

El SARS-CoV-2 como desencadenante instrumental de la autoinmunidad

Arad Dotan, Sylviane Muller, [...] y Yehuda Shoenfeld

[Información adicional del artículo](#)

Resumen

La autoinmunidad puede ser generada por una variedad de factores al crear un estado hiperestimulado del sistema inmunológico. Hace tiempo que se estableció que los virus son un componente sustancial de los factores ambientales que contribuyen a la producción de anticuerpos autoinmunes, así como a las enfermedades autoinmunes. El virus de Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son virus que retienen estas capacidades autoinmunes. De manera similar, el SARS-CoV-2 puede contarse con manifestaciones similares, ya que numerosos registros demuestran la probabilidad de que los pacientes con COVID-19 desarrollen múltiples tipos de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes. En esta revisión, nos enfocamos en la asociación entre COVID-19 y el sistema inmunológico con respecto a la tendencia de los pacientes a desarrollar más de 15 tipos separados de autoanticuerpos y más de 10 enfermedades autoinmunes distintas. Una manifestación adicional de autoinmunidad puede ser uno de los síntomas iniciales comunes en pacientes con COVID-19, la anosmia, la pérdida completa de la capacidad del sentido del olfato y otras alteraciones olfativas. Resumimos el conocimiento actual sobre los principales mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de la autoinmunidad en la enfermedad: la capacidad del SARS-CoV-2 para hiperestimular el sistema inmunitario, inducir la formación de trampas extracelulares de neutrófilos excesivas con respuestas de citoquinas asociadas a neutrófilos y la semejanza entre los componentes propios del huésped y el virus. Además, examinaremos el riesgo potencial de COVID-19 en los nuevos brotes de enfermedades autoinmunes, como el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Kawasaki y muchas otras. Es de gran importancia reconocer esas manifestaciones autoinmunes de COVID-19

para enfrentar adecuadamente sus resultados en la pandemia en curso y el período posterior a la pandemia a largo plazo. Por último, una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 puede ser la mejor solución para hacer frente a la pandemia en curso. Discutiremos la nueva estrategia de vacunación con ARN mensajero con énfasis en las implicaciones de autoinmunidad. Es de gran importancia reconocer esas manifestaciones autoinmunes de COVID-19 para enfrentar adecuadamente sus resultados en la pandemia en curso y el período posterior a la pandemia a largo plazo. Por último, una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 puede ser la mejor solución para hacer frente a la pandemia en curso. Discutiremos la nueva estrategia de vacunación con ARN mensajero con énfasis en las implicaciones de autoinmunidad. Es de gran importancia reconocer esas manifestaciones autoinmunes de COVID-19 para enfrentar adecuadamente sus resultados en la pandemia en curso y el período posterior a la pandemia a largo plazo. Por último, una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 puede ser la mejor solución para hacer frente a la pandemia en curso. Discutiremos la nueva estrategia de vacunación con ARN mensajero con énfasis en las implicaciones de autoinmunidad.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Autoanticuerpos, Enfermedades autoinmunes, NETosis, Mimetismo molecular

Abreviaturas

Auto-anticuerpos

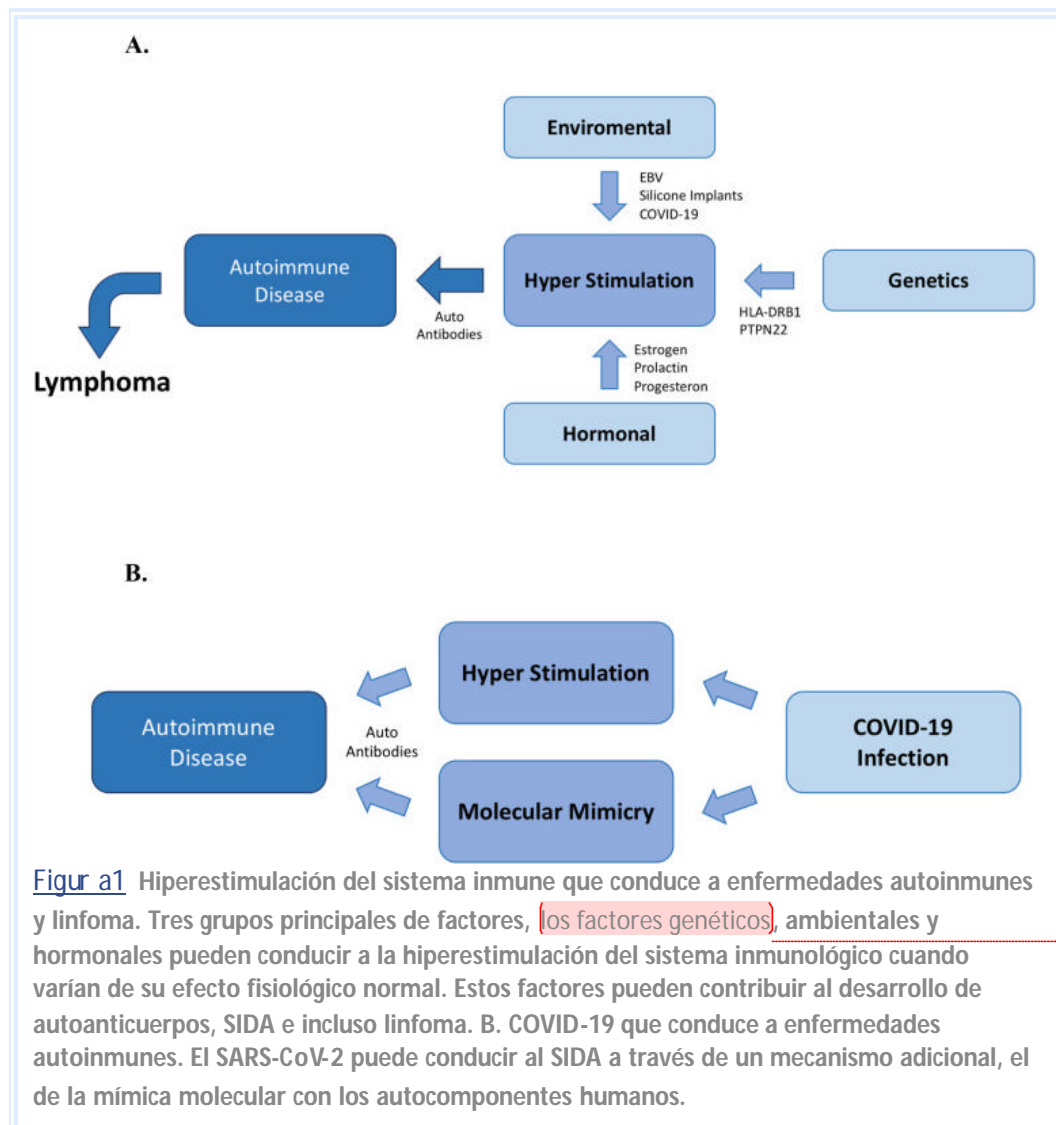
- 1) LACA Lupus anticoagulante
- 2) Ana Anticuerpos antinucleares
- 3) C-ANCA Anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos citoplasmáticos
- 4) P-ANCA Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares
- 5) Anti-β2 GPI Anti-β2-glucoproteína I
- 6) Anti-CASPR 2 Proteína 2 asociada a la
- 7) Anti-PCCh Péptido citrulinado anticíclico
- 8) Anti-ACE-2 Enzima convertidora de anti-angiotensina 2
- 9) IFN Interferones tipo I
- 10) Anti-MuSK Quinasa anti-muscular específica.

Enfermedades autoinmunes

- 1) GD La enfermedad de Graves
- 2) AIHA Anemia hemolítica autoinmune
- 3) PNC Polineuritis craneal
- 4) OLLAS Síndrome de taquicardia posortostática
- 5) LES Lupus eritematoso sistémico
- 6) APS Síndrome antifosfolípido
- 7) EGB Síndrome de Guillain-Barré
- 8) VA artritis viral
- 9) PTI Púrpura trombocitopénica inmune
- 10) MFS Síndrome de Miller Fisher
- 11) KD La enfermedad de Kawasaki
- 12) MG Miastenia gravis

1. Introducción

La aparición de enfermedades autoinmunes (SIDA) puede ser generada por una variedad de factores a través de la creación de un estado hiperestimulado del sistema inmunológico. Se suele clasificar los factores que afectan al sistema inmunitario en tres grupos principales: genéticos, ambientales y hormonales [[1](#)], [[2](#)], [[3](#)], [[4](#)]. Los virus son un componente sustancial de los factores ambientales que afectan el sistema inmunológico. El virus de Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) son ejemplos de virus con una asociación establecida con múltiples SIDA [[5](#)], [[6](#)], [[7](#)], [[8](#)], [[9](#)]. La influencia autoinmune de estos virus no es atípica, hay muchos otros virus que también están asociados con el SIDA [[10](#)]. La combinación de un individuo genéticamente predispuesto con un estado hiperestimulado del sistema inmunitario puede desencadenar una SIDA y, finalmente, puede desarrollarse un linfoma como consecuencia [[4](#) , [11](#)] ([Figura 1UN](#)).



