefsels**. Deze omvatten hartspier, skeletspier, schildklier, nier, hersenen, hypofyse, testikels, long, bloed, maagdarmkanaal, oog, lever, beenmerg, vetweefsel, huid en vele alomtegenwoordige eiwitten (5).

Hoewel onze eigen lijst van 55 geselecteerde menselijke weefselantigenen een zekere overlap vertoont met de antigenen die worden gebruikt in de Lyons-Weiler-studie (5), gingen we verder en baseerden we onze selectie op de belangrijkste doelwit-eiwitten van menselijke weefsels waarvan bekend was dat ze beide betrokken zijn bij extra- pulmonale manifestaties van COVID-19 en veel voorkomende auto-immuunziekten.

In het Lyons-Weiler-onderzoek werden bijvoorbeeld hartspier, skeletspier en schildklier onderzocht, terwijl we alfa-myosine, actine en TPO bestudeerden. Lyons-Weiler bestudeerde hersenen, lever, maagdarmkanaal en huid, terwijl we SARS-CoV-2 kruisreactiviteit onderzochten met hersenweefselantigenen (MBP, NFP, amyloïde- $\beta$ , alfa-synucleïne, synapsine, tTG-6), levermicrosomaal peptide, M2-eiwit, PDH-peptide en huidantigenen (tTG-2, tTG-3, epitheelcelantigenen).

We hebben ook veel andere weefselantigenen onderzocht, zoals barrière-eiwitten, die niet zijn getest in de Lyons-Weiler-studie. In een poging om dit concept verder te bewijzen, hebben we in

deze studie geprobeerd te bepalen of menselijk monoklonaal antilichaam dat natuurlijke antilichamen nabootst die door het immuunsysteem worden geproduceerd om het SARS-CoV-2-virus te bestrijden, zal reageren op verschillende menselijke weefselantigenen. **Deze immuunreactie kan verantwoordelijk zijn voor de multi-orgaansysteemstoornis die wordt aangetroffen bij patiënten met ernstige COVID-19.**

In een eerdere, beperkte studie die werd gepubliceerd in Clinical Immunology (21), gebruikten we **monoklonaal antilichaam\*** van muis en monoklonaal antilichaam van konijn tegen SARS-CoV-2-eiwitten om dit mogelijke verband te onderzoeken.

*\***Monoklonale antilichamen zijn eiwitten van het immuunsysteem die in het laboratorium worden aangemaakt. Antilichamen worden van nature door uw lichaam aangemaakt en helpen het immuunsysteem ziekteverwekkende bacteriën, zoals bacteriën en virussen, te herkennen en te markeren voor vernietiging. Net als de eigen antilichamen van uw lichaam, herkennen monoklonale antilichamen specifieke doelen.***

Op dat moment waren de menselijke antilichamen die we wilden niet in de handel verkrijgbaar, maar de dierlijke antilichamen die beschikbaar waren, vertoonden kruisreactiviteit met 11 tot 13 menselijke weefselantigenen.

**Onze huidige studie gebruikte menselijke monoklonale antilichamen tegen SARS-CoV-2-eiwitten en we vonden reactiviteit met 28 van de 55 geteste menselijke antigenen.** Het verschil in het aantal reactieve menselijke antigenen komt voort uit het feit dat het proces van het maken van menselijke monoklonale antilichamen volledig verschilt van de klassieke methode voor het produceren van monoklonale antilichamen van muizen of konijnen (26). **Deze kruisreactiviteit met zoveel antigenen roept belangrijke klinische zorgen op.**

- Ten eerste kunnen deze **kruisreactieve relaties een rol spelen bij de systemische inflammatoire aard** van COVID-19.

- Ten tweede blijven veel patiënten die aan het virale respiratory distress syndrome lijden, gehandicapt en een **verminderde kwaliteit van leven hebben na herstel** van de infectie, wat in verband kan worden gebracht met auto-immuniteit (27). *(The long-haulers!)*

- Ten derde kan het begrijpen van **de relatie van SARS-CoV-2 met auto-immuniteit helpen bij het voorspellen van mogelijke bijwerkingen van experimentele antilichaamgeneesmiddelen of de ontwikkeling en het gebruik van vaccins.**

In het bijzonder waren deze antilichaammedicijnen prominent aanwezig in recente nieuwscycli vanaf dit moment, en werden naar verluidt zelfs gebruikt om de president te behandelen. Daarom vinden we dat we in het bijzonder moeten opmerken dat twee van de anti-SARS-CoV-2-antilichamen die we in deze studie hebben gebruikt in feite menselijke monoklonale antilichamen waren die identiek zijn aan de natuurlijke antilichamen die worden geproduceerd door het immuunsysteem van het menselijk lichaam.

- Ten vierde **kan kruisreactiviteit een rol spelen als risicofactor voor de progressie van COVID-19 tot multisysteemaandoeningen.** Deze mogelijkheid komt het duidelijkst naar voren met onze bevindingen over kruisreactiviteit tussen immuunbarrière-eiwitten en de virale antigenen.

