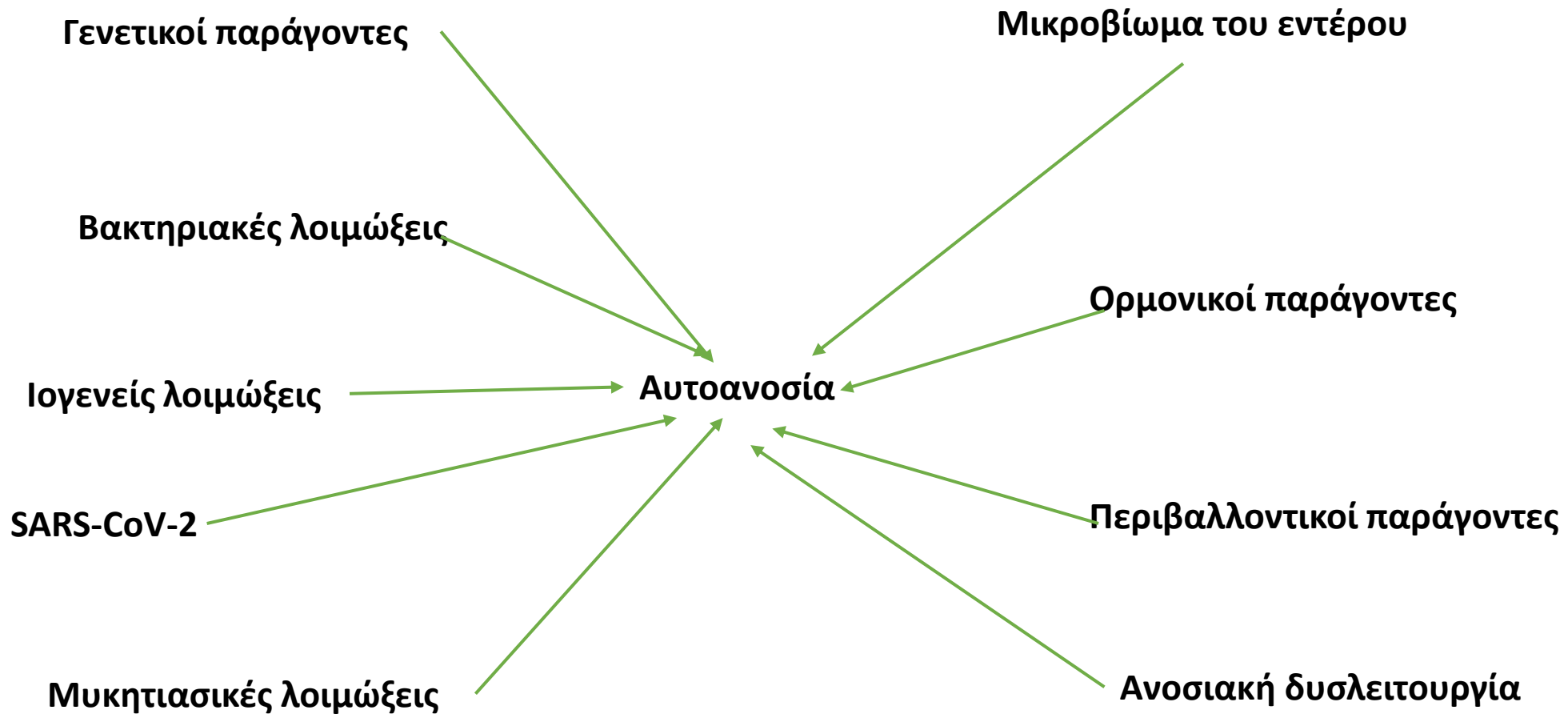


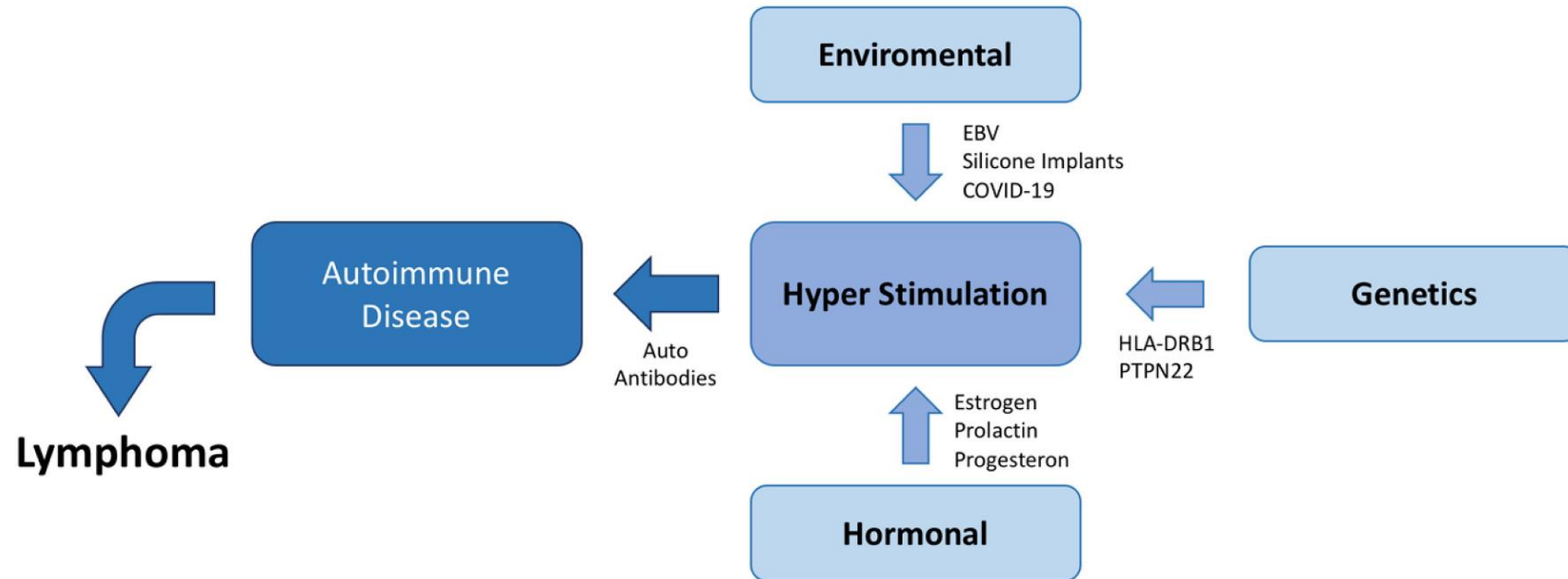
COVID-19 και αυτοανοσία

Δρ. Αθανασίου Παναγιώτης
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Συντονιστής Διευθυντής
Ρευματολογικής Κλινικής
ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

