



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Evaluación *in silico* del potencial autoinmunogénico de la proteína S del SARS-CoV-2

Orlando Rafael Serrano-Barrera^{1,2}
María de los Ángeles Robinson Agramonte³
Oliver Pérez⁴
Miriam Lastre⁴

¹ Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna, Las Tunas, Cuba, orlandosb@infomed.sld.cu

² Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta. Las Tunas, Cuba.

³ Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba. robin@neuro.ciren.cu

⁴ Departamento de Inmunología, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba. oliverperezmartin@gmail.com

Resumen: Introducción: En la COVID-19, dado el número creciente de cuadros asociados de posible etiología autoinmunitaria, se ha alertado sobre la urgencia de buscar los péptidos humanos con homología de secuencia con epítopes de SARS-CoV-2, y que pudieran ser reconocidos como autoantígenos. Objetivo: Evaluar el mimetismo molecular entre péptidos derivados del SARS-CoV-2 y proteínas humanas, por medio de herramientas bioinformáticas. Método: A partir de péptidos derivados de la glicoproteína S de SARS-CoV-2, reportados previamente, se seleccionaron epítopes T y B para buscar secuencias homólogas en la base de datos de proteínas UniProt (www.uniprot.org), mediante la herramienta blastp (BLASTP 2.9.0+) y restricción de la búsqueda al proteoma humano. Se estableció como requisito una homología entre secuencias mayor que 60 %. Resultados: Para el 44,0 % (11/25) de los péptidos de SARS-CoV-2 utilizados en el estudio, se encontraron proteínas humanas con homologías compartidas. En el caso de los epítopes T CD4+, se encontró homología con dos receptores odoríferos (5H1 y 5H14) y con C3. Para los epítopes T CD8+, fueron siete las proteínas humanas con secuencias compartidas; por sus funciones: enzimas (fosfolipasa A2), canales iónicos (proteína TMC3) o proteínas estructurales (CCDC151). Tres proteínas humanas, todas de localización intracelular, tuvieron un 100 % de coincidencias con las secuencias de los epítopes B empleados. Conclusiones: Los resultados obtenidos aportan elementos a la posibilidad de que, en la infección por SARS-CoV-2, los fenómenos autoinmunes sean parte de los mecanismos patogénicos y den lugar a complicaciones, tanto en la enfermedad aguda como a largo plazo.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, autoinmunidad, mimetismo molecular.



INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se expandió globalmente, para producir una pandemia que hasta el 27 de enero de 2023, suma 752517552 casos confirmados y 6804491 fallecidos, de acuerdo con las cifras de la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁾ Si bien la enfermedad que provoca, denominada COVID-19, se caracteriza por síntomas respiratorios que pueden llegar a la insuficiencia ventilatoria, las manifestaciones clínicas se extienden a otros sistemas, órganos y tejidos. Entre ellas, han aparecido reportes que describen cuadros de enfermedades autoinmunes diversas, además de que se han invocado mecanismos autoinmunes para explicar las complicaciones pulmonares.⁽²⁾

Como parte del cuadro de la COVID-19, antes de la ocurrencia de los síntomas respiratorios, como síntoma aislado o de aparición tardía, han sido descritos en la literatura casos afectados por anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmunitaria, síndrome antifosfolípidos, enfermedad de Kawasaki, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré, entre otros.⁽²⁾ Adicionalmente, afecciones con un mecanismo patogénico autoinflamatorio, como el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico,^(2,3) han llamado la atención sobre la participación del sistema inmune en las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2.