Comentario [MI1]: Isotipo de Ace 2 largo(DE MAS DE 700 AMINOÁCIDOS) , que tiene el péptido señal, FACILITARIA LA FUSIÓN DE S1 DEL SPIKE A LA MEMBRANA CELULAR DEL HUESPED

El isotipo 205 (Ace2 corto, DE 450 AMINOÁCIDOS) es el único que no tiene el péptido señal. . Es muy probable que los asmáticos por LA EXPRESIÓN de este isotipo SEAN RESISTENTES AL INFECCIÓN por Sars.Cov 2 [Resumen de la expresión de la proteína ACE2 - The HumanProtein Atlas](#)

[[1], [2], [3], [4],12]La pandemia en curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, es inducida por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 se había extendido a numerosos países con aproximadamente 107 millones de casos confirmados, incluidas 2,3 millones de muertes hasta febrero de 2021.

El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) y la serina proteasa-2 transmembrana (TMPRSS2) como receptores, que se

expresan en los neumocitos tipo 2 y muchos otros tipos de células, para fusionar la envoltura con la membrana celular y penetra en las células [12 , 13]. Por lo tanto, ACE-2 y TMPRSS-2 son proteínas de fusión viral cruciales del SARS-CoV-2. ACE-2 también se expresa ampliamente en las células endoteliales y actúa como un componente importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular [14]. Además, el SARS-CoV-2 regula a la baja la ACE-2 en las células específicas, lo que conduce a la generación excesiva de angiotensina II, un metabolito activo que promueve la inflamación, la vasoconstricción, la proliferación celular y la fuga vascular y, finalmente, la fibrosis pulmonar [12]. Estas propiedades del SARS-CoV-2 contribuyen al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, como resultado, pueden provocar insuficiencia pulmonar, como se observa en muchos pacientes gravemente enfermos [14].

Hoy en día, la evidencia acumulada implica que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de inducir la hiperestimulación del sistema inmunitario, lo que lleva a la síntesis de múltiples autoanticuerpos, con un efecto desencadenante de la SIDA, posiblemente preexistente [15]. Estas respuestas autoinmunes pueden desarrollarse a través de dos mecanismos principales conocidos hoy en día: en primer lugar, la capacidad del virus para inducir hiperestimulación del sistema inmunitario, en segundo lugar, el parecido molecular entre el virus y los componentes propios del huésped. (Figura 1B).

2. Hiperestimulación del sistema inmunológico por el SARS-CoV-2

La capacidad del SARS-CoV-2 para inducir un estado hiperestimulado del sistema inmunitario se reconoció al comienzo de la pandemia [14 , 15]. COVID-19 está asociado con cambios en los subconjuntos de leucocitos circulantes y un aumento significativo en la concentración de citoquinas proinflamatorias en suero que ocurre en la forma leve a grave de la enfermedad, particularmente interleucina (IL) 6, IL-1 β , IL-10, IL-17, TNF, GM-CSF, también conocido como "tormenta de citoquinas" o "síndrome de liberación de citoquinas" [16]. Los estudios también muestran que los no sobrevivientes de COVID-19 en comparación con los sobrevivientes tienen niveles más altos de ferritina (hiperferritinemia) y citoquinas proinflamatorias [15 , 17 , 18]. Ciertas manifestaciones clínicas de los pacientes fueron identificadas por médicos en varios lugares del mundo que indicaban una implicación de hiperestimulación del sistema inmunitario, como SDRA y

linfocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes gravemente enfermos [19]. ARDS y HLH son síndromes clínicos caracterizados por una respuesta inmunitaria agresiva, que crea una inflamación severa y daño a los órganos vitales. El SDRA puede conducir directamente a insuficiencia respiratoria, que se descubrió que era la causa de muerte en el 70 % de los pacientes gravemente enfermos con COVID-19 [20]. ARDS también tiene una evaluación de mortalidad general del 39 % en pacientes con COVID-19, con la evaluación de mortalidad más alta del 69 % en China, mientras que la estimación más baja, del 13 %, se encontró en Alemania [21]. Las condiciones clínicas y las pruebas de laboratorio descritas están confirmando la especulación de que el estado de hiperestimulación del sistema inmunitario es un elemento clave en la gravedad de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes (Figura 1B).

3. Mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y los humanos

En paralelo a la capacidad del virus para inducir la hiperestimulación del sistema inmunitario, los hallazgos recientes señalaron una homología de la secuencia primaria entre los humanos y los componentes del SARS-CoV-2 [22]. Por el contrario, esta homología no se encontró en mamíferos no afectados por el SARS-CoV-2. [22]. Como el sistema inmunitario adquirido produce anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con moléculas comunes entre patógenos y componentes propios, el mimetismo molecular contribuye fácilmente a la producción de autoanticuerpos que posiblemente resulten en la nueva aparición de una SIDA. A este respecto, [tabla 1](#) documenta una lista de heptapéptidos, cuya secuencia lineal es compartida entre el SARS-CoV-2 y el proteoma humano con alto potencial patológico. De hecho, las superposiciones de péptidos virales versus humanos involucran proteínas humanas que, si se alteran, mutan, son deficientes o funcionan incorrectamente, pueden conducir a patologías graves. Algunos ejemplos son: cerebelo-2, cuyas alteraciones se asocian con la EM [23]; proteína 1 relacionada con folistatina que protege contra la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia [24]; y el miembro 6 de la familia de transportadores de solutos de proteínas 12, cuyas alteraciones pueden asociarse con arreflexia y neuropatía progresiva severa a menudo acompañada de síntomas psiquiátricos y receptor olfativo 7D4, que es específico para el olfato [25 , 26]. Estos resultados se correlacionan con la afirmación de larga data de que la identidad de las secuencias entre las proteínas virales y las propias muestran un papel

potencialmente importante en la fisiopatología del SIDA [27]. Además de los notables resultados mostrados en [tabla 1](#) identificado mediante el uso de secuencias lineales de 7 residuos contiguos (7-mer), pueden ocurrir otras identidades posibles cuando las proteínas propias y virales se pliegan en la estructura secundaria y terciaria. (Ver [tabla 1](#))

Tabla 1

Lista y breve descripción de 34 proteínas humanas que comparten heptapéptidos con el SARS-CoV-2.

7-mer compartido	Proteínas humanas que comparten heptapéptidos con SARS-CoV-2 ²
SSRSSSR	interactor abl 2
TODO	Subunidad lábil en ácido del complejo de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina
TODO	Cerebelina-2
LLSAGIF	UPF0600 proteína C5orf51
SSRSSSR	Proteína rica en serina/arginina asociada a CLK4
RGQGVPI	Supuesta proteína no caracterizada codificada por el largo ARN 346 intergénico no codificante de proteínas
TODO	Citocromo P450 2S1
TODO	Receptor relacionado con el factor de crecimiento epidérmico tipo Delta y Notch
GLTVLPP	Proteína 3 que contiene el dominio FH1/FH2
LDKYFKN	Proteína relacionada con folistatina 1

RQLLFVV Proteína de unión a trifosfato de guanosina 10

IGAGICA Receptor celular 2 del virus de la hepatitis A

SSRSSSR Homerín

LFAAETL Tirosina-proteína quinasa ITK/TSK

LASFAS Maltasa-glucoamilasa, intestinal

LIRAAEI Miosina-XVIIIa no convencional

QRMLLEK Unconventional myosin-Vc

TGRLQSL Neuron navigator 3

LIMLIIF Sodium/potassium/calcium exchanger 2

IIFWFSL Olfactory receptor 7D4

SLLSVLL Orosomucoid 1-like protein 2

SSRSSSR Oxysterol-binding protein-related protein 10

SSRSSSR Pleckstrin homology domain-containing family G member 2

SRGGSQA Ras-associating and dilute domain-containing protein

SSRSSSR Solute carrier family 12 member 6

VLQLPQG Prestin

AEGRGG snRNA-activating protein complex subunit 3

ALALLLL Translocon-associated protein subunit delta

IVDTVSA Alanine-tRNA ligase, mitochondrial

NASVVNI Thyroid adenoma-associated protein

ALALLLL Thrombospondin-3

LDDFVEI Wolframin

SSRSSSR Zinc finger CCCH domain-containing protein 18

SSRSSSR Zinc finger Ran-binding domain-containing protein 2

? **Las proteínas humanas que comparten heptapéptidos con el SARS-CoV-2 se denominan UniProt. Detalles sobre función/enfermedades asociadas y referencias en www.uniprot.org.**