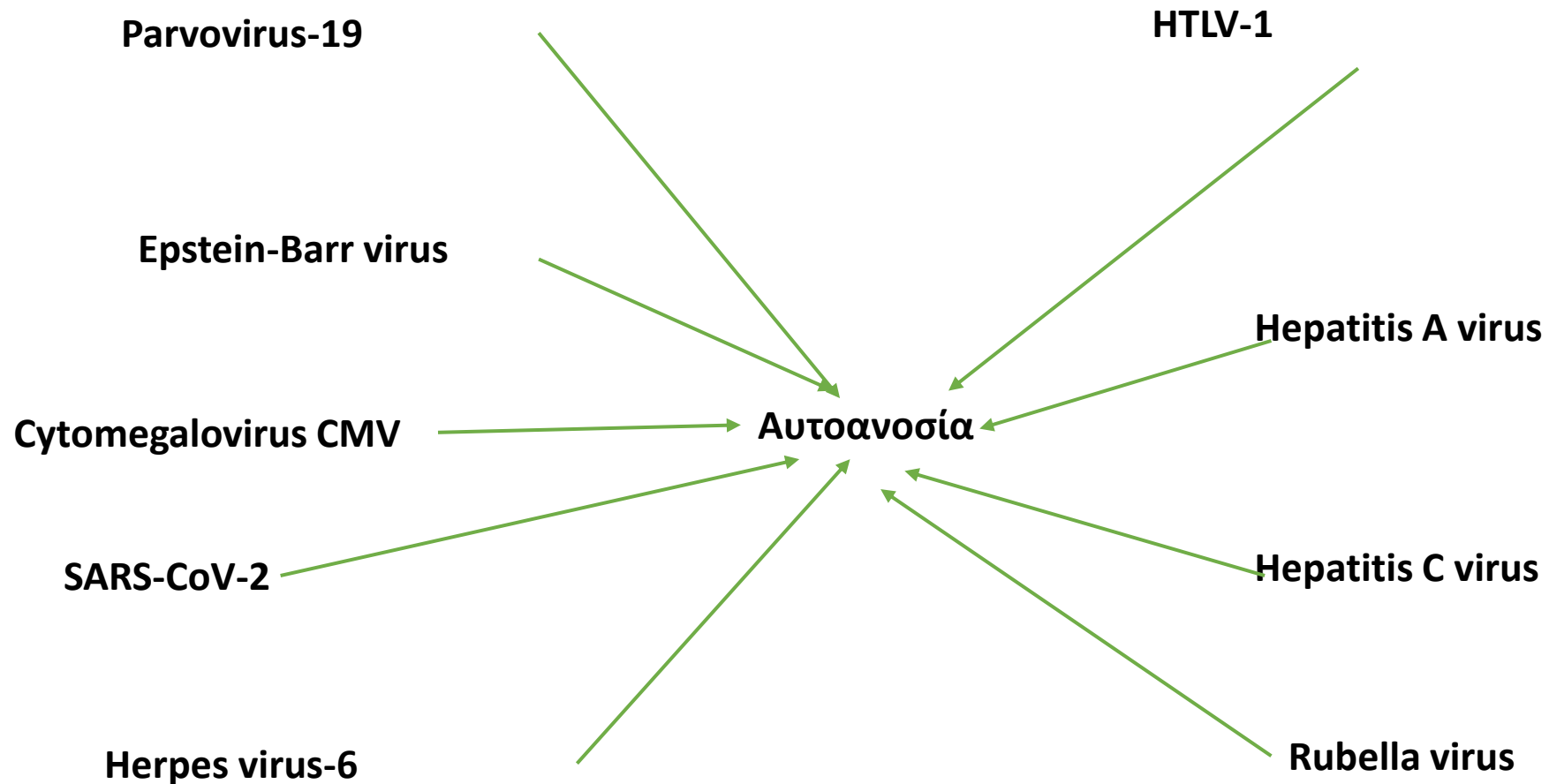
ΕΠΕΝΜΥ Βόλος 6-2023

The mosaic of autoimmunity



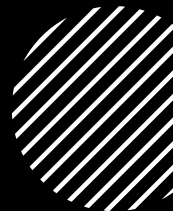


Ιοί που συμμετέχουν στην πρόκληση αυτοανοσίας





Corona viruses



Οι κορονοιοί αποτελούν ομάδα ιών που προσβάλλουν τους ανθρώπους κυρίως ως ζωοανθρωπονόσοι

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών εμφανίστηκε

Ο ιός του severe acute respiratory syndrome (SARS) το 2003

Ο Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) το 2012

Ο SARS-CoV-2 ή COVID-19 τον Δεκέμβριο του 2019 στο Wuhan στην Κίνα

Zhong et al, Lancet 2003

SARS-CoV-2 και αυτοανοσία

- Ο SARS-CoV-2 μπορεί να επάγει αυτοάνοσους και αυτοφλεγμονώδεις μηχανισμούς σε γενετικά ευπαθή άτομα
- Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να οδηγούν στην εμφάνιση βαριάς πνευμονίας

*Caso et al, Autoimmunity Reviews
2020*



Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?

Dear Editor,

We have read with interest the recent article by Favalli et al. published in *Autoimmunity Reviews* [1]. We agree with the Authors that Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pandemic is unquestionably conditioning therapeutic strategies of autoimmune disorders, such as rheumatoid arthritis (RA). Indeed, RA patients show increased infectious risk because of impairment of immune system and immunosuppressive related-therapy. The Authors also suggest that the increasing knowledge about the pathophysiology of Sars-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection is leading to consider cs-, b- and tsDMARDs as potential therapeutic strategies for COVID-19 [1].

This point is of valuable interest for Rheumatologist and Immunologists cause among the most important mechanisms underlying COVID-19, it has been reported cytokine release storm leading to interstitial pulmonary inflammation, extensive lung damage and acute respiratory distress syndrome [2,3].

