

SARS-CoV-2/COVID e Diabetes Mellitus Tipo 1: uma Abordagem com Imunoinformática

SARS-CoV-2/COVID and Type 1 Diabetes Mellitus: an immunoinformatics approach

Luis Jesuíno de Oliveira Andrade^{1*}, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt², Luís Matos de Oliveira³, Luísa Correia Matos de Oliveira⁴, Gabriela Correia Matos de Oliveira⁵

¹Mestre e Doutor em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, UFBA, Professor Titular Pleno de Medicina, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Santa Cruz, UESC; ²Médica, Universidade Federal da Bahia, Mestre e Doutora em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, UFBA; ³Acadêmico do Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, FBDC; ⁴Acadêmica do Curso de Engenharia do Centro Universitário SENAICIMATEC; ⁵Acadêmica do Curso de Medicina, UniFTC

Resumo

Introdução: SARS-CoV-2 foi sugerido como um possível causador de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de início recente, no entanto, não há evidências consistentes de que o SARS-CoV-2 possa desencadear DM1. **Objetivo:** avaliar a possível semelhança entre as sequências de AA da insulina humana e da descarboxilase-65 do ácido glutâmico humano (GAD₆₅) com as proteínas SARS-CoV-2/COVID, para explicar o possível desencadeamento do DM1. **Metodologia:** as sequências de AA da insulina humana, da GAD₆₅ e do SARS-CoV-2 foram obtidas no banco de dados de informações do arquivo do Protein Data Bank (RCSB PDB). Para predição de epítomos foi utilizado o NetMHCpan v4.1. As sequências foram comparadas utilizando o BLAST para a comparação dos epítomos e o Pairwise Structure Alignment para avaliar a similaridade protéica. **Resultados:** o percentual de similaridade entre os epítomos variou de 45 a 60% (P 0,048), tanto entre a insulina humana e o SARS-CoV2 quanto entre a GAD₆₅ e o SARS-CoV2, enquanto que a similaridade de AA das amostras avaliadas variou de 5,00% a 45,45% entre a insulina humana e o SARS-CoV2 e de 10,45% a 22,22% entre a GAD₆₅ e o SARS-CoV2. **Conclusão:** verificamos uma similaridade das sequências entre os epítomos e a sequência de AA entre SARS-CoV-2 / COVID e a insulina humana e a GAD₆₅, o que do ponto de vista imunológico, através do mimetismo molecular, poderiam levar à produção de uma resposta cruzada imunológica para autoantígenos, com quebra de auto-tolerância, que poderia assim desencadear o DM1. **Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Diabetes mellitus tipo 1; mimetismo molecular; imunoinformática.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 has been suggested as a possible cause of new-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM); however, there is no consistent evidence that SARS-CoV-2 can trigger T1DM. **Objective:** to evaluate the possible similarity between the AA sequences of human insulin and human glutamic acid decarboxylase-65 (GAD₆₅) with the SARS-CoV-2/COVID proteins to explain the possible triggering of T1DM. **Methods:** the AA sequences of human insulin, GAD₆₅ and SARS-CoV-2 were obtained from the Protein Data Bank archival information database (PDB). For epitope prediction, NetMHCpan v4.1 was used. The sequences were compared using BLAST to compare epitopes and Pairwise Structure Alignment to evaluate protein similarity. **Results:** the similarity percentage between epitopes ranged from 45 to 60% (P 0.048), both between human insulin and SARS-CoV2 and between GAD₆₅ and SARS-CoV2. In comparison, the AA similarity of the evaluated samples varied from 5.00% to 45.45% between human insulin and SARS-CoV2 and from 10.45% to 22.22% between GAD₆₅ and SARS-CoV2. **Conclusion:** We verified a sequence similarity between the epitopes and the AA sequence between SARS-CoV-2/COVID and human insulin and GAD₆₅, which, from an immunological point of view, through molecular mimicry, could lead to the production of an immunological cross-response to self-antigens, with a break in self-tolerance, which could thus trigger T1DM.

Keywords: SARS-CoV-2; Type 1 diabetes mellitus; molecular mimicry; immunoinformatics.

INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus (COVID-19) e o diabetes mellitus (DM) são duas pandemias de alto impacto na saúde pública mundial.

Coronavírus (CoV) são vírus de RNA de fita simples positivos, envelopados, amplamente dispersos em animais e humanos em todo o mundo, e responsáveis por causar infecções respiratórias em humanos, notadamente a síndrome respiratória aguda grave (SARS)¹. O CoV é formado a partir das seguintes proteínas estruturais: espícula (S), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e envelope (E). O CoV após sua entrada na célula hospedeira por meio da ação intrínseca do receptor celular e da espícula da glicoproteína do envelope viral (S), se reproduz no

Correspondente/Corresponding: *Luis Jesuíno de Oliveira Andrade – Departamento de Saúde Universidade Estadual de Santa Cruz – Ilhéus – Bahia -Brazil. – Tel: – E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

citoplasma da mesma forma que outros vírus de RNA de fita simples positivos². O CoV humano pode levar a complicações potenciais como SARS-CoV-2, também denominado COVID-19³.

O diabetes tipo 1 (DM1) ocorre devido a um desequilíbrio entre a imunidade Th1 e Th2 resultando em insulite e destruição das células-beta pancreáticas (células-β) e consequente redução ou ausência da produção de insulina⁴. Vários fatores englobando fatores genéticos, fatores ambientais e infecções virais múltiplas podem contribuir para o desenvolvimento de DM1.

Estudo recente de coorte observacional da patogênese do DM1 monitorou infecções clínicas e autoanticorpos das ilhotas pancreáticas, avaliando a associação entre infecções respiratórias com autoimunidade das ilhotas, e o CoV foi identificado como um dos vírus presentes no estudo⁵.

As células-β podem ser destruídas por antígenos virais, e possivelmente o SARS-CoV-2 pode se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 no pâncreas, particularmente no COVID-19 com complicações clínicas, levando ao desencadeamento de DM1 em indivíduos suscetíveis^{6,7}. Assim, é provável que um aumento na incidência de DM1 seja desencadeado pela COVID-19 por meio da produção de anticorpos contra células-β por reação cruzada com SARS-CoV-2.

A maioria dos pacientes com DM1 desenvolvem respostas imunológicas celulares a autoantígenos para a decarboxilase 65 do ácido glutâmico (GAD₆₅), proinsulina, insulina e a para a tirosina fosfatase⁸.