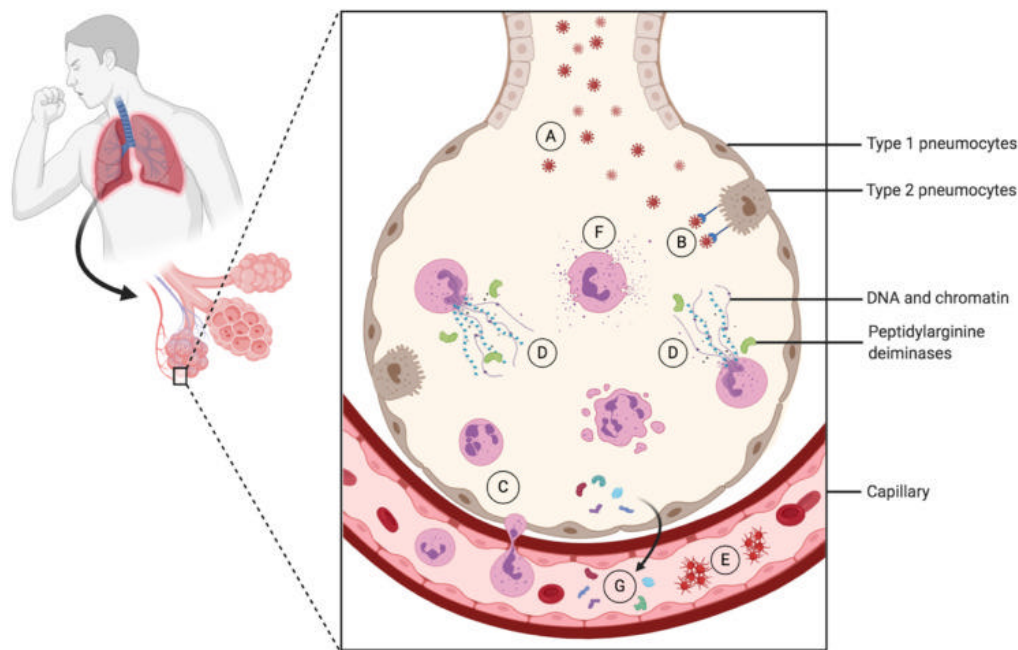
4. Trampas extracelulares de neutrófilos e infección por SARS-CoV-2: otro vínculo con las respuestas autoinmunes

La activación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), o NETosis, es un proceso dinámico que desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata. Representa un mecanismo antimicrobiano beneficioso de los neutrófilos, que interviene atrapando y matando a los patógenos invasores mientras minimiza el daño a las células huésped. Los NET son redes de fibras extracelulares, compuestas principalmente de ADN y cromatina que se expulsan de los neutrófilos y se unen a los patógenos. Sin embargo, los NET también pueden servir como fuente de autoantígenos que dan como resultado

condiciones autoinmunes. Por lo tanto, la formación excesiva de NET ha estado involucrada en la respuesta autoinflamatoria en LES, AR, miositis y EM, por ejemplo [[28](#)] , [29](#)] , [30](#)]]. Las proteasas de neutrófilos derivadas de NET, como la elastasa, pueden provocar la liberación de peptidilarginina deiminasa (PAD) que mejoran la citrulinación de autoproteínas (p. ej., histonas, proteínas de cartílago, otras), haciéndolas autorreactivas y promoviendo la cascada inflamatoria patógena en estas enfermedades autoinflamatorias. La formación de NET también se ha asociado con trombosis en el síndrome antifosfolípido [[31](#)]. Por lo tanto, se cree que la NETosis excesiva está implicada en el envejecimiento vascular temprano y en el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, una complicación grave del LES. Se ha afirmado que los autoanticuerpos contra los NET representan biomarcadores serológicos potenciales en la AR [[32](#)].

La formación excesiva de NET y las respuestas de citoquinas asociadas a neutrófilos también se han asociado con la patogénesis del SARS-CoV-2 [[33](#)]. Numerosos informes clínicos indican un aumento progresivo de la neutrofilia en los no sobrevivientes infectados con SARS-CoV-2 en comparación con los sobrevivientes [[34](#) , [35](#)]. Los neutrófilos activados se desgranulan y liberan NET, que liberan su contenido en cromatina, ADN e histonas, así como enzimas y proteasas tóxicas, que exacerban el daño del tejido pulmonar y pueden causar directamente las complicaciones letales de la COVID-19 ([Figura 2](#)). Se han observado disfunción de la coagulación y trombosis generalizada en los resultados adversos de la infección por SARS-CoV-2 [[36](#)] , [37](#)] , [38](#)] , [39](#)] , [40](#)] que se asemeja a lo que se ha revelado durante mucho tiempo en pacientes lúpicos.

Figura 2



COVID-19 y NETosis. Las partículas virales del SARS-CoV-2 invaden los alvéolos del pulmón donde se unen a los neumocitos tipo 2 a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que también está presente en la superficie de muchos otros tipos de células. Como resultado de la infección, los neutrófilos transmigran a los alvéolos, donde se activa la NETosis, lo que conduce a la liberación de cromatina descondensada (y otros componentes nucleares, posiblemente modificados) y contenido granular al espacio extracelular. Esta figura fue creada usando BioRender (<https://biorender.com/>).

A – SARS-CoV-2 invadiendo los alvéolos.

B – Unión del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina 2 de los neumocitos tipo 2.

C: neutrófilos que transmigran a los alvéolos.

D – Activación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis).

E – Mejora de la agregación plaquetaria inducida por NETosis.

F – Desgranulación de citocinas y proteasas de neutrófilos.

G – Modificación de autoproteínas en la citrulinación inducida por peptidilarginina deiminasa.

Estos hallazgos llevaron a la conclusión de que existe una necesidad crucial para prevenir el reclutamiento excesivo de neutrófilos, la activación, la desgranulación y la liberación de NET, y controlar la coagulación (es decir, anticoagulante "lupus") en pacientes infectados con SARS-CoV-2 [40 , 41]. Unos pocos medicamentos podrían ser prometedores en esta línea de desarrollo terapéutico. Es el caso, por ejemplo, del péptido regulador de la autofagia P140, que inhibe la formación de NET [42] y también muestra eficacia sin toxicidad en pacientes con lupus [43].

5. Autoanticuerpos en pacientes infectados con COVID-19

Hace tiempo que se estableció que muchos virus desencadenan una respuesta autoinmune, un fenómeno que incluye tanto la producción de anticuerpos autoinmunes como el SIDA. Por ejemplo, las infecciones por VIH, HTLV-I y virus de la hepatitis C contribuyen a la formación de autoanticuerpos IgG, como anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60, antinucleares, anti-ADN de doble cadena, péptidos sintéticos de histona H2A ubiquitinada y H4, anti-Sm-D y muchos más. El SARS-CoV-2 puede relacionarse con manifestaciones similares, ya que numerosos registros demuestran la tendencia de los pacientes con COVID-19 a desarrollar múltiples tipos de autoanticuerpos.