In particular, in a recent study by Qin C, et al. in which among 452

leading to their dysregulation and overproduction with overresponse of innate and adaptive mechanisms [6,7]. Remarkably, in SJA patients, the pulmonary involvement triggers a hyper-inflammatory reaction and occurrence of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH), since the up-regulation of IFN-signature, IL-1 β and IL-6 may be observed [5,8].

Of note, Mehta et al. suggested that COVID-19 severity is associated with a cytokine storm syndrome resembling sHLH [9]. Also for sHLH, it is hypothesized that environmental factors may trigger or exacerbate an aberrant innate and acquired immune response, with massive synthesis of cytokines in genetically susceptible subjects [10].

Not surprisingly, as well as in course of infectious diseases, sHLH has been described in patients with autoimmune and autoinflammatory syndromes, following a triggering stimulus [10].

As highlighted by Favalli et al., at present, different antirheumatic strategies are currently included in the treatment protocol for the management of COVID-19 infection. In particular, anti-cytokine therapy, by the use of the IL-6 humanized monoclonal antibody, toci-

SARS-CoV-2 και αυτοανοσία

Citation: Clin Transl Sci (2020) 13, 1077–1086; doi:10.1111/cts.12805

ARTICLE

Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19

Yaqing Zhou¹, Tao Han^{2*}, Jiaxin Chen¹, Can Hou¹, Lei Hua¹, Shu He¹, Yi Guo¹, Sheng Zhang¹, Yanjun Wang¹, Jinxia Yuan¹, Chenhui Zhao¹, Jing Zhang¹, Qiaowei Jia¹, Xiangrong Zuo², Jinhai Li², Liansheng Wang¹, Quan Cao^{2**} and Enzhi Jia^{1**}

In this study we report on the clinical and autoimmune characteristics of severe and critical novel coronavirus pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The clinical, autoimmune, and laboratory characteristics of 21 patients who had laboratory-confirmed severe and critical cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from the intensive care unit of the Huangshi Central Hospital, Hubei Province, China, were investigated. A total of 21 patients (13 men and 8 women), including 8 (38.1%) severe cases and 13 (61.9%) critical cases, were enrolled. Cough (90.5%) and fever (81.0%) were the dominant symptoms, and most patients (76.2%) had at least one coexisting disorder on admission. The most common characteristics on chest computed tomography were ground-glass opacity (100%) and bilateral patchy shadowing (76.2%). The most common findings on laboratory measurement were lymphocytopenia (85.7%) and elevated levels of C-reactive protein (94.7%) and interleukin-6 (89.5%). The prevalence of anti-52 kDa SSA/Ro antibody, anti-60 kDa SSA/Ro antibody, and antinuclear antibody was 20%, 25%, and 50%, respectively. We also retrospectively analyzed the clinical and laboratory data from 21 severe and critical cases of COVID-19. Autoimmune phenomena exist in COVID-19 subjects, and the present results provide the rationale for a strategy of preventing immune dysfunction and optimal immunosuppressive therapy.

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

✓ Viral effects and immune-mediated mechanisms are the two pathogeneses of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) infection, and autoimmune responses have been found in SARS-CoV infection and SARS-CoV antigen can cross-react with autoantibodies in autoimmune diseases. In consideration of the high genetic similarity between SARS-CoV-2 and SARS-CoV, it is necessary to explore the immune-mediated mechanism of SARS-CoV-2 and to seek ways to prevent its spread.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

✓ In this study we present the clinical and autoimmune characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

✓ In these cases, the prevalence of autoimmune markers, including anti-52 kDa SSA/Ro antibody, anti-60 kDa SSA/Ro antibody, and antinuclear antibody was 20%, 25%, and 50%, respectively, and we also found that autoimmune phenomena were present in COVID-19 subjects.

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

✓ The results provide the rationale for a strategy of prevention of dysfunction of immune and optimal immunosuppressive therapy for COVID-19 in the future.