**Onze studie vond immuunreactiviteit tussen SARS-CoV-2-antilichamen en barrière-doeleiwitten; occludine + zonuline, beta-catenine en S100B. Deze eiwitten zijn verantwoordelijk voor het behoud van de integriteit van de barrières.** Deze kruisreactieve interacties kunnen leiden tot **permeabiliteit\*** van de longbarrière, de darmbarrière en de bloed-

hersensbarrière bij gevoelige personen (28-31).

*\*Permeabiliteit is doorlaatbaarheid*

Een recente systematische review en meta-analyse hebben leeftijd, roken, diabetes, hart- en vaatziekten en luchtwegaandoeningen geïdentificeerd als significante risicofactoren die verband houden met een verhoogd sterftcijfer en een groter risico op kritieke ziekte door COVID-19 (32). Elk van deze geïdentificeerde risicofactoren houdt ook verband met de permeabiliteit van de immuunbarrièresystemen (33-37). Doorlaatbaarheid van de immuunbarrières kan de essentiële risicofactor zijn die verband houdt met de ernst van COVID-19, en een deel van dit mechanisme kan ook worden geassocieerd met de gecombineerde impact van kruisreactiviteit van SARS-CoV-2 met immuunbarrière-eiwitten. **Doorlaatbaarheid van deze barrières kan de verspreiding van het virus door het lichaam vergroten en mogelijk een systemische cytokinestorm bevorderen (38-40). Bovendien is de permeabiliteit van de immuunbarrières ook een onafhankelijk mechanisme dat immuundysregulatie en het ontstaan van auto-immuunziekten kan bevorderen (41).** Dit is een grote zorg omdat auto-antilichamen tegen **fosfolipiden\*** zijn gevonden met COVID-19 en kunnen leiden tot levensbedreigende complicaties van **coagulopathie\*** (3).

*\*Fosfolipiden zijn structurele lipiden, wat wil zeggen dat het bouwlementen zijn in de cellen. Ze komen voor in membranen van cellen. Een membraan bestaat uit een dubbele laag fosfolipiden, waarbij de hydrofobe staarten naar elkaar toe liggen in het midden en de hydrofiele koppen aan de twee oppervlaktelagen.*

*\*Coagulopathie (ook wel bloedingsstoornis genoemd) is een aandoening waarbij het bloedstollingsvermogen (bloedstolsels) verminderd is. Deze aandoening kan een neiging tot langdurige of overmatige bloeding veroorzaken (bloedingsdiathese), die spontaan kan optreden of na een verwonding of medische en tandheelkundige ingrepen.*

Naast de reactie van de SARS-CoV-2-antilichamen met tight junction-eiwitten, reageerden de menselijke monoklonale antilichamen tegen spike-eiwit en nucleoproteïne\* met transglutaminase-2 (tTG-2), een enzym in het darmslijmvlies dat een rol speelt bij coeliakie.

*\*Nucleoproteïne is een verbinding van nucleïnezuur (DNA of RNA) met proteïne (eiwit, meestal nucleoproteïde). Tot de nucleoproteïnen worden gerekend: chromatine, bestaand uit DNA, RNA, histonen en zure eiwitten; ribosomen, bestaande uit RNA en een aantal eiwitten.*

Bovendien reageerde konijn **polyklonaal antilichaam\*** gemaakt tegen SARS-CoV-2-envelop-eiwit sterk met intestinale epitheelcelantigenen. Deze kruisreactie tussen SARS-CoV-2 en gastro-intestinale weefselantigenen kan verantwoordelijk zijn voor de gastro-intestinale manifestaties van COVID-19 (42).

*\*Polyklonale antilichamen (PABs) zijn een mengsel van antilichamen die worden uitgescheiden door verschillende B-cellijnen. Deze antilichamen zijn eigenlijk een verzameling immunoglobulinemoleculen die reageren tegen een specifiek antigeen, waarbij elk een ander epitoot op een antigeen identificeert.*

**Onze studie identificeerde ook verschillende kruisreactieve interacties die kunnen leiden tot specifieke auto-immuunpatronen.** We ontdekten bijvoorbeeld dat **SARS-CoV-2-spike-eiwit, nucleoproteïne en membraaneiwit allemaal kruisreageerden met TPO.** Bovendien vonden we door middel van BLAST-sequentiematching dat veel TPO-peptidesequenties homologie of gelijkens deelden met sequenties in verschillende SARS-CoV-2-eiwitten. **Deze bevindingen**

suggereren dat antilichamen die tegen SARS-CoV-2 zijn ontwikkeld, **auto-immune thyroïditis\*** kunnen bevorderen.

\* **TPO**: Schildklierperoxidase (TPO) is een enzym dat normaal in de schildklier wordt aangetroffen. TPO speelt een belangrijke rol bij de aanmaak van schildklierhormonen.