Las infecciones por virus se cuentan entre los más potentes activadores de respuestas autoinmunes, y entre sus mecanismos se invocan el mimetismo molecular, la activación “espectadora” (*bystander*, en inglés), la presentación de antígenos crípticos y la diseminación de epítopes (*epitope spreading*).⁽⁴⁾ En el caso de la COVID-19, dado el número creciente de cuadros de posible etiología autoinmunitaria, se ha alertado sobre la urgencia de buscar los péptidos humanos con homología de secuencia con epítopes de SARS-CoV-2, y que pudieran ser reconocidos como autoantígenos.⁽⁵⁾ El análisis del proteoma viral ha permitido identificar al menos tres secuencias compartidas con las proteínas humanas DAB1, AIFM1 y SURF1, del tallo encefálico, y cuyo reconocimiento inmunitario podría contribuir al fallo respiratorio en la COVID-19.⁽⁶⁾ La existencia de péptidos derivados del SARS-CoV-2, que son compartidos por diversas proteínas humanas, por sus potenciales implicaciones inmunopatogénicas, debe ser atendida clínica y epidemiológicamente.

En el presente trabajo se buscaron similitudes entre secuencias de péptidos derivados de la glicoproteína S (gp S) de SARS-CoV-2, y proteínas humanas, con el objetivo de identificar posibles dianas de respuestas autoinmunes como complicaciones de la COVID-19 y como elementos a tener en cuenta en el diseño y uso de vacunas contra este coronavirus.

MÉTODO

A partir de la predicción de los péptidos derivados de la gp S de SARS-CoV-2, reportados previamente,⁽⁷⁾ se seleccionaron aquellos de más altas puntuaciones (en el caso de los epítopes T) o los que se generaron coincidentemente por al menos 3 algoritmos diferentes (para los epítopes B). Si dos péptidos compartían o superponían sus secuencias, se consideró la secuencia completa, es decir, la unión en una sola, de las dos secuencias originales.

Cada péptido fue empleado para buscar secuencias homólogas en la base de datos de proteínas UniProt (www.uniprot.org), mediante la herramienta blastp (BLASTP 2.9.0+) con sus parámetros por defecto y restricción de la búsqueda al proteoma humano, por medio de la selección de la base UNIPROTKB_HUMAN. Se establecieron como requisitos que:

- existiera una homología entre ambas secuencias mayor que 60 %, tomando como referencia el modelo de mimetismo molecular entre la proteína básica de mielina y la polimerasa del virus de la hepatitis B;⁽⁸⁾ y que
- las proteínas humanas identificadas con homología hubieran sido evaluadas, reconocidas como tales e incorporadas a la base de datos SwissProt (que contiene 568744 secuencias hasta el 14 de diciembre de 2022); no se consideraron las secuencias no revisadas, disponibles en la base de datos TrEMBL.

Se tomó la información básica de las proteínas con homología de secuencia con los péptidos de la glicoproteína S de SARS-CoV-2: función y localización, para realizar inferencias acerca del riesgo o consecuencias de una potencial respuesta autoinmune. Se obtuvo información complementaria en la base de datos Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>).

Todas las secuencias se muestran empleando el código de una letra para la representación de los aminoácidos. Las proteínas humanas identificadas son llamadas por el término en inglés con que son denominadas en la base de datos UniProt.

RESULTADOS

Las tabla 1 y 2 contienen los péptidos T y B, respectivamente, de la gp S de SARS-CoV-2 seleccionados para la predicción del riesgo de autoinmunidad contra proteínas humanas, a partir de una posible reacción cruzada por mimetismo molecular, los cuales tuvieron una homología de secuencia mayor del 60 %. Los epítopes seleccionados se localizan a lo largo de toda la secuencia de la gp S. Para el 44,0 % (11/25) de los péptidos de SARS-CoV-2 utilizados en el estudio, se encontraron proteínas humanas con homologías compartidas.

Tabla 1. Epítopes T derivados de la gp S de SARS-CoV-2 con homología con proteínas humanas.

| No. | Epítopes T CD4+ | Posición en la secuencia de gp S | Homología con proteínas humanas |
|-----|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | RSSVLHSTQDLFLPF | 44-58 | X |
| 2 | GTTLD SKTQ SLLIV | 107-120 | |
| 3 | HTPINLVRDLPQGFSAL | 207-223 | |
| 4 | AIPTNFTISVTTEILPVSM | 713-731 | X |
| | Epítopes T CD8+ | Posición en la secuencia de gp S | Homología con proteínas humanas |
| 5 | FQFCNDPFL | 133-141 | |
| 6 | YLQPRTFLL | 269-277 | X |
| 7 | KIADYNYKL | 417-425 | |
| 8 | SIIAYTMSL | 691-699 | X |
| 9 | FTISVTTEI | 718-726 | X |
| 10 | VLNDILSRL | 976-984 | X |
| 11 | RLDKVEAEV | 983-991 | X |
| 12 | LITGRLQSLQTYV | 996-1008 | X |
| 13 | HLMSFPQSA | 1048-1056 | |
| 14 | FIAGLIAIV | 1220-1228 | |