Teoricamente, o mimetismo molecular apresentaria a possibilidade em que as semelhanças entre sequência de peptídeos estranhos e autopeptídeos desencadearem uma reação cruzada ativando linfócitos T ou B desenvolvendo doenças autoimunes. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a possível similaridade entre os epítomos da insulina humana e da GAD₆₅ com os epítomos do SARS-CoV-2 / COVID, além avaliar as possíveis similaridades das sequências de aminoácidos (AA) da insulina humana e da GAD₆₅ com as sequências de AA de proteínas do SARS-CoV-2 / COVID, para explicar o possível desencadeamento da DM1 através do mimetismo molecular.

METODOLOGIA

No presente estudo avaliamos as similaridades entre os epítomos da insulina humana e da GAD65 com os epítomos do SARS-CoV-2 / COVID, e as similaridades das sequências de aminoácidos (AA) da insulina humana e da GAD₆₅ com as sequências de AA de proteínas do SARS-CoV-2 / COVID.

As estruturas biológicas do GAD₆₅, da insulina humana e de nucleotídeos do SARS-CoV-2 foram obtidas no banco de dados de informações do arquivo do Protein Data Bank (RCSB PDB)⁹⁻¹¹.

Realizamos a predição imunoinformática de epítomos da insulina, do GAD65 e do SARS-CoV-2 usando softwa-

re NetMHCpan v4.1 (<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCpan-4.1>),¹² baseado em redes neuronais artificiais, seguindo a metodologia recomendada e filtrando os epítomos de alta afinidade baseado em um IC50 ≤ 50 nM e rank percentual ≤ 0,20 para os respectivos alelos analisados, e posteriormente realizada a comparação dos epítomos para verificar a hipótese do reconhecimento cruzado. As análises de similaridades foram complementadas com o Parwise uma extensão do programa Protein Data Bank.

O NetMHCpan 4.1 é um servidor que utiliza redes neurais artificiais que filtra os epítomos de alta afinidade¹³.

Selecionamos os epítomos preditos para as seguintes sequências disponíveis no RCSB PDB: GAD₆₅ (**2OKK**), human insulin (**4F0N**), and SARS-CoV-2 (SARS-Cov2 S protein at open state (**7DDN**), SARS-Cov2 S protein at close state (**7DDD**), SARS CoV-2 Spike protein (**6ZB5**), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain (**6M3M**), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain (**7DE1**), Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2 (**7K3N**), and SARS-CoV-2 S trimer (**7dk3**)). Para extração dos epítomos através do NetMHCpan 4.1 utilizamos o formato FASTA obtido do banco de dados de proteínas do National Center for Biotechnology Information (NCBI), selecionamos 11mer peptídeos e o alelo HLA-A*01:01 de humano.

Para comparação dos candidatos a epítomos utilizamos os que apresentavam a mais forte ligação, programados no NetMHCpan 4.1 entre 0,5 e 2.0. A similaridade entre as sequências dos epítomos da GAD₆₅, a insulina humana e os epítomos do SARS-Cov2 foi avaliada com a ferramenta BLAST do NCBI.

O Pairwise structure alignment é um aplicativo para avaliar a similaridade entre duas proteínas na busca por homologia,¹⁴ foi utilizado como ferramenta complementar na avaliação da homologia e similaridade entre as proteína do estudo, no site do RCSB PDB.

As seguintes sequências disponíveis no RCSB PDB foram utilizadas para avaliar a similaridade entre as proteínas: GAD₆₅ (**2OKK**), human insulin (**4F0N**), e os seguintes SARS-CoV-2: SARS-Cov2 S protein at open state (**7DDN**), SARS-Cov2 S protein at close state (**7DDD**), SARS CoV-2 Spike protein (**6ZB5**), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain (**6M3M**), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain (**7DE1**), Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2 (**7K3N**), e SARS-CoV-2 S trimer (**7dk3**).

RESULTADOS

A predição dos epítomos para a GAD₆₅ (**2OKK**) foi encontrado 11 candidatos a epítomos, sendo três deles com limiar para peptídeos de ligação mais forte (WB: 0,693-1,302) (Quadro 1).

Quadro 1 – Predição de epítopos para a GAD₆₅

Pos	MHC	Peptide	Core Of Gp G1 Ip I1	Score	Identity	Score_EL	SRank_EL	BinLevel
36	HLA-A*01:01	FTFGIGNKLCALLY	FTFGIGNLY	0 7 5 0	0	FTFGIGNKLCALLY	Sequence 0.1947730	0.772 <= WB
124	HLA-A*01:01	KSFDRKSTVDIHFY	KSFDRSHY	0 7 5 0	0	KSFDRKSTVDIHFY	Sequence 0.0979520	1.302 <= WB
125	HLA-A*01:01	SFDRKSTVDIHFY	SFDRSHY	0 6 4 0	0	SFDRKSTVDIHFY	Sequence 0.0009260	19.556
126	HLA-A*01:01	SFDRKSTVDIHFY	SFDRSHY	0 1 3 0	0	SFDRKSTVDIHFY	Sequence 0.0000250	60.500
127	HLA-A*01:01	DRSKTVDIHFPIIE	IDDFIPIIE	0 1 5 0	0	DRSKTVDIHFPIIE	Sequence 0.0000090	93.571
128	HLA-A*01:01	ASTKVDIHFPIIE	ASTKVDIHFPIIE	0 5 5 0	0	ASTKVDIHFPIIE	Sequence 0.0001060	56.600
129	HLA-A*01:01	STKVDIHFPIIE	STKVDIHFPIIE	0 2 5 0	0	STKVDIHFPIIE	Sequence 0.0004060	28.167
130	HLA-A*01:01	KVDIHFPIIE	KVDIHFPIIE	0 1 5 0	0	KVDIHFPIIE	Sequence 0.0000330	78.182
131	HLA-A*01:01	KVDIHFPIIE	KVDIHFPIIE	0 4 5 0	0	KVDIHFPIIE	Sequence 0.0003240	77.727
132	HLA-A*01:01	VDFIHFPIIE	VDFIHFPIIE	0 3 5 0	0	VDFIHFPIIE	Sequence 0.2223700	0.693 <= WB
205	HLA-A*01:01	FYTYEATPVVILEY	FYTYEATLEY	0 6 5 0	0	FYTYEATPVVILEY	Sequence 0.0967680	1.313 <= WB

Fonte: NetMHCpan- 4.1 ¹²

Para a predição dos epítopos para a human insulin (**4F0N**), foram encontrados 20 candidatos a epítopos, com dois epítopos com limiar para peptídeos de ligação mais forte (WB: 1,153-1,892) (Quadro 2).