Un grupo importante de anticuerpos son los tres principales anticuerpos antifosfolípidos (APLA) asociados con el síndrome antifosfolípido (APS): anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC) y beta2 glicoproteína I (β 2GPI) [44]. Estos anticuerpos se unen a las proteínas de la membrana celular y provocan una disfunción de la coagulación. Dado que se observa que los pacientes con COVID-19 con enfermedad grave producen coágulos de sangre que dañan varios órganos, como se mencionó anteriormente, se descubrió que muchos de ellos portan APLA [39 , 45]. Se descubrió que 31 de 66 (47 %) pacientes infectados con SARS-CoV-2 gravemente enfermos habían producido autoanticuerpos circulantes β 2GPI o aCL [46]. Además, los pacientes con COVID-19 grave tenían niveles de autoanticuerpos aCL significativamente más altos que los pacientes con enfermedad moderada [47]. La evidencia también muestra altas concentraciones de LAC entre los pacientes con COVID-19 que padecen trastornos de la coagulación [48]. Sin embargo, existe un vínculo bien establecido entre LAC y los índices de inflamación comunes [49]. Debido a la inflamación aguda que presentan los pacientes con COVID-19, existe la posibilidad de que una alta concentración

de LAC sea causada por la respuesta inflamatoria, y no como resultado directo del SARS-CoV-2. Los autoanticuerpos de fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) también se asocian con una mayor prevalencia de eventos trombóticos y, por lo general, se encuentran en algunos portadores de APLA [50]. Un estudio que incluyó a 172 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 informó que el 24 % portaba aPS/PT IgG [51]. Además, se identificó anti-heparina-PF4 (aPF4), un anticuerpo activador de plaquetas que se usa como marcador de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos que padecen TIH. En algunos pacientes, se reconoció aPF4 sin una exposición previa a la heparina, lo que fortalece la hipótesis de que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de causar trastornos de la coagulación a través de un mecanismo autoinmune, particularmente en pacientes gravemente enfermos [52 , 53].

Un estudio reciente mostró que 101 de 987 pacientes (10,2 %) con neumonía por COVID-19 potencialmente mortal tenían autoanticuerpos neutralizantes contra los interferones tipo I (IFN), en contraste con las personas con infección por SARS-CoV-2 asintomática o leve que tenían estos autoanticuerpos. ausente [54]. Los IFN son un gran subtipo de citoquinas que son cruciales para la regulación adecuada de la respuesta inmune, por lo que los autoanticuerpos contra ellos pueden, en algunas personas, contribuir al desarrollo de COVID-19 grave. Además, de los 101 pacientes que portaban autoanticuerpos neutralizantes de IFN, el 94 % eran hombres, lo que explica la mayor prevalencia de mortalidad y enfermedad grave en los hombres [54].

Cabe destacar un informe que inspeccionó la presencia de múltiples autoanticuerpos en 29 pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, elegidos al azar sin antecedentes de SIDA, que encontró anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra β 2GPI, aCL, p-ANCA y contra c-ANCA en el 34,5 %, 34,5 %, 24,1 %, 6,9 % y 6,9 % de los pacientes, respectivamente [55]. Los autoanticuerpos p-ANCA y c-ANCA se detectan con frecuencia entre pacientes con vasculitis autoinmune, que se observa en pacientes gravemente enfermos y se discutirá más adelante.

Es importante destacar que se descubrieron anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, con una prevalencia del 20 % y el 25 %, respectivamente [56]. Estos anticuerpos autoinmunes están relacionados con ciertos trastornos autoinmunes, como LES, LE cutáneo subagudo (SCLE), lupus neonatal y cirrosis biliar primaria [57].

Por último, un estudio que clasificó a los pacientes infectados con SARS-CoV-2 en función de la concentración de proteína C reactiva (PCR), un marcador general de inflamación, encontró que más pacientes con PCR alta producían ANA en comparación con pacientes con PCR baja. Además, el título de ANA fue significativamente mayor en pacientes con PCR elevada, llegando hasta 1:640, lo que se considera un título significativo. También se midió el autoanticuerpo del factor reumatoide (RF) y solo se detectó entre pacientes con PCR alta [58].

Aunque algunos de los estudios presentados incluyen solo unas pocas docenas de pacientes, sus resultados pueden ilustrar que el COVID-19 no es simplemente un denigrante de un estado preexistente, sino una magnitud significativa de autoinmunidad. Cabe señalar que estudios adicionales identificaron varios autoanticuerpos más, como la proteína 2 asociada a la contactina (anti-CASPR 2) [59], el péptido anticíclico citrulinado (anti-CCP) [55] y la anti-anexina-V [60] (Ver [Tabla 2A](#)).

Tabla 2A

Lista de los anticuerpos autoinmunes descritos en el artículo con la cita correspondiente.

Número	Anticuerpo	Citación
1	LACA	44, 48
2	Anti-β2 GPI	44, 46, 55
3	Anti-cardiolipina	44, 46, 47, 55
4	Anti-PS/PT	51
5	Anti-Heparina PF4	52, 53
6	IFN	54

Número	Anticuerpo	Citación
7	Ana	55, 58
8	C-ANCA	58
9	P-ANCA	58
10	Anti-Ro60	56
11	Anti-Ro52	56
12	RF	58
13	Anti-CASPR 2	59
14	anti-PCCh	57
15	Anti-Anexina V	60
dieciséis	Anti-ACE-2	74
17	Anti-MuSK	94

Todos los autoanticuerpos descritos se identificaron principalmente en pacientes gravemente enfermos en comparación con aquellos con enfermedad leve o moderada. Estos hallazgos son consistentes con la afirmación de que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de hiperestimular el sistema inmunológico, como se mencionó anteriormente. El desarrollo de autoanticuerpos tiene una importancia clínica significativa considerando que una parte sustancial de los pacientes presenta propiedades patogénicas. Además, se sabe que la autoinmunidad sistémica surge de la activación generalizada de células B

policlonales, por lo que la existencia de autoanticuerpos en pacientes puede indicar una pre-SIDA [4 , [61](#) , [62](#)].

6. Enfermedades autoinmunes en pacientes infectados por COVID-19

Junto con la evidencia presentada con respecto a la capacidad del SARS-CoV-2 para iniciar un estado de hiperestimulación del sistema inmunológico, lo que lleva a la síntesis de autoanticuerpos, también hay evidencia de nuevas apariciones de SIDA entre pacientes con la infección.

Se había sugerido que COVID-19 tiene una asociación con el síndrome de Gillian-Barré (GBS) de neuropatía inmunomediada. En agosto de 2020, se informaron alrededor de 31 casos documentados de SGB que siguieron a una infección por SARS-CoV-2; desde entonces, se divulgaron aún más casos de la enfermedad [[63](#)] , [64](#)] , [65](#)] . GBS se caracteriza por daño a la vaina de mielina de las células nerviosas periféricas. Ya se sabe que múltiples virus están relacionados con el desarrollo de GBS, por lo que puede ser menos sorprendente que COVID-19 pueda ser un origen adicional [[63](#)] , [64](#)] , [65](#)] , [66](#)] . Del mismo modo, la aparición aguda del síndrome de Miller Fisher (MFS) y la polineuritis craneal (PNC), variantes raras de GBS, también se describieron en pacientes con COVID-19 [[67](#)] , [68](#)] .

También se habían descrito enfermedades endocrinas autoinmunes, ya que la evidencia se acumula en su mayoría con respecto a un trastorno de tiroiditis autoinmune. Un estudio reciente que incluyó a 191 personas con infección por COVID-19 mostró anomalías en la función tiroidea del 13,1 % [[69](#)] . Además, se han descrito informes de casos de enfermedad de Graves después de la infección por COVID-19, así como tiroiditis atípica con características de tiroiditis autoinmune [[70](#)] , [71](#)] .

ACE-2, una proteína de fusión viral crucial del SARS-CoV-2 discutida anteriormente, se expresa ampliamente en las células endoteliales vasculares [[12](#)] , [72](#)] . Por lo tanto, se había propuesto que el SARS-CoV-2 invade el endotelio vascular, causando daño endotelial y vasculitis [[73](#)] . Un estudio reciente mostró la presencia de anticuerpos IgM anti-ACE-2 en el 27% de los pacientes graves, en comparación con el 3,8% entre los pacientes que no estaban ventilados, por lo que algunos argumentan que el daño vascular puede ocurrir también como resultado de T- respuesta inmune independiente hacia los anticuerpos en pacientes gravemente enfermos [[74](#)] .

COVID-19 a menudo tiene un curso leve entre los niños en comparación con los adultos [75]. Sin embargo, evidencia reciente demuestra trastornos autoinmunes desencadenados por COVID-19 también en niños. Por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki (EK) es una reacción inmunológica que se presenta como una vasculitis aguda autolimitada, que ocurre principalmente en niños menores de 5 años [76]. Los casos de infección por SARS-CoV-2 seguidos de un inicio agudo de KD se documentaron en todo el mundo, descritos en 36 artículos diferentes, informando la suma de 320 niños. [77]. Además, estudios recientes han demostrado un aumento de diabetes tipo 1 de nueva aparición en los centros de atención médica durante la pandemia actual, así como informes de casos de infección por SARS-CoV-2 seguida de diabetes tipo 1 de nueva aparición en niños [[78] , [79] , [80]].