- Σε μελέτη που έγινε στην Κίνα σε 21 ασθενείς με βαριά πνευμονία διαπιστώθηκε η εμφάνιση αυτοανώσων φαινομένων, όπως antiSSA-Ro και ANA αντισωμάτων

Zhou et al, Clin Transl Sci 2020

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα σε λοίμωξη από SARS- CoV-2

- Έχει αναφερθεί η εμφάνιση αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας σε ασθενή με λοίμωξη από COVID-19

Lippi et al, Clin Chimica Acta 2020

Guillain-Barre syndrome σχετιζόμενο με COVID-19 λοίμωξη

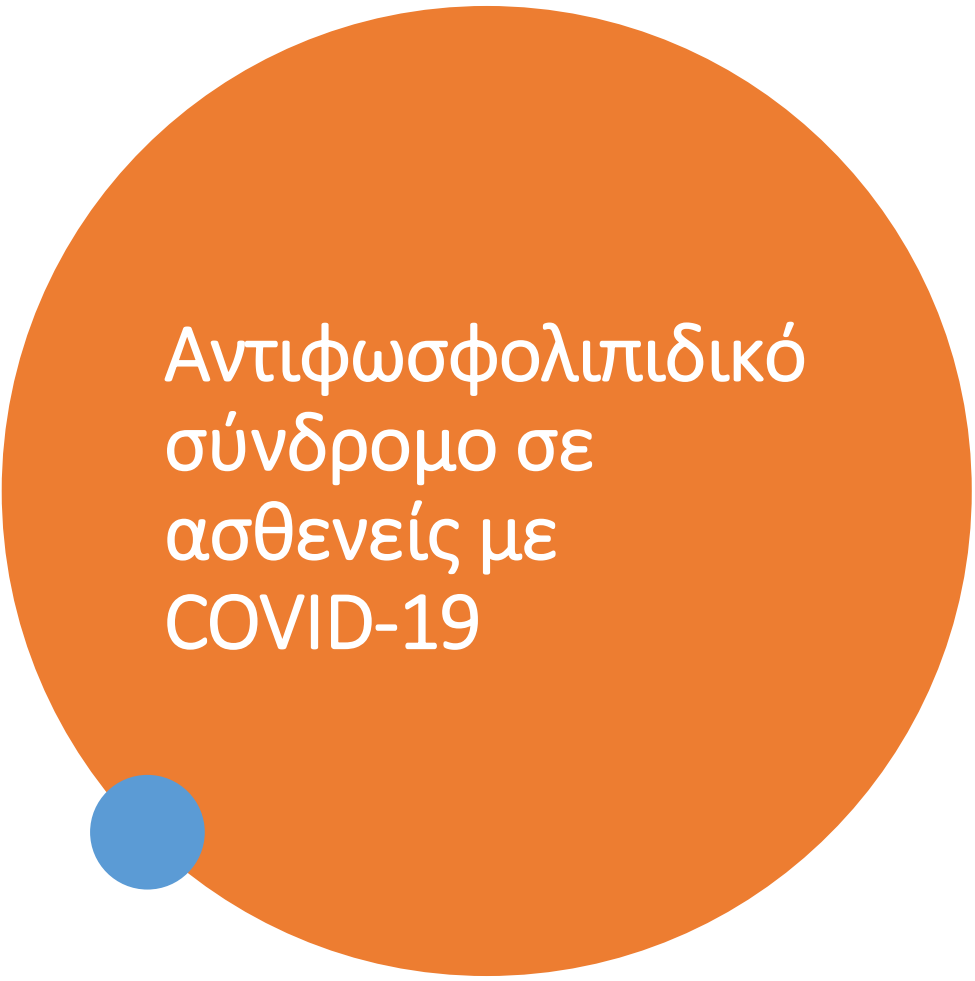
Εχει αναφερθεί η εμφάνιση Guillain-Barre συνδρόμου σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη

Toscano et al, NEJM 2020


Miller-Fisher syndrome μετά λοίμωξη από COVID-19

- Το σύνδρομο Miller-Fisher είναι μορφή άτυπου Guillain-Barre συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από αταξία, ελάττωση τενόντιων αντανακλαστικών και οφθαλμοπληγία