Quadro 2 – Predição de epítopos para Insulina Humana.

Pos	MHC	Peptide	Core Of Gp G1 Ip I1	Score	Identity	Score_EL	SRank_EL	BinLevel
1	HLA-A*01:01	FVNIQLCGSHL	FVNIQSHL	0 5 2 0	0	FVNIQLCGSHL	Sequence 0.0011170	17.514
2	HLA-A*01:01	VNIQLCGSHL	VNIQSHL	0 4 2 0	0	VNIQLCGSHL	Sequence 0.0003960	31.333
3	HLA-A*01:01	NIQLCGSHL	NIQSHL	0 3 2 0	0	NIQLCGSHL	Sequence 0.0000480	75.000
4	HLA-A*01:01	QLCGSHLVEA	QLSHLVEA	0 3 2 0	0	QLCGSHLVEA	Sequence 0.0001970	56.400
5	HLA-A*01:01	LCGSHLVEAL	LSHLVEAL	0 2 2 0	0	LCGSHLVEAL	Sequence 0.0003370	34.600
6	HLA-A*01:01	LCGSHLVEAL	LSHLVEAL	0 1 2 0	0	LCGSHLVEAL	Sequence 0.0539070	1.892 <= WB
7	HLA-A*01:01	CGSHLVEAL	CSHLVEAL	0 1 2 0	0	CGSHLVEAL	Sequence 0.0009790	29.900
8	HLA-A*01:01	SHLVEALYLC	SHLVEALYLC	0 2 0 0	0	SHLVEALYLC	Sequence 0.0004370	29.130
9	HLA-A*01:01	SHLVEALYLC	SHLVEALYLC	0 1 2 0	0	SHLVEALYLC	Sequence 0.0004440	33.662
10	HLA-A*01:01	HLVEALYLC	HLVEALYLC	0 2 0 0	0	HLVEALYLC	Sequence 0.0000200	85.714
11	HLA-A*01:01	LEALYLC	LEALYLC	0 2 0 0	0	LEALYLC	Sequence 0.0000150	89.286
12	HLA-A*01:01	VEALYLC	VEALYLC	0 2 0 0	0	VEALYLC	Sequence 0.0001140	51.774
13	HLA-A*01:01	EALYLC	EALYLC	0 5 2 0	0	EALYLC	Sequence 0.0001130	90.774
14	HLA-A*01:01	ALYLC	ALYLC	0 4 2 0	0	ALYLC	Sequence 0.0002740	39.233
15	HLA-A*01:01	LYLC	LYLC	0 7 2 0	0	LYLC	Sequence 0.0005280	26.046
16	HLA-A*01:01	LYLC	LYLC	0 1 2 0	0	LYLC	Sequence 0.1279390	1.153 <= WB
17	HLA-A*01:01	LYLC	LYLC	0 2 2 0	0	LYLC	Sequence 0.0000000	127.200
18	HLA-A*01:01	YLC	YLC	0 0 0 0	0	YLC	Sequence 0.0000790	62.318
19	HLA-A*01:01	YLC	YLC	0 2 0 0	0	YLC	Sequence 0.0000160	76.818
20	HLA-A*01:01	YLC	YLC	0 5 2 0	0	YLC	Sequence 0.0000350	77.273

Fonte: NetMHCpan- 4.1 ¹²

A predição dos epítopos para o SARS-Cov2 S protein at open state (**7DDN**), foram encontrados 28 candidatos a epítopos, sendo dois deles (SB) com limiar para peptídeos de ligação com altamente forte (SB: 0,116 e 0,142) (Quadro 3).

Quadro 3 – Predição de epítopos para SARS-Cov2 S protein at open state.

Pos	MHC	Peptide	Core Of Gp G1 Ip I1	Score	Identity	Score_EL	SRank_EL	BinLevel
18	HLA-A*01:01	LTTRTQLPPAV	LTTRTQLAV	0 7 2 0	0	LTTRTQLPPAV	Sequence 0.1970910	0.765 <= WB
28	HLA-A*01:01	VYDFIHFPIIE	VYDFIHFPIIE	0 4 2 0	0	VYDFIHFPIIE	Sequence 0.0403500	1.092 <= SB
122	HLA-A*01:01	YVDFIHFPIIE	YVDFIHFPIIE	0 2 2 0	0	YVDFIHFPIIE	Sequence 0.1200970	1.100 <= SB
134	HLA-A*01:01	FCDFPFLGVV	FCDFPFLVV	0 5 2 0	0	FCDFPFLGVV	Sequence 0.2491900	0.594 <= WB
150	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 2 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.1404530	0.774 <= SB
164	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 5 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.4531160	0.178 <= SB
184	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1179270	1.054 <= SB
195	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1500800	0.640 <= WB
209	HLA-A*01:01	YLPQRTFLLY	YLPQRTFLY	0 6 2 0	0	YLPQRTFLLY	Sequence 0.4527690	0.240 <= WB
259	HLA-A*01:01	HSASPTFFCY	HSASPTFFCY	0 2 2 0	0	HSASPTFFCY	Sequence 0.4927600	0.360 <= SB
370	HLA-A*01:01	HSASPTFFCY	HSASPTFFCY	0 2 2 0	0	HSASPTFFCY	Sequence 0.4524450	0.340 <= SB
386	HLA-A*01:01	KLNDKCFIYV	KLNDKCFIYV	0 5 2 0	0	KLNDKCFIYV	Sequence 0.0992640	1.292 <= WB
413	HLA-A*01:01	KLNDKCFIYV	KLNDKCFIYV	0 4 2 0	0	KLNDKCFIYV	Sequence 0.0809260	1.474 <= WB
472	HLA-A*01:01	TTSHQVAVLY	TTSHQVAVLY	0 1 2 0	0	TTSHQVAVLY	Sequence 0.3913770	0.449 <= SB
482	HLA-A*01:01	TTSHQVAVLY	TTSHQVAVLY	0 1 2 0	0	TTSHQVAVLY	Sequence 0.3701350	0.433 <= SB
490	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.3913770	0.449 <= SB
585	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.3179150	0.512 <= WB
697	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.4617690	0.325 <= SB
723	HLA-A*01:01	TTSLPVSHTK	TTSLPVSHTK	0 3 2 0	0	TTSLPVSHTK	Sequence 0.0518990	1.943 <= WB
731	HLA-A*01:01	TTSLPVSHTK	TTSLPVSHTK	0 1 2 0	0	TTSLPVSHTK	Sequence 0.3179160	0.512 <= WB
746	HLA-A*01:01	STECSHLLQV	STECSHLLQV	0 3 2 0	0	STECSHLLQV	Sequence 0.1468860	0.844 <= SB
827	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 2 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.3365210	0.485 <= SB
863	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 1 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.7242990	0.142 <= SB
889	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 2 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.0000000	127.200
895	HLA-A*01:01	LTIDENAVY	LTIDENAVY	0 0 0 0	0	LTIDENAVY	Sequence 0.1004770	1.283 <= WB
997	HLA-A*01:01	ITDLSGLQVY	ITDLSGLQVY	0 0 0 0	0	ITDLSGLQVY	Sequence 0.2207890	0.683 <= WB