*\*Auto-immune thyroïditis is een chronische ziekte waarbij het lichaam de schildklier en zijn hormoonproducten T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> en TSH als bedreigingen interpreteert en daarom speciale antilichamen produceert die zich richten op de schildkliercellen en deze daardoor vernietigen.*

Een recente casestudy identificeerde subacute thyroïditis na SARS-CoV-2-infectie (43). Het is mogelijk dat dit het eerste gemelde geval was van kruisreactiviteit met de schildklier door COVID-19. Hoewel gegevens over de pathofysiologie van de schildklier momenteel niet beschikbaar zijn voor COVID-19, bleken patiënten met SARS vernietiging van folliculaire schildkliercellen te hebben, en er zijn sterk vergelijkbare genomische sequenties tussen SARS-CoV en SARS-CoV-2 (33, 44). Veel infecties zijn in verband gebracht met het ontstaan van auto-immuunziekten van de schildklier door moleculaire mimiek (4). Het is mogelijk dat SARS-CoV-2-kruisreactiviteit met schildklierdoeleiwitten ook kan leiden tot het ontstaan van auto-immuunziekten van de schildklier. Verder onderzoek zal moeten worden uitgevoerd om te bepalen of deze relatie bestaat.

**Verschillende SARS-CoV-2-antilichaam-kruisreacties werden geïdentificeerd met doeleiwitten van het centrale zenuwstelsel**, waaronder NFP, MBP, GAD-65, bèta-amyloïde, alfa-synucleïne, synapsine en tTG-6. In vergelijking met de andere weefselantigenen had **NFP\*** de sterkste reactie (zeer sterk) met spike-eiwit en een zeer sterke reactie met membraaneiwit die op de tweede plaats kwam na de reactie van membraaneiwit met M2-antigenen. Antilichamen tegen deze neurale eiwitdoelen worden gedetecteerd bij patiënten met neuro-auto-immuunziekten zoals multiple sclerose, de ziekte van Alzheimer (AD) en ataxie (45, 46). Bij COVID-19-patiënten werd een hoog niveau van neurofilament-eiwitten van de lichte keten, een marker van neurale letsel, gedetecteerd (47).

*\*NFP is de Net Filter Pressure. De Netto Filtratiedruk is de netto vloeistofdruk doorheen de glomerulus. Glomerus zijn een klein cluster van massa bloedvaten of zenuwvezels.*

Op dit moment weten we niet of de reactie van spike-proteïne-antilichaam met vijf verschillende neuronale antigenen en nucleoproteïne-antilichamen met drie antigenen bijdragen aan de neurologische complicaties en neuropsychiatrische symptomen die onlangs zijn beschreven in talrijke publicaties (48-50). **Coronavirussen hebben virale kenmerken omdat ze extreem neuro-invasief zijn, met het vermogen om directe schade aan het centrale zenuwstelsel te veroorzaken via T-cellen en complementactivering\*** (51). Kruisreactiviteit van antilichamen met virale antigenen is echter ook een vaststaand kenmerk van het ontstaan van neurologische auto-immuunziekten (52). Verder onderzoek om de pathofysiologische rol van SARS-CoV-2 op het zenuwstelsel te evalueren, zal zowel de directe viraal-geïnduceerde pathologie als de mogelijke antilichaam-immunoreactiviteit door kruisreactiviteit in overweging moeten nemen.

*\*Het complementsysteem is een enzymcascade die een verzameling bloed- en celoppervlakte-eiwitten is om het vermogen van antilichamen om pathogenen uit een organisme te verwijderen, te helpen. Het complementsysteem dat uit 30 verschillende eiwitten bestaat, waaronder serumeiwitten, serosale eiwitten en celmembraanreceptoren, is een belangrijk onderdeel van het aangeboren immuunsysteem.*

**SARS-CoV-2-kruisreactiviteit werd ook geïdentificeerd met doeleiwitten voor zowel dwarsgestreepte als gladde spieren**, waaronder actine en alfa-myosine. Actine is een belangrijk onderdeel van de spier dat bijdraagt aan de contractiele eigenschap van het weefsel. Alfa-myosine is een hartspier-specifiek constrictief eiwit. We hebben epitoomapping gedaan met BLAST en vonden veel gevallen van peptidegelijkenis en homologie tussen F-actine en verschillende SARS-CoV-2-eiwitten met identiteitspercentages van 58% tot 63%, met meerdere gevallen en herhalingen van overeenkomsten met sequenties in verschillende SARS-CoV-2-eiwitten. Op dit moment weten we niet of kruisreactie door SARS-CoV-2-spike-eiwit en nucleoproteïne met hart- en andere spiergerelateerde eiwitten die in deze studie worden getoond, verantwoordelijk is voor de cardiovasculaire manifestaties van COVID-19 (53, 54), maar dit zou een goed onderwerp zijn om in de toekomst te onderzoeken.