Tabla 2. Epítopes B derivados de la gp S de SARS-CoV-2 con homología con proteínas humanas.

| No. | Epítopes B | Posición en la secuencia de gp S | Homología con proteínas humanas |
|-----|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 15 | QCVNLTTRTQLPPAYTNS | 14-31 | |
| 16 | SGTNGTKRFDN | 71-81 | |
| 17 | LTPGDSSSGWTA | 249-260 | X |
| 18 | FSTFKCYGVSP | 374-385 | |
| 19 | VRQIAPGQTGKIAD | 407-420 | |
| 20 | NNLDSKVGG | 439-447 | |
| 21 | TVCGPKKSTN | 523-532 | |
| 22 | VNNSYECDIP | 656-665 | |
| 23 | QTQTNSPRRARSV | 675-687 | X |
| 24 | IYKTPPIKDF | 788-797 | X |
| 25 | LPDPSKPSKR | 806-815 | |

En el caso de los epítopes T CD4+, se encontraron secuencias compartidas en proteínas humanas para los péptidos RSSVLHSTQDLFLPF y AIPNFTISVTTEILPVSM (tabla 3). En el primero de los casos, fueron dos proteínas intracelulares, mientras que para el segundo de los epítopes T CD4+, se obtuvieron tres proteínas extracelulares con homología, dos con funciones como receptores odoríferos (5H1 y 5H14) y una tercera (C3), de localización plasmática y participación en los mecanismos inmunitarios de defensa.

Tabla 3. Proteínas humanas con homología de secuencia con epítopes T CD4+ de la gp S de SARS-CoV-2.

| Epítopes T CD4+ | Proteína humana con homología | % homología |
|--------------------|--|-------------|
| RSSVLHSTQDLFLPF | <i>Peroxisome assembly factor 2</i> | 87,5 |
| | <i>Signal peptide peptidase-like 3</i> | 87,5 |
| AIPNFTISVTTEILPVSM | <i>Olfactory receptor 5H1</i> | 87,5 |
| | <i>Olfactory receptor 5H14</i> | 87,5 |
| | <i>Complement C3</i> | 75,0 |

Para seis de los epítopes T CD8+ analizados se encontraron siete proteínas humanas con secuencias compartidas, pues el nonúmero FTISVTTEI tuvo dos coincidencias (tabla 4). Las moléculas humanas identificadas tienen localizaciones y funciones diversas, como enzimas (fosfolipasa A2), canales iónicos (proteína TMC3) o proteínas estructurales (CCDC151).

Tabla 4. Proteínas humanas con homología de secuencia con epítopes T CD8+ de la proteína S de SARS-CoV-2.

| Epítopes T CD8+ | Proteína humana con homología | % homología |
|-----------------|---|-------------|
| YLQPRTFL | <i>Group 3 secretory phospholipase A2</i> | 100,0 |
| LITGRLQSLQTYV | <i>Neuron navigator 3</i> | 100,0 |
| FTISVTTEI | <i>Olfactory receptor 5H1</i> | 87,5 |
| | <i>Olfactory receptor 5H14</i> | 87,5 |
| VLNDILSRL | <i>Oviduct-specific glycoprotein</i> | 87,5 |

| | | |
|-----------|--|------|
| SIHAYTMSL | <i>Transmembrane channel-like protein 3</i> | 77,8 |
| RLDKVEAEV | <i>Coiled-coil domain-containing protein 151</i> | 77,8 |