Fonte: NetMHCpan- 4.1 ¹²

Para a predição dos epítopos para o SARS-Cov2 S protein at close state (**7DDD**), foram encontrados 33 candidatos a epítopos, sendo quatro com limiar para peptídeos alto poder de ligação (SB: 0,044 – 0,178) (Quadro 4).

Quadro 4 – Predição de epítopos para SARS-Cov2 S protein at close state.

Pos	MHC	Peptide	Core Of Gp G1 Ip I1	Score	Identity	Score_EL	SRank_EL	BinLevel
18	HLA-A*01:01	LTTRTQLPPAV	LTTRTQLAV	0 7 2 0	0	LTTRTQLPPAV	Sequence 0.1970910	0.765 <= WB
28	HLA-A*01:01	VYDFIHFPIIE	VYDFIHFPIIE	0 4 2 0	0	VYDFIHFPIIE	Sequence 0.0403500	1.092 <= SB
122	HLA-A*01:01	YVDFIHFPIIE	YVDFIHFPIIE	0 2 2 0	0	YVDFIHFPIIE	Sequence 0.1200970	1.100 <= SB
134	HLA-A*01:01	FCDFPFLGVV	FCDFPFLVV	0 5 2 0	0	FCDFPFLGVV	Sequence 0.2491900	0.594 <= WB
150	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 2 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.1404530	0.774 <= SB
164	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 5 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.4531160	0.178 <= SB
184	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1179270	1.054 <= SB
195	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1500800	0.640 <= WB
209	HLA-A*01:01	YLPQRTFLLY	YLPQRTFLY	0 6 2 0	0	YLPQRTFLLY	Sequence 0.4527690	0.240 <= WB
259	HLA-A*01:01	HSASPTFFCY	HSASPTFFCY	0 2 2 0	0	HSASPTFFCY	Sequence 0.4927600	0.360 <= SB
370	HLA-A*01:01	HSASPTFFCY	HSASPTFFCY	0 2 2 0	0	HSASPTFFCY	Sequence 0.4524450	0.340 <= SB
386	HLA-A*01:01	KLNDKCFIYV	KLNDKCFIYV	0 5 2 0	0	KLNDKCFIYV	Sequence 0.0992640	1.292 <= WB
413	HLA-A*01:01	KLNDKCFIYV	KLNDKCFIYV	0 4 2 0	0	KLNDKCFIYV	Sequence 0.0809260	1.474 <= WB
472	HLA-A*01:01	TTSHQVAVLY	TTSHQVAVLY	0 1 2 0	0	TTSHQVAVLY	Sequence 0.3913770	0.449 <= SB
482	HLA-A*01:01	TTSHQVAVLY	TTSHQVAVLY	0 1 2 0	0	TTSHQVAVLY	Sequence 0.3701350	0.433 <= SB
490	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.3913770	0.449 <= SB
585	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.3179150	0.512 <= WB
697	HLA-A*01:01	LSGARVAVVY	LSGARVAVVY	0 2 2 0	0	LSGARVAVVY	Sequence 0.4617690	0.325 <= SB
723	HLA-A*01:01	TTSLPVSHTK	TTSLPVSHTK	0 3 2 0	0	TTSLPVSHTK	Sequence 0.0518990	1.943 <= WB
731	HLA-A*01:01	TTSLPVSHTK	TTSLPVSHTK	0 1 2 0	0	TTSLPVSHTK	Sequence 0.3179160	0.512 <= WB
746	HLA-A*01:01	STECSHLLQV	STECSHLLQV	0 3 2 0	0	STECSHLLQV	Sequence 0.1468860	0.844 <= SB
827	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 2 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.3365210	0.485 <= SB
863	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 1 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.7242990	0.142 <= SB
889	HLA-A*01:01	FLTDIENAVY	FLTDIENAVY	0 2 2 0	0	FLTDIENAVY	Sequence 0.0000000	127.200
895	HLA-A*01:01	LTIDENAVY	LTIDENAVY	0 0 0 0	0	LTIDENAVY	Sequence 0.1004770	1.283 <= WB
997	HLA-A*01:01	ITDLSGLQVY	ITDLSGLQVY	0 0 0 0	0	ITDLSGLQVY	Sequence 0.2207890	0.683 <= WB

Fonte: NetMHCpan- 4.1 ¹²

A predição dos epítopos para o SARS CoV-2 Spike protein (**6ZB5**), foram encontrados 32 candidatos a epítopos, sendo três com limiar para peptídeos de ligação altamente forte (SB: 0,116 – 0,178) (Quadro 5).

Quadro 5 – Predição de epítopos para SARS CoV-2 Spike protein.

Pos	MHC	Peptide	Core Of Gp G1 Ip I1	Score	Identity	Score_EL	SRank_EL	BinLevel
18	HLA-A*01:01	LTTRTQLPPAV	LTTRTQLAV	0 7 2 0	0	LTTRTQLPPAV	Sequence 0.1970910	0.765 <= WB
28	HLA-A*01:01	VYDFIHFPIIE	VYDFIHFPIIE	0 4 2 0	0	VYDFIHFPIIE	Sequence 0.0403500	1.092 <= SB
122	HLA-A*01:01	YVDFIHFPIIE	YVDFIHFPIIE	0 2 2 0	0	YVDFIHFPIIE	Sequence 0.1200970	1.100 <= SB
134	HLA-A*01:01	FCDFPFLGVV	FCDFPFLVV	0 5 2 0	0	FCDFPFLGVV	Sequence 0.2491900	0.594 <= WB
150	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 2 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.1404530	0.774 <= SB
164	HLA-A*01:01	YSSANCTFEV	YSSANCTFEV	0 5 2 0	0	YSSANCTFEV	Sequence 0.4531160	0.178 <= SB
184	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1179270	1.054 <= SB
195	HLA-A*01:01	SSGHTAGAAV	SSGHTAGAAV	0 2 2 0	0	SSGHTAGAAV	Sequence 0.1500800	0.640 <= WB
209								

A predição dos epítomos para o SARS-CoV-2 S trimer (7dk3), foram encontrados 18 candidatos a epítomos, sendo três com limiar para peptídeos de ligação altamente forte (SB: 0,044 e 0,142) (Quadro 7).