Vanwege de gelijkenis tussen mitochondriale disfunctie en de inductie van multi-organstoornis door SARS-CoV-2, hebben we de reactiviteit gemeten van vier verschillende antilichamen gemaakt tegen SARS-CoV-2-eiwitten met M2, dat deel uitmaakt van het **pyruvaatdehydrogenasecomplex**.\*

*\* Pyruvaatdehydrogenasecomplex (PDC) is een complex van drie enzymen dat pyruvaat omzet in acetyl-CoA door middel van een proces dat pyruvaatdecarboxylering wordt genoemd. [1] Acetyl-CoA kan vervolgens worden gebruikt in de citroenzuurcyclus om cellulaire ademhaling uit te voeren, en dit complex verbindt de metabole route van glycolyse met de citroenzuurcyclus.*

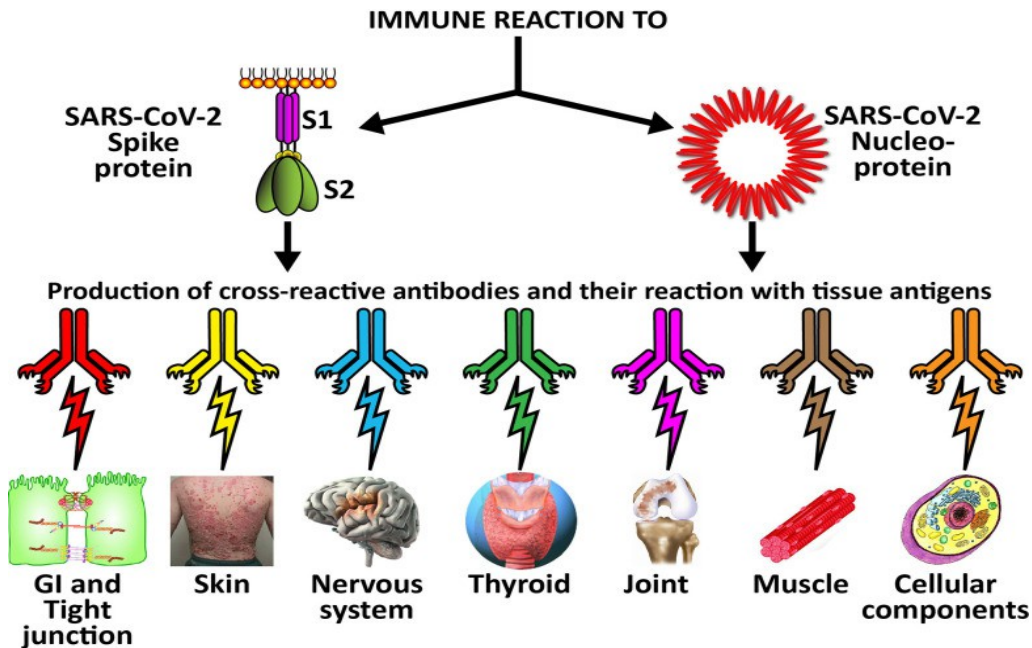
Antilichaam tegen dit mitochondriale antigeen wordt gedetecteerd bij 90% tot 95% van de patiënten met primaire **biliaire cirrose (PBC)\***, en soms bij andere leveraandoeningen en sclerodermie (55). **In feite was mitochondriaal M2 het enige antigeen van de 28 kruisreactieve antigenen in onze studie die sterke tot zeer sterke reacties vertoonden met alle vier de SARS-CoV-2-eiwitantilichamen (tabel 1).**

*\* Primaire biliaire cholangitis, voorheen primaire biliaire cirrose genoemd, is een chronische ziekte waarbij de galwegen in uw lever langzaam worden vernietigd.*

Verder vonden we dat sera negatief voor M2-antilichaam geen reactiviteit hadden met de SARS-CoV-2-eiwitten, terwijl sera die positief waren voor M2-antilichaam matige reacties vertoonden (Tabel 6). Deze resultaten ondersteunen verder de nabootsing tussen SARS-CoV-2- en M2-eiwitten, wat resulteert in de productie van kruisreactieve antilichamen. Interessant is dat we ook de menselijke monoklonale antilichamen tegen de virale piek en het nucleoproteïne hebben getest met microsomale leverantigenen en ook met pyruvaatdehydrogenasepeptide E2 (PDC-E2)-subeenheid; de wijziging van deze subeenheid door xenobiotica wordt verantwoordelijk gehouden voor de inductie van PBC. Hoewel we niet weten hoe mitochondriale antilichamen bijdragen aan de etiopathologie van ziekte geïnduceerd door SARS-CoV-2, geeft kruisreactie door SARS-CoV-2-eiwitantistoffen met M2, PDC-E2 en levermicrosomale antigenen verdere ondersteuning aan een mogelijke rol voor SARS-CoV-2 bij auto-immuniteit van de lever.

**Onze eigen bevindingen versterken de recente bevindingen van Wang et al (56). dat SARS-CoV-2-infectie van de lever een belangrijke factor is bij leverinsufficiëntie bij patiënten met COVID-19.** We hebben ook epitoomapping gedaan door BLAST voor mitochondriën M2 tegen SARS-CoV-2-eiwitten, en ontdekten dat mitochondriën M2-sequenties een nog grotere gelijkenis en homologie hadden met SARS-CoV-2-eiwitten dan actine, vooral voor spike-eiwit, opnieuw met meerdere herhalingen in dezelfde peptideketens en sequentieovereenkomsten in verschillende soorten SARS-CoV-2-eiwitten.