Tres proteínas humanas, todas de localización intracelular, tuvieron un 100 % de coincidencias con las secuencias de los epítopes B que se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Proteínas humanas con homología de secuencia con epítopes B de la proteína S de SARS-CoV-2.

| Epítopes B | Proteína humana con homología | % homología |
|-------------------|--|--------------------|
| LTPGDSSSGWTA | <i>Transmembrane protein KIAA1109</i> | 100,0 |
| QTQTNSPRRARSV | <i>Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein</i> | 100,0 |
| IYKTPPIKDF | <i>BCL-6 corepressor</i> | 100,0 |

DISCUSIÓN

Los mecanismos de tolerancia a lo propio y de control de las respuestas autoinmunes son numerosos, y funcionan desde la conformación del repertorio inmunitario hasta la ejecución de las respuestas frente a los antígenos de cualquier naturaleza. Influyen, también, factores de naturaleza genética, sobre todo el complejo principal de histocompatibilidad, y otros de origen ambiental, entre los que se cuentan las infecciones.⁽⁴⁾

Muchos son los virus que se han asociado a enfermedades autoinmunes, como influenza, herpes simplex, Epstein-Barr, herpesvirus humano 6, varicela-zóster, citomegalovirus, enterovirus, Cocksackie, virus del Nilo Occidental, hepatitis (A, B y C), parvovirus B19, sarampión, parotiditis, rubéola, zika, vih y HTLV-1. Ellos han sido relacionados con cuadros tan diversos como queratitis, uveitis, diabetes mellitus, miocarditis, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, colangitis biliar primaria, polimiositis, esclerodermia, púrpura de Schonlein-Henoch, encefalomiелitis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia, enfermedad celiaca, tiroiditis de Hashimoto y hepatitis autoinmune.⁽⁴⁾

La infección por SARS-CoV-2 no se limita a la invasión y lesión del tracto respiratorio, sino que continuamente dibuja un cuadro complejo y sistémico que, con la mediación y alteración de los componentes de la inmunidad, puede llegar al fallo multiorgánico y la muerte. A ese panorama se adicionan enfermedades de posible etiología autoinmune, aunque no han sido completamente esclarecidos los mecanismos implicados.

Trabajos previos han mostrado la posibilidad de mimetismo molecular por secuencias compartidas entre proteínas humanas y del virus causante de la COVID-19.⁽⁹⁾ En este trabajo se reportan 11 epítopes de la glicoproteína S de SARS-CoV-2 que comparten secuencias con moléculas humanas; algunos de ellos ya han sido descritos por otros autores, mientras otros son presentados por primera vez. El empleo de métodos bioinformáticos con objetivos similares a lo pretendido en este trabajo, ha sido considerado previamente.⁽¹⁰⁾

La gp S, por su importancia en el ciclo vital dada su afinidad por ACE2, receptor en el humano, ha sido estudiada por otros autores: la secuencia LNEVAK, por ejemplo, comparte homología con la proteína AIFM1 (*Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial*), que se expresa en el tallo encefálico, por lo que una respuesta inmune cruzada podría contribuir a la insuficiencia respiratoria.⁽⁶⁾

De los péptidos del SARS-CoV-2 con homologías con proteínas humanas, SPRRARS, TGRLQSL y SSSGWTA comparten secuencia con las moléculas *Hermansky-Pudlak syndrome 1* (HPS1) *protein*, *Neuron navigator 3* (NN3) y *Transmembrane protein KIAA1109* (TMP), respectivamente. Según la base de datos *Gene*, HPS1 participa en la biogénesis de organelos como los melanosomas, los gránulos densos plaquetarios y los lisosomas.⁽¹¹⁾ Por su parte, NN3 podría regular la producción de IL2 por los linfocitos T y participar en la regeneración neuronal,⁽¹²⁾ mientras TMP actúa como regulador de la fagocitosis, si bien participa en el tráfico y reciclaje intracelular de endosomas, así como en la dinámica del citoesqueleto y los cilios; regula el crecimiento y la diferenciación epitelial, tanto normal como tumoral, pero también se ha asociado con enfermedades autoinmunes (celiaquía, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea), así como asma moderada o severa.⁽¹³⁾