Quadro 7 – Predição de epítomos para SARS-CoV-2 S trimer.

Pos	MHC	Peptide	Core	Of	Gp	GI	Ip	Il	Icore	Identity	Score_EI	RRank_EI	BindLevel
18	HLA-A*01:01	LTTRTQLPPAY	LTTRTQLPAY	0	7	2	0	0	LTTRTQLPAY	Sequence 0.1970510	0.765	<=	WB
27	HLA-A*01:01	AVTNSFTRGVY	YTNISFTRGVY	1	6	1	0	0	YTNISFTRGVY	Sequence 0.0493590	1.992	<=	WB
28	HLA-A*01:01	YTNISFTRGVY	YTNISFTRGVY	0	4	2	0	0	YTNISFTRGVY	Sequence 0.7729500	0.116	<=	SB
109	HLA-A*01:01	YSSANCFTEY	YSSANCFTEY	0	5	2	0	0	YSSANCFTEY	Sequence 0.5535150	0.178	<=	SB
104	HLA-A*01:01	FKNIDGVFKLY	FIDGVFKLY	0	1	2	0	0	FKNIDGVFKLY	Sequence 0.1197220	1.154	<=	WB
255	HLA-A*01:01	SSGITAGAAAY	SSGITAGAAAY	0	2	2	0	0	SSGITAGAAAY	Sequence 0.1508000	0.940	<=	WB
256	HLA-A*01:01	SGHTAGAAAY	STAGAAAY	0	1	2	0	0	SGHTAGAAAY	Sequence 0.4927690	0.300	<=	SB
269	HLA-A*01:01	YLGRTFLKLY	YLGRTFLKLY	0	6	2	0	0	YLGRTFLKLY	Sequence 0.4527600	0.340	<=	SB
359	HLA-A*01:01	SNCVADYSVLY	SVDVYSVLY	0	1	2	0	0	SNCVADYSVLY	Sequence 0.3479260	0.466	<=	SB
370	HLA-A*01:01	NSASFSTFKCY	NSASFSTFKCY	0	8	2	0	0	NSASFSTFKCY	Sequence 0.4524450	0.340	<=	SB
602	HLA-A*01:01	THTSIQVAVLY	TSIQVAVLY	0	1	2	0	0	THTSIQVAVLY	Sequence 0.3701350	0.433	<=	SB
697	HLA-A*01:01	NSLGHENSVAY	NSLGHENSVAY	0	2	2	0	0	NSLGHENSVAY	Sequence 0.4617890	0.331	<=	SB
746	HLA-A*01:01	STECSHLLQY	STENLLQY	0	3	2	0	0	STECSHLLQY	Sequence 0.9318060	0.044	<=	SB
863	HLA-A*01:01	PLLTDEHTAQY	PTDEHTAQY	0	1	2	0	0	PLLTDEHTAQY	Sequence 0.7242990	0.142	<=	SB
864	HLA-A*01:01	LLTDERHTAQY	LTDERHTAQY	0	1	1	0	0	LLTDERHTAQY	Sequence 0.1913420	0.782	<=	WB
865	HLA-A*01:01	LTDERHTAQY	LTDERHTAQY	0	0	0	0	0	LTDERHTAQY	Sequence 0.1006370	1.283	<=	WB
1236	HLA-A*01:01	FLENLYFGQDY	FLENLYFGQDY	0	5	2	0	0	FLENLYFGQDY	Sequence 0.2093590	0.747	<=	WB
1237	HLA-A*01:01	LENLYFGQDY	LLYFGQDYK	0	1	2	0	0	LENLYFGQDYK	Sequence 0.0003890	31.625		

Fonte: NetMHCpan- 4.1¹²

Análises da similaridade entre o epítomo do GAD₆₅ e os epítomos do SARS-CoV-2

O percentual de similaridade entre o epítomo do GAD₆₅ de mais forte ligação e os epítomos do SARS-Cov2 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Similaridade entre o epítomo do GAD65 e os epítomos do SARS-Cov2

EPÍTOPO GAD ₆₅ (ZOKK)	% SIMILARIDADE	E-VALUE
EPITOPO 7DDN	45-60	0,048
EPITOPO 7DDD	45-60	0,048
EPITOPO 6ZB5	45-60	0,048
EPITOPO 6M3M	-	-
EPITOPO 7DE1	-	-
EPITOPO 7K3N	-	NÃO SIGNIFICANTE
EPITOPO 7dk3	45-60	0,048

Fonte: Resultado da pesquisa.

Análises da similaridade entre o epítomo da insulina humana e os epítomos do SARS-CoV-2

O percentual de similaridade entre o epítomo da insulina humana de mais forte ligação e os epítomos do SARS-Cov2 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Similaridade entre o epítomo do Insulin e os epítomos do SARS-Cov2

EPÍTOPO INSULINA (KFON)	% SIMILARIDADE	E-VALUE
EPITOPO 7DDN	45-60	0,048
EPITOPO 7DDD	45-60	0,048
EPITOPO 6ZB5	-	NÃO SIGNIFICANTE
EPITOPO 6M3M	-	-
EPITOPO 7DE1	-	-
EPITOPO 7K3N	-	NÃO SIGNIFICANTE
EPITOPO 7dk3	-	NÃO SIGNIFICANTE

Fonte: Resultado da pesquisa.

Percentuais de identidade de sequência (SI%) e percentuais de similaridade de sequência (SS%) foram encontradas entre o 4FON, o 20KK e SARS-CoV-2.

Análises da similaridade das sequências de aminoácidos entre insulina humana e SARS-CoV-2

A similaridade entre o 4FON e o SARS-CoV-2 variou de 18,75% a 21,74%, assim distribuídas:

- 4FON e 7DDN = SI% 4.76 e SS% 28.57 (Figura 1).