Onlangs toonden Holder en Reddy (57) aan hoe de interactie tussen SARS-CoV-2 en immuuncellen de mitochondriale activiteiten in gastheercellen verandert, waardoor een receptieve intracellulaire omgeving ontstaat voor virale replicatie in geïnfecteerde cellen die kan bijdragen aan de progressie van de ziekte in COVID - 19 patiënten (57). Bovendien toonden Schreiner et al. aan dat bij patiënten met myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom de mitochondriën gefragmenteerd waren door humaan herpesvirus 6 (HHV-6) en HHV-7; dit wordt verondersteld de oorzaak van de ziekte te zijn (58). Of een dergelijke fragmentatie van mitochondriën – die resulteert in de productie van mitochondriaal antilichaam – optreedt met SARS-CoV-2 verdient zeker toekomstig onderzoek.



*Noot van mij: Zie studie 'The Cell Danger Repsons' van Dr. Robert Naviaux 2014 in verband met mitochondria in Chronisch vermoeidheidssyndroom*

Ten slotte hebben we kruisreactiviteit met auto-immuun-doeleiwitten die betrokken zijn bij gemengde bindweefselaandoeningen (MCTD), waaronder **nucleair antigeen\*** (NA), **extraheerbaar nucleair antigeen (ENA)\***, **histon\*** en collageen. SARS-CoV-2-spike-eiwitantil reageerde met ENA, NA en histon, nucleoproteïne-antilichaam reageerde met NA, histon en collageen en membraaneiwit-antilichaam reageerde met histon en collageen.

\* **Nucleair antigeen (NA):** Een antigeen dat aanwezig is in de cellen van patiënten met bepaalde soorten bindweefselaandoeningen.

\* **Extraheerbare nucleaire antigenen (ENA's)** zijn meer dan 100 verschillende oplosbare cytoplasmatische en nucleaire antigenen. Ze staan bekend als "extraheerbaar" omdat ze met zoutoplossing uit celkernen kunnen worden verwijderd en vertegenwoordigen zes hoofdproteïnen: Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1.

\* **Histon:** In de biologie zijn histonen zeer basische eiwitten die overvloedig aanwezig zijn in lysine- en arginineresiduen die worden aangetroffen in eukaryote celkernen. Bij eukaryote cellen bevindt de genetische informatie zich in de celkern.

**De kruisreactieve patronen tussen SARS-CoV-2-eiwitten en auto-**

**immuudoeleiwitten kunnen een rol spelen bij de systemische ontstekingsreactie van COVID-19, leiden tot de ontwikkeling van auto-immuunziekten na infectie in gevoelige subgroepen, of spelen mogelijk een rol in de ernst van de ziekte van COVID-19 (zie figuur 7).**

Toen Lyons-Weiler (5) menselijke weefsels vergeleek met SARS-CoV-2 op kruisreactiviteit, ontdekte hij dat de meeste van zijn belangrijkste menselijke doeleiwitten een lage algehele **homologie\*** hadden, maar een hoge lokale homologie over korte segmenten van hun **epitopen\***.

*\* **Homologie**, in de biologie, gelijkens van de structuur, fysiologie of ontwikkeling van verschillende soorten organismen op basis van hun afstamming van een gemeenschappelijke evolutionaire voorouder.*

*\* **Een epitoot**, ook wel antigene determinant genoemd, is het deel van een antigeen dat wordt herkend door het immuunsysteem, met name door antilichamen, B-cellen of T-cellen.*

Zijn resultaten merkten op dat talloze eiwitten tot expressie werden gebracht in verschillende weefsels (5). Hij is ook bekend dat het SARS-CoV-2-spike-eiwit een rol speelt bij neuro-immunopathologie, maar dat het SARS-CoV-2-virus tal van andere eiwitten en polyproteïnen heeft, waarvan elk kan dienen als een antigeenbron tijdens infectie, wat kan leiden tot auto-immuniteit (5).

Ons eigen BLAST-sequentieonderzoek richtte zich alleen op mitochondriën M2, actine en TPO, maar we hebben een veelvoud aan eiwitsequenties van deze drie menselijke weefselantigenen die overeenkomsten in verschillende SARS-CoV-2-eiwitten, waarvan vele zich herhalend in verschillende gevallen en sequenties in verschillende subeenheden van de virale eiwitten. Zoals Lyons-Weiler zei, zou elk van deze sequenties van epitootovereenkomsten mogelijk kunnen leiden tot auto-immuniteit door kruisreactie met SARS-CoV-2-antilichamen (5).