Llama la atención que las tres proteínas tengan funciones vinculadas al sistema inmunitario, que podrían afectarse por una posible respuesta cruzada, a partir de la gp S del SARS-CoV-2; por ejemplo, la reducción de los niveles de IL2 podría ser uno de los mecanismos que explique la linfopenia que se ha descrito en los enfermos con COVID-19.⁽¹⁴⁾

Otras proteínas humanas que fueron identificadas con homología de secuencia con epítopes derivados de gp S, y cuyas funciones se relacionan también con las respuestas inmunitarias, incluyeron la peptidasa del péptido señal similar a 3, C3, fosfolipasa A2 y el correpresor de BCL-6.

Signal peptide peptidase like 3 es una proteína intracitoplasmática que está implicada en la vía de señalización de linfocitos T.⁽¹⁵⁾ En el caso del correpresor de BCL-6, su ligando es un represor tipo dedo de zinc (zinc finger, en inglés) que actúa sobre la transcripción y se requieren para la formación de los centros germinales y pueden afectar la apoptosis. En el caso de C3, es un componente central del sistema de complemento, importante mecanismo efector de la inmunidad innata que ha sido implicado en la patogenia de la COVID-19.^(16,17)

La fosfolipasa A2 del grupo 3 es un producto de secreción cuya actividad conduce a la liberación de ácido araquidónico y otros mediadores lipídicos, inhibe la ciliogénesis y está asociada al estrés oxidativo. Las modificaciones de algunas de estas moléculas han sido descritas en la infección por SARS-CoV-2, relacionadas con el proceso inflamatorio, y pueden tener utilidad como factores pronósticos.⁽¹⁸⁾ Curiosamente, anticuerpos dirigidos contra el receptor de la fosfolipasa A2, producidos tras la COVID-19 o en respuesta a la vacunación contra la infección, parecen tener algún papel en el daño glomerular asociado a nefropatía membranosa.⁽¹⁹⁾

Esta diversidad de mecanismos inmunitarios relacionados con las moléculas que comparten secuencias con epítopes virales, llama la atención sobre el potencial del SARS-CoV-2 para alterar la capacidad de generar y sostener respuestas inmunes, con efectos mediados por reacciones cruzadas, que pueden mantenerse en el tiempo, incluso una vez resuelta la infección.

Otras funciones son realizadas por el resto de las proteínas identificadas en el presente estudio. *Peroxisome assembly factor 2*, también conocido como *peroxisomal biogenesis factor 6*, participa en la importación de proteínas al peroxisoma, y sus alteraciones se asocian a trastornos neurológicos y oftalmológicos.⁽²⁰⁾ *Oviduct-specific glycoprotein*, en particular, es un producto de secreción de las células epiteliales no ciliadas y se asocia con los oocitos, los espermatozoides y los blastómeros; por ello, se le ha adjudicado una participación posible en la fertilización y el desarrollo embrionario temprano.

A la molécula *Transmembrane channel-like protein 3* se le predice actividad como canal iónico mecanosensitivo,⁽²¹⁾ mientras que *Coiled-coil domain-containing protein 151* está implicada en la motilidad ciliar.⁽²²⁾ Otros canales iónicos han sido invocados como causa posible de mimetismo en el curso de la COVID-19.⁽²³⁾

Finalmente, dos receptores olfatorios (5H1 y 5H14) también muestran homología de secuencia con péptidos de gp S, potencialmente reconocibles por células T CD4+ y CD8+; debe tenerse en mente que entre los síntomas capitales de la COVID-19 están los trastornos de la olfacción, por lo que cabe preguntarse si una respuesta inmunopatogénica puede ser parte de los mecanismos responsables de tal alteración. Otros receptores con esta función, entre ellos OR7D4, han sido considerados como generadores potenciales de mimetismo.^(23,24) Ello se uniría a otras explicaciones, como el daño al epitelio y al centro olfatorios, la degeneración o apoptosis de las neuronas de esta vía sensitiva, la obstrucción inflamatoria y la deficiencia de zinc.^(25,26)