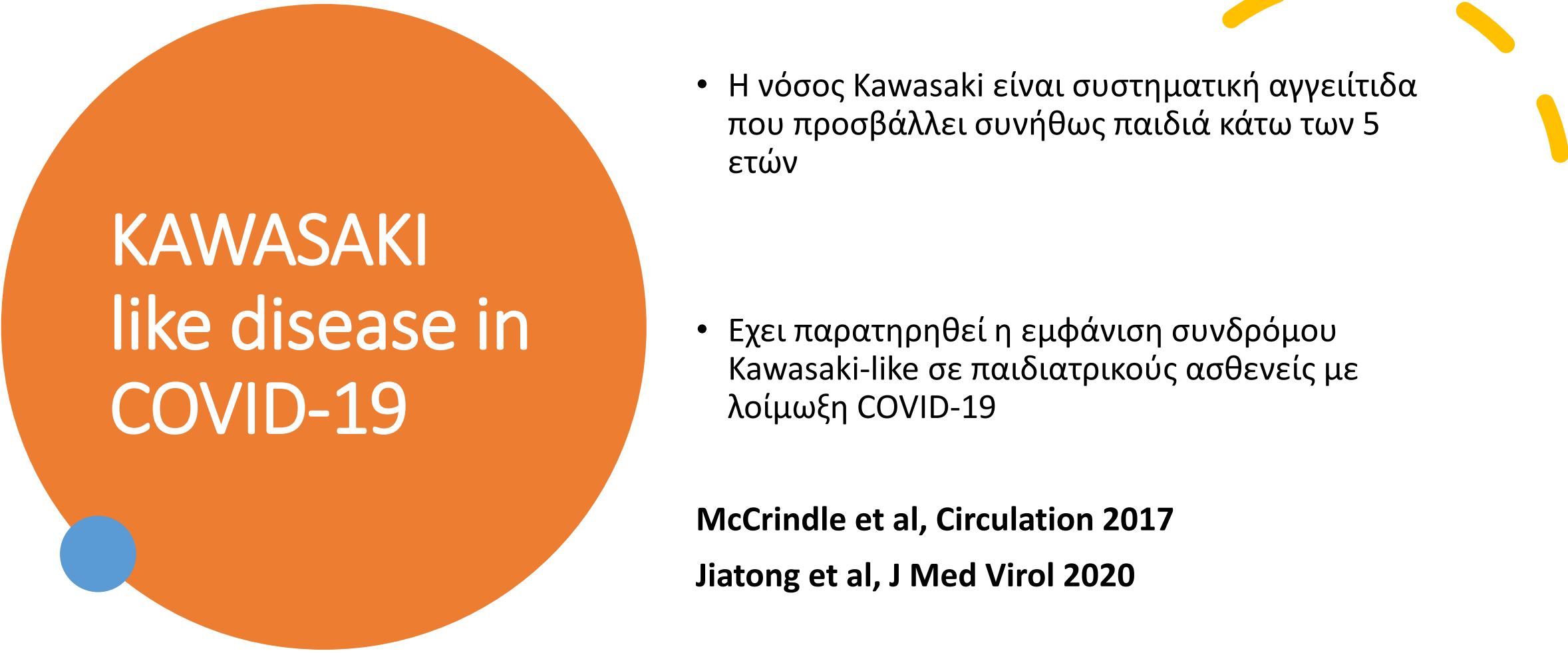
Gutierrez-Ortiz et al, Neurology 2020



Αντιφωσφολιπιδικό
σύνδρομο σε
ασθενείς με
COVID-19

- 
- Έχει εμφανισθεί εικόνα δίκην αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2

Zhang et al, NEJM 2020



KAWASAKI like disease in COVID-19

- Η νόσος Kawasaki είναι συστηματική αγγειίτιδα που προσβάλλει συνήθως παιδιά κάτω των 5 ετών
- Έχει παρατηρηθεί η εμφάνιση συνδρόμου Kawasaki-like σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη COVID-19

McCrindle et al, Circulation 2017

Jiatong et al, J Med Virol 2020

ΚΑΥΑΣΑΚΙ-like
disease σε
παιδιατρικούς
ασθενείς με
λοίμωξη από
τον ιό SARS-
CoV-2

- Χαρακτηρίζεται από cytokine storm
- Καλείται επίσης hyperinflammatory syndrome – υπερφλεγμονώδες σύνδρομο
- Οφείλεται σε
 - Δημιουργία αυτοαντισωμάτων μέσω μοριακής μίμησης
 - Αγγειακή βλάβη λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων
 - Αντισωματοεξαρτώμενη διέγερση από IgG ανοσοσυμπλέγματα που επάγουν την ιογενή λοίμωξη σε κύτταρα που φέρουν τον υποδοχέα Fc