De overvloed aan deze overeenkomsten tussen SARS-CoV-2-sequenties en menselijke weefsels kan verklaren waarom monoklonale antilichamen gemaakt tegen SARS-CoV-2-eiwitten reageerden met zoveel weefselantigenen van de 55 in onze studie. Opgemerkt moet worden dat onze studie beperkt was tot de identificatie van algemene kruisreactieve antilichaamresponsen, en onze BLAST-zoekopdracht was beperkt tot drie menselijke weefsels. De resultaten kunnen wijzen wijzen dat de SARS-CoV-2-antilichamen reagerenderen tegen **conformationele epitopen\*** in de weefselantigenen.

*\* **Een conformationeel epitoot** is een opeenvolging van subeenheden (meestal aminozuren) die een antigeen samenstellen dat in direct contact komt met een receptor van het immuunsysteem.*

Ons ontwerp omvatte niet specifiek analyses die conformationele of niet-lineaire epitopen zouden vangen, maar elk van de wefselfragmenten die onderzoeksresultaten met de virale sequenties, vooral de sterk terugkerende sequenties, zouden mogelijk conformationele epitopen zijn. Conformationele epitopen zijn niet alleen belangrijk bij de productie van monoklonale neutraliserende antilichamen, ze kunnen ook een belangrijk doelwit zijn voor de productie van auto-antilichamen bij auto-immuunziekten (59, 60).

Andere antigenen op onze lijst die matige reacties of hogere hebben met SARS-CoV-2, kunnen ook hier en daar sequenties in hun structuur hebben die mogelijke triggers van auto-immuniteit kunnen zijn, en verdienen andere extra aandacht en studie. Verder onderzoek naar de specifieke



kruisreactieve epitopen om de vereiste specifieke remmingsstudies van peptidefragmenten en computermodellering te identificeren. Naiger identificatie van conformationele auto-epitopen is nodig om de rol van SARS-CoV-2 bij auto-immuniteit te verduidelijken.

**Sequentiehomologie\*** is ook de basis voor moleculaire mimiek, een evolutionaire strategie die door virussen wordt gebruikt om de cellulaire machinerie van de gastheer te exploiteren. In een zeer recent artikel (23), Anand et al. meldde dat SARS-CoV-2 een unieke S<sub>1</sub> / S<sub>2</sub>-splittingsplaats had ontwikkeld, resulterend in opvallende nabootsing van een identiek 8-meer FURIN-splitsbaar peptide op de  $\alpha$ -subeenheid van het menselijke epitheliale natriumkanal (ENaC- $\alpha$ ). Furine wordt tot expressie gebracht met ACE2 en ENaC- $\alpha$  in meerdere celtypen, waaronder de darm, pancreas en longen. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of deze nabootsing de reden is dat de SARS-CoV-2-eiwitten reageerden met zoveel menselijke weefselantigenen in onze studie.

*\*Sequentiehomologie is de biologische homologie tussen DNA-, RNA- of eiwitsequenties, gedefinieerd in termen van gedeelde afkomst in de evolutionaire geschiedenis van het leven.*

### **Een andere zorg van moleculaire nabootsing is de mogelijke rol die het kan spelen bij de veiligheid van vaccins.**

In de literatuur zijn verschillende gevallen van virale infectie en door vaccinatie geïnduceerde auto-immuniteit die specifiek is voor kruisreactiviteit, gerapporteerd (8). ***In 2009 leidden de vaccins die werden ontwikkeld om de H1N1-pandemie te behandelen tot narcolepsie***, met name als gevolg van kruisreactiviteit. De geïnactiveerde split-viron-deeltjes (ASO<sub>3</sub>) deelden kruisreactieve homologie met hypocrieten in de hypothalamus, wat leidde tot selectieve vernietiging van die stof na vaccinatie in een subgroep van gevoelige individuen (13). Vaccinatie met ASO<sub>3</sub> leidde tot een drievoudige toename van het ontstaan van narcolepsie in vergelijking met personen die niet waren gevaccineerd (61).

Tijdens de uitbraak van de Mexicaanse griep eind jaren zeventig in de Verenigde Staten bleek het gebruik van ***griepvaccinatie een vier- tot achttvoudig verhoogd risico op het ontwikkelen van het Guillain-Barré-syndroom als gevolg van kruisreactiviteit*** (14). Kruisreactieve relaties tussen virale infecties en vaccinaties zijn ook gevonden met hepatitis B- en myeline-eiwitten die leiden tot **multiple sclerose, humaan papillomavirus en nucleaire eiwitten die leiden tot systemische lupus erythematosus (SLE), coxsackievirus en eilandcelproteïnen die leiden tot type 1 diabetes, enz.** (15-18).

Razim et al (62). Concludeerden **bij het ontwerpen van een vaccin** tegen *Clostridium difficile* dat alvorens een eiwit als vaccinantigeen te beschouwen, speciale **aandacht moet worden besteed aan het analyseren en verwijderen van de sequenties van weefselkruisreactieve epitopen** om mogelijke toekomstige bijwerkingen.