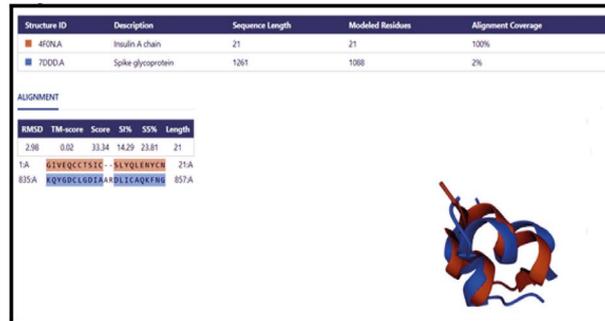
Figura 1 – Similaridade entre o 4FON e o 7DDN.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4FON e 7DDD = SI% 14.39 e SS% 23.81 (Figura 2).

Figura 2 – Similaridade entre o 4FON e o 7DDD.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4FON e 6ZB5 = SI% 4.76 e SS% 28.57 (Figura 3).

Figura 3 – Similaridade entre o 4FON e o 6ZB5.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 6M3M = SI% 5.00 e SS% 5.00 (Figura 4).

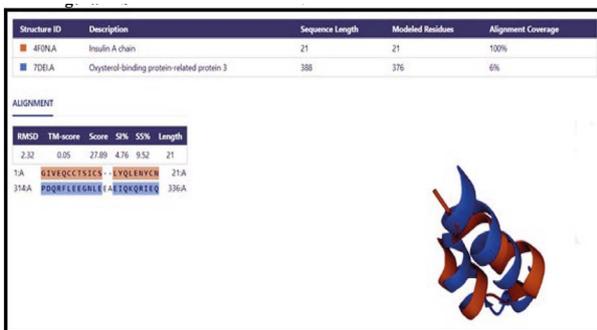
Figura 4 – Similaridade entre o 4F0N e o 6M3M.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7DE1 = SI% 4.76 e SS% 9.21 (Figura 5).

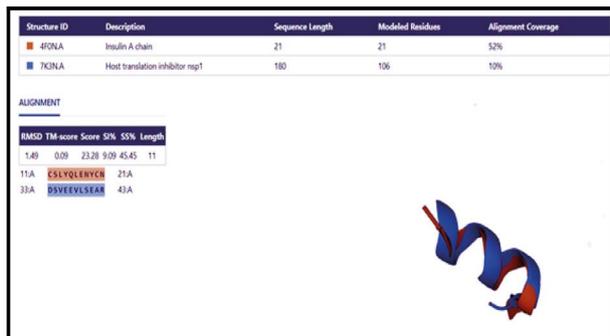
Figura 5 – Similaridade entre o 4F0N e o 7DE1.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7K3N = SI% 9.09 e SS% 45.45 (Figura 6).

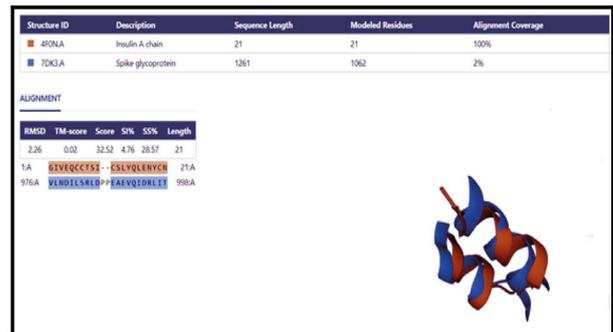
Figura 6 – Similaridade entre o 4F0N e o 7K3N.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7DK3 = SI% 4.76 e SS% 28.57 (Figura 7).

Figura 7 – Similaridade entre o 4F0N e o 7DK3.



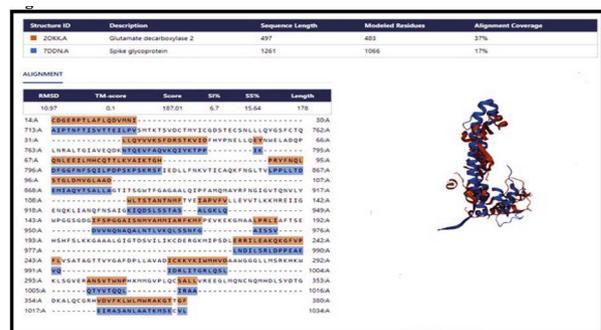
Fonte: Resultado da pesquisa.

Análises da similaridade das sequências de aminoácidos entre GAD65 e SARS-CoV-2

A similaridade entre o 2OKK e o SARS-CoV-2 variou de 10,45% a 22,22%, assim distribuídas:

- 2OKK e 7DDN = SI% 6.70 e SS% 15.64 (Figura 8).

Figura 8 – Similaridade entre o 2OKK e 7DDN.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DDD = SI% 7.53 e SS% 18.84 (Figura 9).

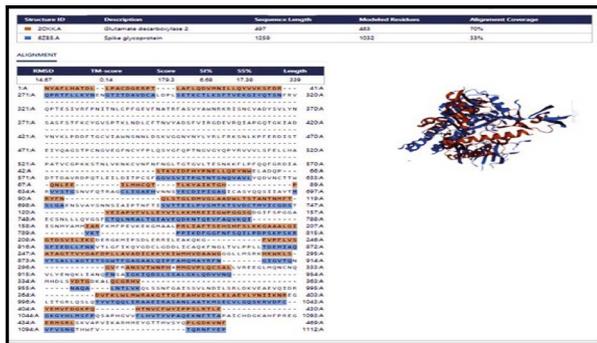
Figura 9 – Similaridade entre o 2OKK e 7DDD.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 6ZB5 = SI% 6.68 e SS% 17.38 (Figura 10).

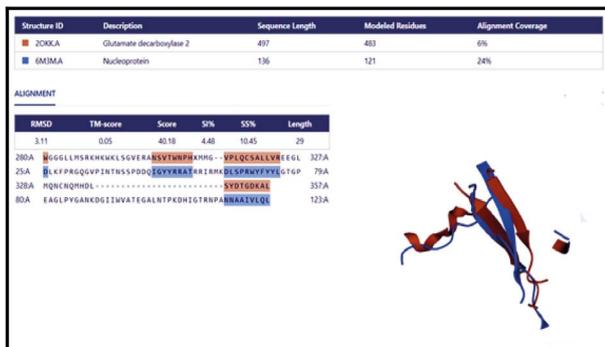
Figura 10- Similaridade entre o 2OKK e 6ZB5



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 6M3M = SI% 4.48 e SS% 10.45 (Figura 11).