Kawasaki like disease in pediatric patients with COVID- 19 infection

Χαρακτηριστικά ασθενών

Σχετικά μεγάλη παιδική ηλικία 6-9 ετών

Φλεγμονώδεις δείκτες αυξημένοι

Μυοκαρδίτιδα

Ανευρύσματα στεφανιαίων

Λοίμωξη από
SARS-CoV-2
σε ασθενείς
με
αυτοάνοσα
ρευματικά
νοσήματα

- Έχει παρατηρηθεί προσβολή των ασθενών με ΣΕΛ από COVID-19
- Σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα η χρήση βιολογικών παραγόντων δεν φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της λοίμωξης

Gianfrancesco et al, Lancet Rheumatol 2020
Haberman et al, NEJM 2020

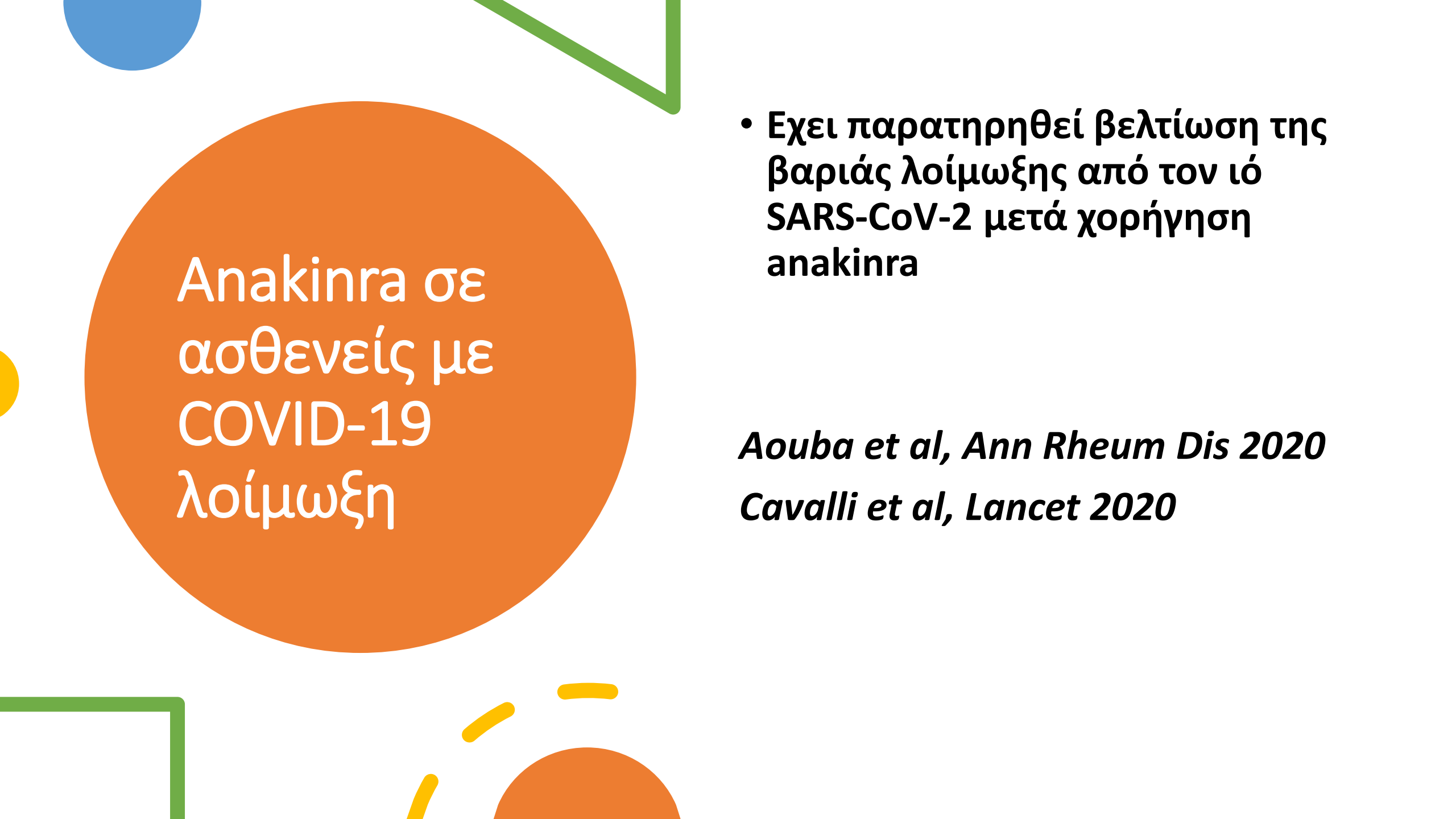


Χρήση
tocilizumab
σε ασθενείς
με βαριά
λοίμωξη από
τον COVID-19

- Παρατηρήθηκε βελτίωση της βαριάς λοίμωξης από τον COVID-19 μετά χορήγηση tocilizumab

Xu et al, PNAS 2020





Ανακινρα σε
ασθενείς με
COVID-19
λοίμωξη

- Έχει παρατηρηθεί βελτίωση της βαριάς λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 μετά χορήγηση ανακινρα

Aouba et al, Ann Rheum Dis 2020

Cavalli et al, Lancet 2020



Covid-19 και αυτοανοσία

- Στην παθογένεια της εμφάνισης αυτοανοσίας σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη φαίνεται ότι συμμετέχουν μηχανισμοί μοριακής μίμησης

Παρατηρείται
ομολογία
ακολουθιών
αμινοξέων του
COVID-19 με
λειτουργικό
πολυμορφισμό
που σχετίζεται
με τη νόσο
Kawasaki



NIH Public Access

Author Manuscript

Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2010 May 26.

Published in final edited form as:

Nat Genet. 2008 January ; 40(1): 35–42. doi:10.1038/ng.2007.59.

***ITPKC* functional polymorphism associated with Kawasaki
disease susceptibility and formation of coronary artery
aneurysms**