In een zeer recente publicatie in JAMA, Trogen et al. zei: "Wat niet kan en mag worden toegestaan, is dat wanhoop moet resulteren in de opschorting van wetenschappelijke principes en ethische onderzoekswaarden (63)." Wijzelf zouden deze principes en ethische waarden toepassen om te onderzoeken of SARS-CoV-2-peptiden in een toekomstig vaccin een kruisreactie kunnen vertonen met menselijke weefselantigenen en mogelijk kunnen resulteren in auto-immuniteit. Maar hoewel de mogelijkheid van een toekomstige auto-immuunziekte ontmoedigend en zeer reëel is, moet eraan worden herinnerd dat zonder vaccinaties de SARS-CoV-2-pandemie zich ongecontroleerd zal verspreiden, wat een hoop verschillende systeemstoornissen met zich meebrengt, waaronder auto-immuniteiten, zowel in het heden als in de toekomst. . We hopen dat de onlangs goedgekeurde menselijke monoklonale antilichamen

en vaccins de vele extra-pulmonale manifestaties en andere aandoeningen veroorzaakt door COVID-19 kunnen voorkomen en uiteindelijk kunnen helpen een einde te maken aan deze pandemie.

## References

---

1. Kanduc D, Stufano A, Lucchese G, Kusalik A. Massive peptide sharing between viral and human proteomes. *Peptides* (2008) 29(10):1755–66. 10.1016/j.peptides.2008.05.022 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* (2020) 50(1):54–67. 10.1007/s11239-020-02134-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Eng J Med* (2020) 382:e38. 10.1056/NEJMc2007575 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Benvenga S, Guarneri F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord* (2016) 17(4):485–98. 10.1007/s11154-016-9363-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun* (2020) 3:100051. 10.1016/j.jtauto.2020.100051 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* (2020) 27:1–9. 10.1016/j.chom.2020.04.009 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun* (2017) 83(2017):95–112. 10.1016/j.jaut.2017.07.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol* (2018) 15(6):586–94. 10.1038/cmi.2017.151 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol* (2020) 215:108426. 10.1016/j.clim.2020.108426 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implication for the vaccine. *Immunol Res* (2020) 68(5):310–3. 10.1007/s12026-020-09152-6 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Mao KT, Davis PA, Odin JA, Coppel RL, Gershwin ME. Sidechain biology and the immunogenicity of PDC-E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. *Hepatol* (2004) 40(6):1241–8. 10.1002/hep.20491 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. <https://www.uniprot.org/uniprot/P60709>.
13. <https://www.fda.gov/media/143894/download>.

14. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses* (2019) 11(8):762. 10.3390/v11080762 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* (2014) 13(6):600–13. 10.1016/S1474-4422(14)70075-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* (2008) 198(2):226–33. 10.1086/589624 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* (2004) 63(5):838–42. 10.1212/01.wnl.0000138433.61870.82 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* (2014) 13(7):736–41. 10.1016/j.autrev.2014.01.054 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Segal Y, Dahan S, Calabrò M, Kanduc D, Shoenfeld Y. HPV and systemic lupus erythematosus: a mosaic of potential crossreactions. *Immunol Res* (2017) 65(2):564–71. 10.1007/s12026-016-8890-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Coppieters KT, Wiberg A, von Herrath MG. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS* (2012) 120(12):941–9. 10.1111/apm.12011 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Vojdani A, Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune disease. *Clin Immunol* (2020) 217:108480. 10.1016/j.clim.2020.108480 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies (Basel)* (2020) 9(3):E33. 10.3390/antib9030033 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Anand P, Puranik A, Aravamudan M, Venkatakrishnan AJ, Soundararajan V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human *ENaC*. *eLife* (2020) 9:e58603. 10.7554/eLife.58603 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Oldstone MB. Molecular mimicry: its evolution from concept to mechanism as a cause of autoimmune diseases. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother* (2014) 33:158–65. 10.1089/mab.2013.0090 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Kanduc D. Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines. *Front Biosci* (2012) 4:1393–401. 10.2741/s341 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Longberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol* (2008) 20(4):450–9. 10.1016/j.coi.2008.06.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Wilcox ME, Herridge MS. Long-term outcomes in patients surviving acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* (2010) 31(1):55–65. 10.1055/s-0029-1246285 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* (2012) 1258(1):25–33. 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Laksitorini MD, Yathindranath V, Xiong W, Hombach-Klonisch S, Miller DW. Modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes blood-brain barrier phenotype in cultured brain endothelial cells. *Sci Rep* (2019) 9:19718. 10.1038/s41598-019-56075-w [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J Cell Biol* (1999) 147(1):185–94. 10.1083/jcb.147.1.185 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang MS, Grailer JJ, et al. Zonulin as prehepato-globin2 regulates lung permeability and activates the complement system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2013) 304(12):L863–72. 10.1152/ajplung.00196.2012 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* (2020) 81(2):e16–25. 10.1016/j.jinf.2020.04.021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Costea L, Mészáros Á, Bauer H, Bauer H-C, Traweger A, Wilhelm I, et al. The blood-brain barrier and its intercellular junctions in age-related brain disorders. *Int J Mol Sci* (2019) 20(21):5472. 10.3390/ijms20215472 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Papoutsopoulou S, Satsangi J, Campbell BJ, Probert CS. Review article: impact of cigarette smoking on intestinal inflammation-direct and indirect mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* (2020) 51(12):1268–85. 10.1111/apt.15774 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: Unrecognized effects on brain and cognition. *J Neuroimmune Pharmacol* (2017) 12(4):593–601. 10.1007/s11481-017-9752-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Setiadi A, Korim WS, Elsaafien K, Yao ST. The role of the blood-brain barrier in hypertension. *Exp Physiol* (2018) 103(3):337–42. 10.1113/EP086434 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Yuksei H, Turkeli A. Airway epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis and prognosis of respiratory tract diseases in childhood and adulthood. *Tissue Barriers* (2017) 5(4):e1367458. 10.1080/21688370.2017.1367458 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* (2016) 4(4):e1251384. 10.1080/21688370.2016.1251384. Published 2016 Oct 21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: Does it really influence the risk of inflammation? *Inflammation Intest Dis* (2016) 1(3):135–45. 10.1159/000447252 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* (2020) 19(7):102573. 10.1016/j.autrev.2020.102573 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol* (2017) 8:598. 10.3389/fimmu.2017.00598 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterol* (2020) 158(6):1518–9. 10.1053/j.gastro.2020.02.054 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) 105(7):dgaa276. 10.1210/clinem/dgaa276 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* (2007) 38:95–102. 10.1016/j.humpath.2006.06.011 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Vojdani A, Vojdani E. Amyloid- $\beta$  1-42 cross-reactive antibody prevalent in human sera may contribute to intraneuronal deposition of A $\beta$ P-42. *Int J Alzheimers Dis* (2018) 2018. 10.1155/2018/1672568. Article ID 1672568, 12 pages. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Vojdani A, Vojdani E, Cooper EL. Antibodies to myelin basic protein, myelin oligodendrocytes peptides,  $\alpha$ - $\beta$ -crystallin, lymphocyte activation and cytokine production in patients with multiple sclerosis. *J Internal Med* (2003) 254:363–74. 10.1046/j.1365-2796.2003.01203.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson L-M, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurol* (2020) 95(12):e1754–9. 10.1212/WNL.0000000000010111 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurol* (2020) 94(19):809–10. 10.1212/WNL.0000000000009455 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2020) 91(6):669–70. 10.1136/jnnp-2020-323177 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* (2020) 11(7):995–8. 10.1021/acchemneuro.0c00122 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* (2019) 12(1):14. 10.3390/v12010014 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Roep BO. Molecular mimicry in autoimmune neurological disease after viral infection. *Curr Med Chem* (2003) 10(19):1939–43. 10.2174/0929867033456936 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* (2020) 17(5):259–60. 10.1038/s41569-020-0360-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* (2020) 106(15):1132–41. 10.1136/heartjnl-2020-317056. heartjnl-2020-317056. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J, Klöppel W. ATPase associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* (1982) 11:1423–6. 10.1016/S0140-6736(82)91327-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Wang Y, Liu S, Liu H, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* (2020) 73(4):807–16. 10.1016/j.hep.2020.05.002 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Holder K, Reddy H. The COVID-19 effect on the immune system and mitochondrial dynamics in diabetes, obesity, and dementia. *Neuroscientist* (2020). 10.1177/1073858420960443 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK, et al. Human Herpesvirus-6 reactivation, mitochondrial antigen (M2)l fragmentation, and the coordination of antiviral and metabolic phenotypes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Immunohorizons* (2020) 4(4):201–15. 10.4049/immunohorizons.2000006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Yang H-O, Zhang X-Q, Fu Q-H. Evaluating anti-SmD1-amino-acid 83-119 peptide reactivity in children with systemic lupus erythematosus and other immunological diseases. *Chin Med J (Engl)* (2016) 129(23):2840–4. 10.4103/0366-6999.194653 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Mackay IR, Rowley MJ. Autoimmune epitopes: autoepitopes. *Autoimmun Rev* (2004) 3(7-8):487–92. 10.1016/j.autrev.2004.07.011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* (2011) 70(3):410–7. 10.1002/ana.22587 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Razim A, Pacyga K, Aptekorz M, Martirosian G, Szuba A, Pawlak-Adamska E, et al. Epitopes identified in GADPH from *Clostridium difficile* recognized as common antigens with potential autoimmunizing properties. *Sci Reports* (2018) 8(1):13946. 10.1038/s41598-018-32193-9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Trogen B, Oshibsky D, Caplan A. Adverse consequences of rushing a SARS-CoV-2 vaccine: implications for public trust. *JAMA* (2020) 323(24):2460–1. 10.1001/jama.2020.8917 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Copyright © 2021 Vojdani, Vojdani and Kharrazian.

Vertaling + uitleg: Yvi Van ham – [BurnOutAcademy.be](#)