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) es una enfermedad relativamente rara que se caracteriza por autoanticuerpos que se dirigen a los eritrocitos y causan hemólisis [81]. Se publicaron artículos que describen el inicio de AIHA después de la infección por SARS-CoV-2, con IgG tanto caliente como fría, lo que aumenta la posibilidad de que los anticuerpos dirigidos contra el SARS-CoV-2 también actuaran como autoanticuerpos AIHA contra una proteína específica en la superficie de eritrocitos [[81] , [82] , [83] , [84]]. Como se discutió, el mimetismo molecular podría estar en la raíz de la COVID-19 grave y contribuir específicamente también a la aparición de AIHA en esos pacientes. De hecho, debe subrayarse que el riesgo potencial de reactividad cruzada entre el SARS-CoV-2 y las proteínas humanas es mucho mayor cuando se considera que un pentapéptido representa la unidad mínima determinante del sistema inmunitario [85]. Por lo tanto, si se analizan las similitudes virales frente a las humanas en el nivel de 5 mer, el grado de intercambio de péptidos aumentaría exponencialmente en dos órdenes de magnitud e involucraría a un mayor número de proteínas humanas. En lo que respecta a AIHA, la proteína Ankyrin-1 (ANK1), que se puede encontrar en la membrana de los eritrocitos, tiene un epítipo inmunogénico putativo de 5 mer (residuos de aminoácidos LLLQY) en común con la proteína de pico SARS-CoV-2, lo que apoya la posibilidad de que el mimetismo molecular pueda influir en la aparición de AIHA en pacientes infectados con SARS-CoV-2 [86]. Una respuesta autoinmune adicional relacionada con el humor desencadenada por la infección por SARS-CoV-2, que se informó en múltiples informes de casos, es la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) [87 , 88]. La PTI se caracteriza por una reducción de las plaquetas en la sangre, lo que conduce a una disfunción de la coagulación. Otros estudios sugieren trastornos relacionados con la

autoinmunidad adicionales que tienen una asociación con la infección por SARS-CoV-2, como LES [[89](#) , [90](#)], síndrome de taquicardia posortostática (POTS) [[91](#)], artritis viral (VA) [[92](#) , [93](#)], miastenia gravis [[94](#)] y otros (Ver [Tabla 2B](#)).

[Tabla 2B](#)

Lista de las enfermedades autoinmunes descritas en el artículo con la cita correspondiente.

Número	Enfermedad autoinmune	Citación
1	Síndrome antifosfolípido	44, 46, 47, 55
2	Síndrome de Guillain-Barré	63–65
3	Síndrome de Miller Fisher	67, 68
4	Polineuritis craneal	68
5	función tiroidea	69, 71
6	La enfermedad de Graves	70
7	vasculitis	73
8	La enfermedad de Kawasaki	77
9	Diabetes tipo 1	78–80
10	Anemia hemolítica autoinmune	81–84

Número	Enfermedad autoinmune	Citación
11	Púrpura trombocitopénica inmune	87, 88
12	Lupus eritematoso sistémico	89, 90
13	Síndrome de taquicardia posortostática	91
14	artritis viral	92, 93
15	Miastenia gravis	94

Los trastornos autoinmunes discutidos pueden ocurrir como resultado de una respuesta inmune aberrante hacia el SARS-CoV-2. La mayoría de los hallazgos fueron publicados en la literatura solo como informes de casos, por lo que es necesario investigar más el tema para evaluar la prevalencia del fenómeno y su implicación. Sin embargo, debemos tener en cuenta que muchos SIDA pueden aparecer solo después de años del inicio de la formación de autoanticuerpos [95]. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la incidencia de SIDA como resultado de la infección por SARS-CoV-2 aumente significativamente en el futuro ([Fig. 3](#)).

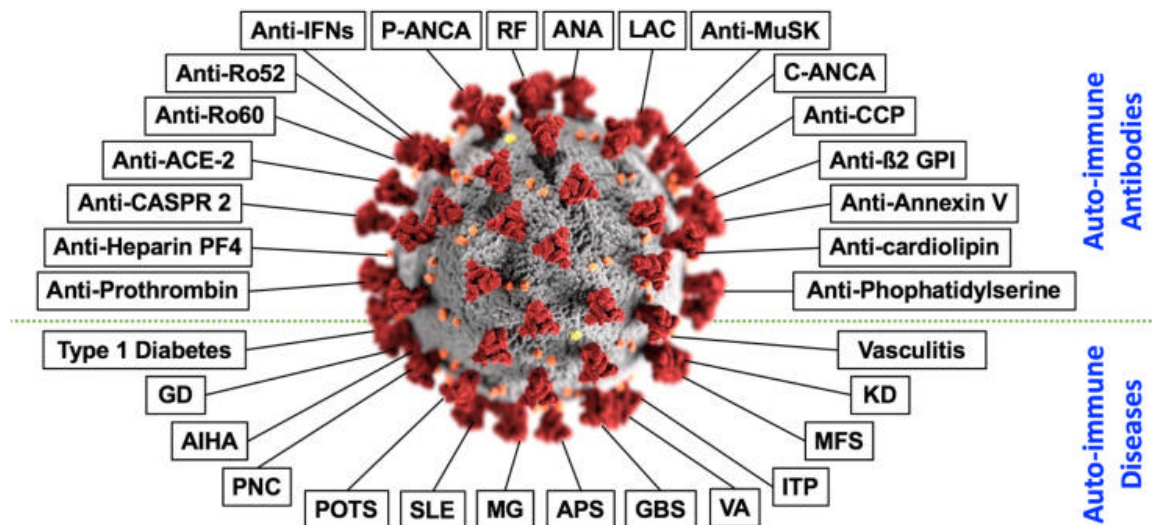


Fig. 3

En el centro aparece el SARS-CoV-2. A su alrededor, en la parte superior de la figura, aparecen autoanticuerpos vinculados a la infección por SARS-CoV-2. En la parte inferior de la figura aparecen enfermedades autoinmunes vinculadas a la infección por SARS-CoV-2 [20 , [22] , [23] ...

7. Manifestaciones olfativas en pacientes infectados por COVID-19

Uno de los síntomas iniciales comunes en los pacientes con COVID-19 es la anosmia, la pérdida completa del sentido del olfato y otras alteraciones olfativas [96] , [97] , [98] , [99] , [100] . Estas manifestaciones se han descrito en pacientes del amplio espectro de enfermedad COVID-19 leve a críticamente grave y, sorprendentemente, incluso en personas sin ninguna presentación clínica respiratoria [101 , 102] . Al inicio de la pandemia, un estudio realizado en Londres reportó 2428 pacientes con anosmia de nueva aparición, siendo en un 17% un síntoma aislado y en un 51% relacionado con otras manifestaciones clínicas del COVID-19, como fiebre o tos [103] . Además, casi el 25 % de 202 sujetos con COVID-19 de un estudio italiano informaron cambios olfativos como el primer o único síntoma durante el curso de la enfermedad [104] . De hecho, en un estudio estadounidense, cerca del 75 % de los 237 pacientes con COVID-19 confirmado presentaron anosmia, algunos de ellos incluso antes del diagnóstico [98] . Al comparar 60 pacientes con COVID-19 con 60 controles emparejados por sexo y edad,

mediante la aplicación de pruebas de olor cuantitativas, se observó una incidencia mucho mayor de disfunción olfativa, el 98 % de la incidencia general, en la población infectada, mientras que más del 50 % de ellos se clasificaron con hiposmia o anosmia graves [[105](#)].

Los síntomas olfativos posteriores a la infección por COVID-19 ya se consideran un síntoma conocido de la enfermedad y, en muchos países, una indicación de autoaislamiento, pero el mecanismo exacto a través del cual el SARS-Co-2 conduce a la hiposmia/anosmia aún no está bien definido. Se han planteado diferentes hipótesis [[106](#)].

Se sabe que el receptor ACE-2, proteínas de fusión virales cruciales del SARS-CoV-2 y que se observan abundantemente en la mucosa nasal, participan en la respuesta inflamatoria en el sistema respiratorio, como el control parcial de los niveles de bradicinina [[107](#) , [108](#)]. Dado que los síntomas olfativos de la COVID-19 generalmente no se asocian con la rinitis como en otras infecciones por virus respiratorios, es razonable concebir que el síntoma no es inducido por inflamación local y congestión, sino por algún nivel de daño de las vías olfativas. [96](#) , [97](#) , [109](#)]. De hecho, al infectar ratones transgénicos para el receptor ACE-2 humano con el SARS-CoV-1, no hubo inflamación local en el tracto nasal que pudiera explicar los hallazgos olfativos [[110](#)].