CONCLUSIONES

La diversidad de estructuras moleculares y de las funciones realizadas por ellas, que podrían afectarse por un potencial mimetismo epitópico, apoyan el carácter sistémico de la COVID-19. Los resultados obtenidos aportan elementos a la posibilidad de que, en la infección por SARS-CoV-2, los fenómenos autoinmunes o mediados por la respuesta inmune al virus, sean parte de los mecanismos patogénicos y den lugar a complicaciones, tanto en la enfermedad aguda como a largo plazo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://COVID19.who.int/>
2. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*, 2022; <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103012>
3. Lin J, Harahsheh AS, Raghuvver G, Jain S, Chouietier NF, Garrido-Garcia LM, et al. Emerging Insights into the Pathophysiology of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Can J Cardiol*. 2023 Jan 7:S0828-282X(23)00004-1.
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Ruba O. Almishal 2 and Hadi M. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Yassine Viruses* 2019, 11(8), 762
5. McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, et al. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*, 2022;12:11388.
6. Lucchese G, Vogelgesang A, Boesl F, Raafat D, Holtfreter S, Bröker BM, et al. Anti-neuronal antibodies against brainstem antigens are associated with COVID-19. *EBioMedicine*. 2022 Sep;83:104211.
7. Serrano-Barrera OR. Predicción de la inmunogenicidad de la proteína del SARS-CoV-2 responsable de la infección COVID-19 en humanos. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2020;45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2270>
8. Oldstone MBA. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *The FASEB Journal*. 1998;12(13):1255-1265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164021/>

9. Lucchese G, Flöel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmunity Reviews*, 2020;19:102556.
10. Moody R, Wilson KL, Boer JC, Holien JK, Flanagan KL, Jaworowski A, et al. Predicted B Cell Epitopes Highlight the Potential for COVID-19 to Drive Self-Reactive Immunity. *Front. Bioinform.* 2021;1:709533.
11. HPS1 biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3257>
12. NAV3 neuron navigator 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/89795>
13. BLTP1 bridge-like lipid transfer protein family member 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84162>
14. Judy RM, Sheedy CJ, Gardner BM. Insights into the Structure and Function of the Pex1/Pex6 AAA-ATPase in Peroxisome Homeostasis. *Cells*, 2022;11(13):2067.
15. SPPL3 signal peptide peptidase like 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/121665>
16. Lim EHT, van Amstel RDE, de Boer VV, van Vught LA, de Bruin S, Brouwer MC, et al. Complement activation in COVID-19 and targeted therapeutic options: A scoping review, *Blood Reviews*, 2023;57:0995.
17. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *The Journal of Immunology*, 2020;205.
18. Žarković N, Łuczaj W, Jarocka-Karpowicz I, Orehovec B, Baršić B, et al. Diversified Effects of COVID-19 as a Consequence of the Differential Metabolism of Phospholipids and Lipid Peroxidation Evaluated in the Plasma of Survivors and Deceased Patients upon Admission to the Hospital. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(19), 11810 <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11810>
19. Mateus C, Manso RT, Martins ANA, Quadros Branco P. Membranous nephropathy after a recent SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2023 Jan 27;16(1):e252468.
20. OVGP1 oviductal glycoprotein 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5016>
21. TMC3 transmembrane channel like 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/342125>
22. ODAD3 outer dynein arm docking complex subunit 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/115948>
23. Angileri F, Legare S, Gammazza AM, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmunity Reviews*, 2020 Aug;19(8):102591.
24. Khavinson V, Terekhov A, Kormilets D, Maryanovich A. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. *Sci Rep* 11, 17199 (2021).
25. Ahmad S, Sohail A, Chishti MAS, Rehman MAU, Farooq H. How common are taste and smell abnormalities in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2022;17(2):174e185.
26. Ahmed AK, Sayad R, Mahmoud IA, EL-Monem AMA, Badry SH, Ibrahim IH, et al. “Anosmia” the mysterious collateral damage of COVID-19. *Journal of NeuroVirology*, 2022; <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01060-9>.