Figura 11 – Similaridade entre o 2OKK e 6M3M.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DE1 = SI% 6.67 e SS% 22.22 (Figura 12).

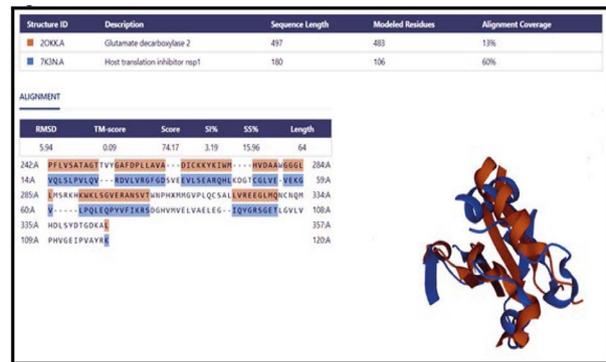
Figura 12 – Similaridade entre o 2OKK e 7DE1.



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7K3N = SI% 3.19 e SS% 15.96 (Figura 13).

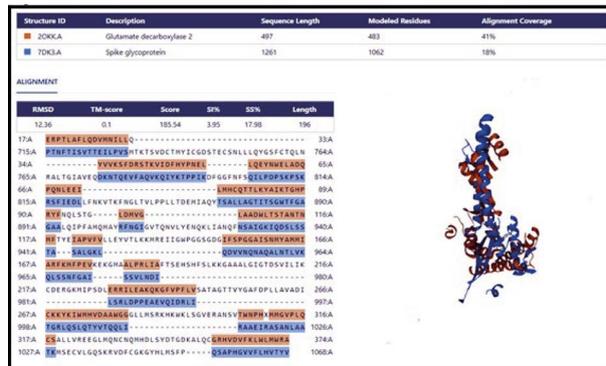
Figura 13 – Similaridade entre o 2OKK e 7K3N



Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DK3 = SI% 3.95 e SS% 17.98 (Figura 14).

Figura 14- Similaridade entre o 2OKK e 7DK3



Fonte: Resultado da pesquisa.

DISCUSSÃO

Embora o SARS-CoV-2 ainda não esteja listado entre os vírus envolvidos na etiologia do DM1, nosso estudo propôs a avaliação do desencadeamento do DM1 por mimetismo molecular através da similaridade de proteínas. Nossos resultados, usando ferramentas de imunoinformática, na avaliação da similaridade entre os epítopos e a sequência de AA da GAD65, insulina humana e 7 proteínas selecionadas do SARS CoV-2, podem fundamentar que a indução do DM1 pode ser desencadeada pelas proteínas 7DDN, 7DDD e 7dk3 do SARS-CoV-2.

A base da patogênese do DM1 é fundamentada em dois pilares: predisposição genética e existência de autoanticorpos anti-células-β, anti-GAD₆₅, anti-insulina e anti-tirosina fosfatase¹⁵.

É possível que o SARS-CoV-2 tenha a capacidade de levar a modificações pleiotrópicas no metabolismo da glicose, complicando o diabetes já existente ou o desencadeando¹⁶. Existem vários relatos de etiologia viral do DM1, incluindo coronavírus que se relacionam com

os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), sendo observada que uma maior incidência de hiperglicemia e DM1 foram relatados entre pacientes com pneumonia por SARS-CoV do que entre aqueles com pneumonia de outra etiologia¹⁷. Nossas análises podem apoiar a hipótese de mimetismo molecular como um potencial efeito diabetogênico do SARS-CoV-2 para o desencadeamento de DM1.

O termo mimetismo molecular foi usado pela primeira vez em 1964 por Damian para descrever a expressão de similaridade entre antígenos expressos por microrganismos e seus hospedeiros humanos e a resposta imune¹⁸. O mimetismo molecular é um conceito em evolução, envolvendo não apenas similaridade entre a estrutura molecular da proteína do microrganismo e o proteoma humano, bem como fatores ambientais e genéticos, além de mecanismos concomitantes à seleção positiva / negativa de células T¹⁹.

Os seguintes critérios podem estar relacionados ao mimetismo molecular: “similaridade entre um epítipo do hospedeiro e um epítipo de um microrganismo ou agente ambiental”, “ligação epidemiológica entre a exposição ao agente ambiental ou microrganismo e o desenvolvimento de doença autoimune”, “reprodutibilidade da autoimunidade em um modelo animal após a sensibilização com os epítipos apropriados após a infecção com o microrganismo ou exposição ao agente ambiental” e “detecção de anticorpos ou células T que reagem de forma cruzada com ambos os epítipos em pacientes com doença autoimune”²⁰. Em nosso estudo, atribuímos o desencadeamento do DM1 relacionado ao SARS-CoV-2 à similaridade entre os epítipos e a estrutura molecular da insulina humana e do GAD₆₅ com a estrutura molecular da proteína do SARS-CoV-2.

Estudos sugeriram que o mimetismo molecular desempenha um papel importante na geração de autoimunidade em pacientes com COVID-19^{21,22}. Para desencadear a autoimunidade secundária à infecção, apenas 5 a 6 AA idênticos entre uma proteína viral e uma proteína do hospedeiro são necessários para induzir uma resposta imunológica²³. Neste trabalho, analisamos a similaridade entre os epítipos de 7 sequências de poliproteína do SARS-CoV-2 e 2 antígenos específicos de proteína da célula beta humana, e observamos que o SARS-CoV-2, a insulina humana e o GAD₆₅ compartilham similaridade de sequência AA, e que algumas regiões contêm epítipos do SARS-CoV-2 e autoantígenos de células-β com elevadas similaridades. Não encontramos na literatura nenhum estudo que avaliasse a similaridade que propomos em nosso estudo.

O GAD₆₅ é uma enzima neuroendócrina, sendo um autoantígeno chave para o desencadeamento do DM1, e os autoanticorpos anti-GAD₆₅ são positivos no soro de 70-80% dos pacientes com DM1, sendo, portanto, um marcador importante na predição e diagnóstico de DM1²⁴. A estrutura cristalina de alta resolução do GAD₆₅ foi criada em 2007, disponibilizando, assim, vários insights

sobre os determinantes moleculares da antigenicidade, assim como um posicionamento atômico dos dados de mapeamento de epítipos²⁵. O GAD₆₅ foi empregado como uma função das várias informações sobre determinantes moleculares de antigenicidade desencadeando DM1. Em nosso estudo, o GAD₆₅ mostrou uma maior similaridade com as proteínas 7DDN, 7DDD e 7dk3 do SARS-CoV-2, enquanto a similaridade com as demais proteínas avaliadas não foi significativa, apoiando assim a hipótese de que poderia ocorrer um mimetismo molecular entre GAD₆₅ e SARS-CoV-2.