Se ha indicado que la muerte neuronal podría deberse al aumento de las citoquinas proinflamatorias, lo que se conoce como tormenta de citoquinas, especialmente IL-6 [[110](#) , [111](#)]. Por otro lado, el hecho de que los pacientes con COVID-19 por lo general recuperen la función olfativa después de algunas semanas y que otros síntomas neurológicos no sean comunes en el curso de la enfermedad, no corroboran con la hipótesis del daño neuronal definitivo [[94](#)] , [[95](#)] , [[96](#)] , [[97](#)] , [[98](#)] , [[112](#)] , [[113](#)].

También se propuso que las células no neurales que desempeñan un papel en la función del olfato y expresan los receptores ACE-2 son responsables de los síntomas olfativos posteriores a la infección. Algunas de esas células incluyen células sustentaculares del epitelio olfatorio, células de microvellosidades, células de las glándulas de Bowman, células basales horizontales y pericitos del bulbo olfatorio [[114](#)]. De hecho, todos esos tipos de células expresan 2 genes que son esenciales para la entrada del SARS-CoV-2 y que no se encuentran en las neuronas sensoriales olfativas [[114](#)].

Además, la respuesta inmune ya estaba asociada con cambios olfativos en otras enfermedades, la mayoría de ellas enfermedades autoinmunes, como

LES, Miastenia Gravis y esclerosis sistémica

[[115](#)], [116](#)], [117](#)], [118](#)]. Por ejemplo, se demostró que los cambios en el olfato son más comunes en los pacientes con LES que en los grupos de control [[119](#)]. Además, las manifestaciones olfativas se han relacionado con el nivel de actividad de la enfermedad, con una mayor incidencia en pacientes con LES activo y, curiosamente, en pacientes positivos para el autoanticuerpo anti-ribosómico P, un marcador específico de LES [[120](#) , [121](#)].

De hecho, la nariz y el sistema inmunitario comparten algunas características mutuas [[122](#)]: ambos tienen que diferenciar las moléculas propias de las no propias y dependen del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En modelos animales, la bulbectomía olfativa condujo a una alteración en la inmunidad celular, como reducción de la fagocitosis de neutrófilos y mitogénesis de linfocitos, y aumento de la agregación de leucocitos, fagocitosis de monocitos y proteínas de reacción de fase aguda, lo que sugiere una asociación directa entre el olfato y el proceso inmunomediado. [[123](#)].

Las citocinas inflamatorias, como la IL-1, desempeñan un papel tanto en el sistema inmunitario como en el nervioso. En modelos animales, se demostró que los receptores para esta citocina están moderadamente presentes en la corteza olfativa primaria y se observan mucho en el bulbo olfativo [[124](#)], lo que indica un papel de la IL-1 en el olfato y posiblemente explica por qué un desequilibrio inmunitario podría contribuir a disfunción en la sensación.

COVID-19 se había descrito junto con otras condiciones autoinmunes, como la síntesis de varios autoanticuerpos, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome antifosfolípido y el síndrome de Guillain-Barre [[66](#) , [125](#) , [126](#)]. Dado que la pérdida del olfato se ha descrito y relacionado con muchas afecciones autoinmunes [[115](#)], es posible que la hiposmia/anosmia en pacientes con COVID-19 pueda ser inducida, al menos en parte, por mecanismos autoinmunes.

8. Vacunación frente al SARS-CoV-2

Una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 puede ser la mejor solución para hacer frente a la pandemia en curso. Moderna y Pfizer/BioNTech desarrollaron dos de las principales vacunas contra el virus y llevaron a cabo con éxito un ensayo de fase 3 que demostró que la 1 era segura y eficaz, por lo que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó recientemente su uso. Los ensayos de fase 3 realizados por Moderna y Pfizer/BioNTech se realizaron como un estudio aleatorio controlado con

placebo que incluyó a 30 000 y 41 135 sujetos y mostró una tasa de eficacia del 94,1 % y el 95 % ($p < 0,0001$), respectivamente. Además, los estudios habían demostrado una reducción instrumental de la gravedad de la enfermedad de los individuos vacunados en comparación con el grupo de control. Tras los alentadores resultados del ensayo de fase 3 y la aprobación de la FDA, las principales naciones han comenzado a administrar la vacunación masiva de los ciudadanos, incluidos el Reino Unido, los Estados Unidos y Canadá, y muchos más países declararon sus intenciones de comenzar pronto la vacunación masiva como bien.

Tanto las vacunas de Moderna como las de Pfizer/BioNTech utilizaron una nueva estrategia de ARN mensajero (ARNm) que se había estudiado durante años. En este tipo de vacunación, se inyecta ARNm artificial en el músculo deltoides, en la parte superior del brazo, generando así la síntesis de proteínas virales específicas por parte de las células sanas del tejido. Es importante destacar que estas proteínas virales no causan COVID-19, ya que son simplemente proteínas individuales idénticas a las proteínas virales y no partículas virales completas de SARS-CoV-2. La concentración de proteína viral alcanza un pico en 24 a 48 h, luego disminuye, como resultado de la descomposición de la molécula de ARNm [127]. A continuación, las células muestran fragmentos de proteínas virales sintetizadas en su superficie, introduciendo los componentes virales al sistema inmunitario. fragmentos de proteínas virales sintetizadas están siendo a través del síndrome inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) [128]. Positivamente, las vacunas de ARNm de Moderna y Pfizer/BioNTech no incluyen adyuvantes de ningún tipo, lo que reduce la probabilidad de cualquier modulación inmunitaria no deseada.

9. Comentarios finales

De manera similar a muchos virus, como EBV, CMV, HIV y HTLV-1, el SARS-CoV-2 puede tener la capacidad de contribuir a la autoinmunidad. Numerosos registros demuestran la probabilidad de que los pacientes con COVID-19 desarrollen más de 15 tipos separados de autoanticuerpos junto con más de 10 SIDA distintos. Los mecanismos más probables que creemos que tienen la capacidad de contribuir al desarrollo de la autoinmunidad en COVID-19 son la capacidad del SARS-CoV-2 para hiperestimular el sistema inmunológico, inducir la formación excesiva de NETosis con respuestas de citoquinas asociadas a neutrófilos y la semejanza molecular entre los componentes propios del huésped y el virus. Es de gran

Comentario [MI2]: ESTAS VACUNAS TIENEN LA INFORMACIÓN EN SU ARNMENSAJERO PARA QUE LAS CELULAS EUCARIOTAS SINTETICEN LA PROTEINA SPIKE. ,ESTA PROTEÍNA TIENE VARIAS PARTES. HAY UNA EN ESPECIAL CONSIDERADA ARN SUBGENÓMICO LLAMADO LINE UNO, ESTE LINE UNO PUEDE TENER LA CAPACIDAD DE ALTERAR LA POLIMERASA INVERSA Y GENERAR MODIFICACIONES EN LA CROMATINA NUCLEAR. ESTAS MODIFICACIONES PUEDEN SILENCIAR GENES ESPECÍFICOS COMO LOS QUE ACTIVAN O DESACTIVAN EL DECAIMIENTO DE ARN MENSAJERO SIN SENTIDO Y SIN DETENCIÓN. [Se descubre un nuevo mecanismo que ataca y destruye al ARN defectuoso | HHMI](#) PRODUCIENDO EN LA CELULA EUCARIOTA LA PERDIDA DEL CONTROL DE LOS ARNMENSAJERO Y DE INTERFERENCIA. DEJANDO TODO EL CITOSOLA A DISPOSICIÓN DEL VIRUS. EL VIRUS TIENE EL CONTROL DE LAS ORGANELAS PARA REPLICARSE.

CUANDO SE UTILIZA LAS VACUNAS TAMBIEN EXISTE ESTE LINE UNO, PARA QUE LAS VACUNAS TENGAN UNA GRAN CAPACIDAD REACTOGENICA, DEBE PRODUCIR GRAN CANTIDAD DE SPIKE, (ANTIGENO)

LA EXCESIVA PRODUCCIÓN DE ANTIGENO ESTA EN RELACIÓN CON LA DOSIS DE LA VACUNA.

A ALTAS DOSIS MAYOR CANTIDAD DE ANTIGENOS SINTETIZADOS , ESTO Y LA FALTA DE LOS MECANISMOS DE DECAIMIENTO DE ARN MENSAJERO. PRODUCEN ANTIGENOS CON PEQUEÑAS FALLAS (QUE NO SE PARECEN A LA CODIFICACIÓN ORIGINAL).

ESTO GENERA ANTICUERPOS NO FUNCIONALES PORQUE LA PLANTILLA ANTIGÉNICA FUE MODIFICADA POR ERROR DE SÍNTESIS.

ES UNA FORMA DE ADE INDIRECTA.

importancia reconocer esas manifestaciones autoinmunes de COVID-19 para enfrentar adecuadamente sus resultados en la pandemia en curso y el período posterior a la pandemia a largo plazo. Es más,

Además, tras los alentadores resultados del ensayo de fase 3 y la aprobación de la FDA de la vacuna Pfizer/BioNTech recientemente desarrollada, ya se han iniciado vacunaciones masivas contra el SARS-CoV-2 en varias regiones del mundo para hacer frente a la pandemia en curso. Como se espera que cientos de millones de personas sean vacunadas en 2021, esperamos que no aparezcan nuevos efectos secundarios, sin embargo, debe existir una amplia supervisión al respecto, de la misma manera que se hace con todos los medicamentos de nueva administración. Como se discutió anteriormente, existe un mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y los componentes humanos, por lo tanto, si las manifestaciones autoinmunes comienzan a aparecer en las personas vacunadas, creemos que las secuencias de ARNm que codifican los péptidos compartidos con los humanos deben eliminarse de las vacunas.

Contribuciones de autor

YS había concebido la idea de este manuscrito. AD tomó la iniciativa de escribir el manuscrito con el apoyo de SM, DK y P-D que contribuyeron con las secciones críticas del manuscrito. GH, SM, DK e YS proporcionaron comentarios críticos en el proceso de redacción.

Declaración de interés en competencia

Ninguna.

Agradecimientos

Este trabajo está respaldado por la subvención del Gobierno de la Federación Rusa para el apoyo estatal de la investigación científica realizada bajo la supervisión de científicos destacados, acuerdo 14.W03.31.0009.

Información del artículo

Autoimmune Rev. 2021 Abr; 20(4): 102792.

Publicado en línea el 19 de febrero de 2021. doi: [10.1016/j.autrev.2021.102792](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792)

PMCID: PMC7892316

PMID: 33610751

[Arad Dotan](#),^a [Sylviane Muller](#),^{b,c,d} [Darja Kanduc](#),^e [Paula David](#),^a [Gilad Halpert](#),^{a,f} and [Yehuda Shoenfeld](#)^{a,f,?}

^aZabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat-Gan 52621, Israel. Affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

^bCNRS-Strasbourg University Unit Biotechnology and cell signaling/Strasbourg Drug Discovery and Development Institute (IMS), Strasbourg, France

^cFederation Hospital-University (FHU) OMICARE, Federation of Translational Medicine of Strasbourg (FMTS), Strasbourg University, Strasbourg, France

^dUniversity of Strasbourg Institute for Advanced Study, Strasbourg, France

^eDepartment of Biosciences, Biotechnologies, and Biopharmaceutics, University of Bari, Italy

^fLaboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg 199034, Russian Federation

[?]Corresponding author at: Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat-Gan, 52621, Israel. Affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

Received 2021 Feb 9; Accepted 2021 Feb 12.

[Copyright](#) © 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website. Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

References

1. Shoenfeld Y., Gilburd B., Abu-Shakra M. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(1):3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(1):8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Shoenfeld Y., Blank M., Abu-Shakra M. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(1):13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Watad A., Bragazzi L., Amital H., Shoenfeld Y. Hyperstimulation of adaptive immunity as the common pathway for silicone breast implants, autoimmunity, and lymphoma of the breast. *Isr. Med. Assoc. J.* 2019;21(8):517–519. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Váróczy L., Gergely L., Zeher M., Szegedi G., Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases—a descriptive epidemiological study. *Rheumatol. Int.* 2002;22(6):233–237. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Toussirot E., Roudier J. Epstein–Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22(5):883–896. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Muller S., Richalet P., Laurent-Crawford A. Autoantibodies typical of non-organ-specific autoimmune diseases in HIV-seropositive patients. *Aids.* 1992;6(9):933–942. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Muller S., Boire G., Ossondo M., Ricchiuti V., Smadja D., Vernant J.C. IgG autoantibody response in HTLV-I-infected patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995;77(3):282–290. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Miller F., Afonso P.V., Gessain A., Ceccaldi P.E. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence.* 2012;3(2):222–229. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Barzilai O., Sherer Y., Ram M., Izhaky D., Anaya M., Shoenfeld Y. Epstein–Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1108(1):567–577. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Smatti K., Cyprian S., Nasrallah K., Thani A., Almishal O., Viruses Yassine M. Autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Rossi G., Sanga V., Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *Elife*. 2020;9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Lovren F., Pan Y., Quan A. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295(4):H1377–H1384. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2020 Dec;19(12):102695. [[Google Scholar](#)]
15. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.* 2020 Jul;108(1):17–41. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020;114 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Ragab D., Salah E., Taeimah H., Khattab R., Salem R. The covid-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 2020;11:1446. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Mehta P., McAuley F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Tay M., Poh C., Rénia L., MacAry P., Ng L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020:1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Hasan S., Capstick T., Ahmed R., Kow C., Mazhar F., Merchant H. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids

- use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(11):1149–1163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kanduc D., Shoenfeld Y. Molecular mimicry between sars-cov-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol. Res.* 2020 Oct;68(5):310–313. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Baranzini S., Wang J., Gibson R. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18(4):767–778. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Zhang W., Wang W., Liu J. Follistatin-like 1 protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1–4. [[Google Scholar](#)]
25. Degerliyurt A., Akgumus G., Caglar C., Bilguvar K., Caglayan A. A new patient with Andermann syndrome: an underdiagnosed clinical genetics entity? *Genet. Couns.* 2013;24(3):283. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature.* 2007;449(7161):468–472. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Oldstone M. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 1998;12(13):1255–1265. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Muller S., Radic M. Oxidation and mitochondrial origin of NET DNA in the pathogenesis of lupus. *Nat. Med.* 2016;22(2):126–127. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Apel F., Zychlinsky A., Kenny E. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(8):467–475. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Wigerblad G., Kaplan M. NETs spread ever wider in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16(2):73–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ali R., Gandhi A., Meng H. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat. Commun.* 2019;10(1):1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Bont C., Stokman M., Faas P., Thurlings R., Boelens W., Wright H. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2020 Sep 1;113 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Narasaraju T., Tang B., Herrmann M., Muller S., Chow V., Radic M. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front. Pharmacol.* 2020;11 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Tomar B., Anders H., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020;9(6):1383. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Barnes B., Adrover J., Baxter-Stoltzfus A. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020;217(6):1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Colling M., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc. Med.* 2020;25(5):471–478. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Merrill J., Erkan D., Winakur J., James J. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020:1–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Bateman R., Barthélemy N., Horie K. Another step forward in blood-based diagnostics for Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2020:1–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Zuo Y., Estes S., Gandhi A. medRxiv. 2020. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. [[Google Scholar](#)]
40. Bowles L., Platton S., Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 16;383(3):288–290. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Lemke G., Silverman G. Blood clots and TAM receptor signalling in COVID-19 pathogenesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2020:1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Bendorius M., Neeli I., Wang F. The mitochondrion-lysosome axis in adaptive and innate immunity: effect of lupus regulator peptide P140 on mitochondria autophagy and NETosis. *Front. Immunol.* 2018;9 2158. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Zimmer R., Scherbarth H., Rillo O., Gomez J., Muller S. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(11):1830–1835. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2017;151:S43–S47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Tan W., Low H., Wong H., Chua Y., Goh L., Ng J. Critically-ill covid-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am. J. Hematol.* 2020 Apr 8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. XiaoM Zhang Y., Zhang S. Brief report: anti-phospholipid antibodies in critically-ill patients with coronavirus disease 2019 COVID-19. *Arthritis Rheum.* 2020 Dec;72(12):1998–2004. [[Google Scholar](#)]
47. Bertin D., Brodovitch A., Beziane A., Hug S., Bouamri A., Mege L. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheum.* 2020 Nov;72(11):1953–1955. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. *J. Rheumatol.* 2005;32(3):462–468. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Sidelmann J., Sjoland A., Gram J. Lupus anticoagulant is significantly associated with inflammatory reactions in patients with suspected deep vein. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007 Jan 1;67(3):270–279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Tonello M., Mattia E., Favaro M. IgG phosphatidylserine/prothrombin antibodies as a risk factor of thrombosis in antiphospholipid antibody carriers. *Thromb. Res.* 2019;177:157–160. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Zuo Y., Estes K., Gandhi A. medRxiv. 2020. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. [[Google Scholar](#)]
52. Liu X., Zhang X., Xiao Y. MedRxiv. 2020. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. [[Google Scholar](#)]
53. Riker R., May L., Fraser L., Gagnon J., Bandara M., Zemrak W. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;4(5):936–941. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Vlachoyiannopoulos G., Magira E., Alexopoulos H., Jahaj E., Theophilopoulou K., Kotanidou A. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely-ill patients with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 Dec 1;79(12):1661–1663. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Zhou Y., Han T., Chen J. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077–1086. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Franceschini F., Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):55–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Bertin D., Brodovitch A., Beziane A., Hug S., Bouamri A., Mege L. Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity. *Arthritis Rheum.* 2020;72(11):1953–1955. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Guilmot A., Sloop S.M., Sellimi A. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J. Neurol.* 2020;30:1–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Cristiano A., Fortunati V., Cherubini F., Bernardini S., Nuccetelli M. Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in COVID-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies. *Res. Square.* 2021 Jan 19:1–17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Llorente L., Zou W., Levy Y. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 1995;181(3):839–844. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Klinman D. Polyclonal B cell activation in lupus-prone mice precedes and predicts the development of autoimmune disease. *J. Clin. Invest.* 1990;86(4):1249–1254. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 25;382(26):2574–2576. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Arnaud S., Budowski C., Tin S., Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(7):1652–1654. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Ital. J. Neurol. Sci.* 2020;41(11):3149–3156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Wijdicks F., Klein J. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(3):467–479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A. Miller fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020 Aug 4;95(5):e601–e605. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Lantos E., Strauss B., Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2020;41(7):1184–1186. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Lui D.T., Lee C.H., Chow W.S. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Feb;106(2):e926–e935. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J. Endocrinol. Investig.* 2020;43(10):1527–1528. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):739–741. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Lovren F., Pan Y., Quan A. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295(4):H1377–H1384. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Almashat A. Vasculitis in COVID-19: a literature review. *J Vasc.* 2020;6(1):1–5. [[Google Scholar](#)]
74. Rosen L., Thiemann R. medRxiv. 2020. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. [[Google Scholar](#)]
75. Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L.A., Pilishvili T., Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69(14):422. [[Google Scholar](#)]
76. Newburger J.W., Takahashi M., Burns J.C. Kawasaki disease. *J. Am Coll.* 2016;67(14):1738–1749. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