A insulina é secretada pelas células-β, indispensáveis para a homeostase glicêmica do corpo. No indivíduo com DM1, ocorre uma insulinite autoimune resultando na destruição das células-β e consequente ausência de secreção de insulina. Entre os mecanismos patogênicos propostos para o DM1 estão mimetismo molecular, infecção de células-β não autoimune, alterações nas células T tímicas e ativação imunológica²⁶. Assim, há evidências de que a infecção viral em indivíduos geneticamente predispostos pode ativar o sistema imunológico por meio do mimetismo molecular, desencadeando o DM1. Em nosso estudo, a insulina humana apresentou uma elevada similaridade com as proteínas 7DDN e 7DDD do SARS-CoV-2, coincidindo com GAD₆₅ já descrito acima e também apoiando o possível mimetismo molecular entre a insulina humana e o SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

Os dados de imunoinformática sugerem uma potencial ligação patogênica entre SARS-CoV-2/COVID e o DM1. Assim, por meio de mimetização molecular, verificamos que a similaridade das sequências entre os epítipos e as sequências de AA entre SARS-CoV-2 / COVID e a insulina humana e a GAD₆₅ poderiam levar à produção de uma resposta cruzada imunológica para autoantígenos, com quebra de auto-tolerância, que poderia assim desencadear o DM1.

REFERÊNCIAS

1. Adachi S, Koma T, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A. Commentary: origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Front Immunol.* 2020;11:811. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00811>
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the Sars-Cov-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2):281-92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
3. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. [internet]. [access 2022 may 04]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--4-july-2022>.
4. Tatti P, Tonolo G, Zanfardino A, Iafusco D. Is it fair that patients with Type 1 Diabetes (autoimmune) may be spared by the infection of Covid-19. *Med Hypothesis.* 2020;14:109795.
5. TEDDY Study Group. The environmental determinants of diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:286-98.

6. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus—why the β cells? *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):263-73. doi: 10.1038/nrendo.2016.30
7. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
8. Schloot NC, Willemsen SJ, Duinkerken G, Drijfhout JW, de Vries RR, Roep BO. Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to Cocksackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. *Hum Immunol.* 2001;62(4):299-309. doi: 10.1016/s0198-8859(01)00223-3
9. Protein Data Bank (PDB) [internet]. [acesso em 2022 out 9]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2OKK>
10. Protein Data Bank (PDB) [internet]. [acesso em 2022 out 9]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/4F0N>
11. Protein Data Bank (PDB) [internet]. [acesso em 2022 out 9]. Disponível em: https://www.rcsb.org/search?request=%7B%22query%22%3A%7B%22type%22%3A%22group%22%2C%22nodes%22%3A%5B%7B%22type%22%3A%22group%22%2C%22nodes%22%3A%5B%7B%22type%22%3A%22group%22%2C%22nodes%22%3A%5B%7B%22type%22%3A%22terminal%22%2C%22service%22%3A%22full_text%22%2C%22parameters%22%3A%7B%22value%22%3A%22sars-cov2%22%7D%7D%5D%2C%22logical_operator%22%3A%22and%22%7D%5D%2C%22logical_operator%22%3A%22and%22%2C%22label%22%3A%22full_text%22%7D%5D%2C%22logical_operator%22%3A%22and%22%7D%5D%2C%22return_type%22%3A%22entry%22%2C%22request_options%22%3A%7B%22paginate%22%3A%7B%22start%22%3A%0%2C%22rows%22%3A%25%7D%2C%22results_content_type%22%3A%5B%22experimental%22%5D%2C%22sort%22%3A%5B%7B%22sort_by%22%3A%22score%22%2C%22direction%22%3A%22desc%22%7D%5D%2C%22scoring_strategy%22%3A%22combined%22%7D%2C%22request_info%22%3A%7B%22query_id%22%3A%221122e0b4b515a283e6ed2ca597f257c3%22%7D%7D
12. NetMHCpan- 4.1 [internet]. [acesso em 2022 out 9]. Disponível em: <https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCpan-4.1>.
13. Jurtz V, Paul S, Andreatta M, Marcatili P, Peters B, Nielsen M. Net-MHCpan-4.0: improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J Immunol* 2017;199(9):3360-8. doi: 10.4049/jimmunol.1700893
14. Shindyalov IN, Bourne PE. Protein structure alignment by incremental combinatorial extension (CE) of the optimal path. *Protein Eng.* 1998;11(9):739-47. doi: 10.1093/protein/11.9.739
15. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med.* 2013;30(2):170-8. doi: 10.1111/dme.12048
16. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-90. doi: 10.1056/NEJMc2018688
17. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
18. RT Damian. Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Nat.* 1964;98:129-149.
19. Kirschner M. Systems medicine: sketching the landscape. *Methods Mol Biol.* 2016;1386:3-15. doi: 10.1007/978-1-4939-3283-2_1
20. LK Peterson, RS Fujijami. Molecular mimicry. ME Shoenfeld, ME Gershwin (eds.). *Autoantibodies: Elsevier, Burlington; 2007.*
21. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(3):381-82.
22. Cappello F, Gammazza AM, Dieli F, de Macario, Macario AJ. Does SARS-CoV-2 trigger stress-induced autoimmunity by molecular mimicry? A Hypothesis. *J Clin Med.* 2020;9(7):2038. doi: 10.3390/jcm9072038
23. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 1998;12(13):1255-65. doi: 10.1096/fasebj.12.13.1255
24. Jayakrishnan B, Hoke DE, Langendorf CG, Buckle AM, Rowley MJ. An analysis of the cross-reactivity of autoantibodies to GAD65 and GAD67 in diabetes. *PLoS ONE.* 2011;6:e18411.
25. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2125-9. doi: 10.1172/JCI117567
26. Coppieters KT, Wiberg A, von Herrath MG. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS.* 2012;120(12):941-9. doi: 10.1111/apm.12011

Submetido em:28/08/2022

Aceito em:27/09/2023