77. Akca K., Kesici S., Ozsurekci Y. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol. Int.* 2020;40(12):2105–2115. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P. New-onset diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Aug 20;383(8):789–790. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Unsworth R., Wallace S., Oliver N.S. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170–e171. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Marchand L., Pecquet M., Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020;57(10):1265–1266. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Gehrs B., Friedberg R. Autoimmune hemolytic anemia. *Am. J. Hematol.* 2002;69(4):258–271. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Lazarian G., Quinquenel A., Bellal M. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid-19 infection. *Br. J. Haematol.* 2020 Jul;190(1):29–31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Lopez C., Kim J., Pandey A., Huang T., DeLoughery T. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune Hemolytic Anemia. *Br. J. Haematol.* 2020 Jul;190(1):31–32. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Capes A., Bailly S., Hantson P., Gerard L., Laterre P. COVID-19 infection associated with auto-immune Hemolytic Anemia. *Res. Square.* 2020 Jul;99(7):1679–1680. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Kanduc D. Homology, similarity, and identity in peptide epitope immunodefinition. *J. Pept. Sci.* 2012;8:487–494. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Angileri F., Legare S., Marino Gammazza A., Conway de Macario E., Macario A., Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune hemolytic anemia affecting COVID-19 patients? *Br. J. Haematol.* 2020 May 26 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Zulfiqar A., Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):e43. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

88. Bomhof G., Mutsaers G., Leebeek W., Boekhorst A., Hofland J., Croles N. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2020 July;190(2):e61–e64. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Mantovani E., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(9):2811–2815. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Bonometti R., Sacchi C., Stobbione P. The first case of systemic lupus erythematosus (sle) triggered by covid-19 infection. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(18):9695–9697. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Miglis M.G., Prieto T., Shaik R., Muppidi S., Sinn D.I., Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin. Auton. Res.* 2020;30(5) 449–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Talarico R., Stagnaro C., Ferro F., Carli L., Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e518–e519. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e655–e657. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Muhammed L., Baheerathan A., Cao M., Leite M.I., Viegas S. MuSK antibody-associated myasthenia gravis with SARS-CoV-2 infection: a case report. *Ann. Intern. Med.* 2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Suurmond J., Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J. Clin. Invest.* 2015;125(6):2194–2202. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., Anosmia De Riu G. Ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020 July;130(7) 1787-1787. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Lechien R., Chiesa-Estomba M., De Siati R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251–2261. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

98. Kaye R., Chang D., Kazahaya K., Brereton J., Denny C. COVID-19 Anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):132–134. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Gilani S., Roditi R., Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran. *Iran Med Hypotheses.* 2020;141 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Gane B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020 Apr 2;58(3):299–301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Villalba L., Maouche Y., Ortiz M.B.A. Anosmia and Dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep. Intern Med.* 2020;7(4):1641. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Yan H., Faraji F., Prajapati P., Ostrander T., DeConde S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jul;10(7):821–831. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Hopkins C., Surda P., Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020 Apr 11;58(3):295–298. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Spinato G., Fabbris C., Polesel J. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2089–2090. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Moein T., Hashemian R., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Aug;10(8):944–950. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Vaira L.A., Salzano G., Fois G., Piombino P., De G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020 Sep;10(9):1103–1104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Ohkubo K., Lee H., Baraniuk N., Merida M., Hausfeld N., Kaliner A. Angiotensin-converting enzyme in the human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1994;11(2):173–180. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

109. Haro J., Roura J., Vizitiu A., Gonzalez A., Gonzalez A. Long term serious olfactory loss in colds and/or flu. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2013;64(5):331–338. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Netland J., Meyerholz K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008;82(15):7264–7275. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Mullol J., Alobid I., Mariño-Sánchez F. The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: a tale of many countries. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(10):61. 3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–690. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Klopfenstein T., Kadiane J., Toko L. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020 Aug 1;50(5):436–439. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Brann D., Tsukahara T., Weinreb C., Logan D., Datta S. 2020. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Perricone C., Shoenfeld N., Agmon-Levin N., de Carolis C., Perricone R., Shoenfeld Y. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013;45(1):87–96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Rattazzi L., Cariboni A., Poojara R., Shoenfeld Y., D'Acquisto F. Impaired sense of smell and altered olfactory system in RAG-1(-/-) immunodeficient mice. *Front. Neurosci.* 2015;9:318. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Katzav A., Ben-Ziv T., Blank M., Pick C.G., Shoenfeld Y., Chapman J. Antibody-specific behavioral effects: intracerebroventricular injection of antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while anti-ribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice. *J. Neuroimmunol.* 2014;272(1–2):10–15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Shoenfeld Y. 2020. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning *Autoimmunity reviews*; p. 102538. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

119. Shoenfeld N., Agmon N., Flitman I. The sense of smell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1484–1487. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Chen Q., Qiu F., Liu H., Li X., Li J. Altered olfactory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:5929–5933. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Bombini F., Peres A., Lapa T. Olfactory function in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. A longitudinal study and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2018;17(4):405–412. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Doherty C. On the nose: shared themes for the sensory and immune self. *Nat. Immunol.* 2003;4(11):1043–1045. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Song C., Leonard E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29(4–5):627–647. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav. Immun.* 2002;16(5):557–568. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Jones G., Mills M., Suarez D. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun 1;10(6):537–540. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:e38. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Verbeke R., Lentacker I., De Smedt SC, Dewitte H. Tres décadas de desarrollo de vacunas de ARN mensajero. *Nano Hoy.* 2019;28 [[Académico de Google](#)]
128. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. ASIA¹: síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. *J. Autoimmune.* 2011; 36 (1): 4–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]