Yoshihiro Onouchi¹, Tomohiko Gunji^{1,2}, Jane C Burns³, Chisato Shimizu³, Jane W Newburger⁴, Mayumi Yashiro⁵, Yoshikazu Nakamura⁵, Hiroshi Yanagawa⁶, Keiko Wakui⁷, Yoshimitsu Fukushima⁷, Fumio Kishi⁸, Kunihiro Hamamoto⁹, Masaru Terai¹⁰, Yoshitake Sato¹¹, Kazunobu Ouchi¹², Tsutomu Saji¹³, Akiyoshi Nariai¹⁴, Yoichi Kaburagi^{14,26}, Tetsushi Yoshikawa¹⁵, Kyoko Suzuki¹⁶, Takeo Tanaka¹⁷, Toshiro Nagai¹⁸, Hideo Cho¹⁹, Akihiro Fujino²⁰, Akihiro Sekine²¹, Reiichiro Nakamichi²², Tatsuhiko Tsunoda²², Tomisaku Kawasaki²³, Yusuke Nakamura^{24,25}, and Akira Hata¹

¹Laboratory for Gastrointestinal Diseases, SNP Research Center, RIKEN, Yokohama, Kanagawa, 230-0045, Japan

²Department of Hard Tissue Engineering, Graduate School Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8549, Japan

³Department of Pediatrics, University of California San Diego, School of Medicine, La Jolla, California and Rady Children's Hospital San Diego, California 92093, USA

⁴Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA

⁵Department of Public Health, Jichi Medical School, Minamikawachi, Tochigi 329-0498, Japan

⁶Saitama Prefectural University, Koshigaya, Saitama 343-8540, Japan

⁷Department of Preventive Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

⁸Department of Molecular Genetics, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama 701-0192

NIH-PA Author Manuscript

NIH-PA Author Manuscript

Ανοσοιστοχημική
μελέτη ιστών
θανόντων από τον
ιό COVID-19

Σε ανοσοιστοχημική μελέτη ιστών ασθενών θανόντων από βαριά νόσο από τον ιό COVID-19 παρατηρήθηκε

Διάχυτη διήθηση πνευμόνων, νεφρών, ήπατος, επινεφριδίων και εντέρου από

CD3 T λεμφοκύτταρα

CD8 T λεμφοκύτταρα

Zinserling et al, Jurnal Infectologii 2020

SARS-CoV-2 and tissue invasion

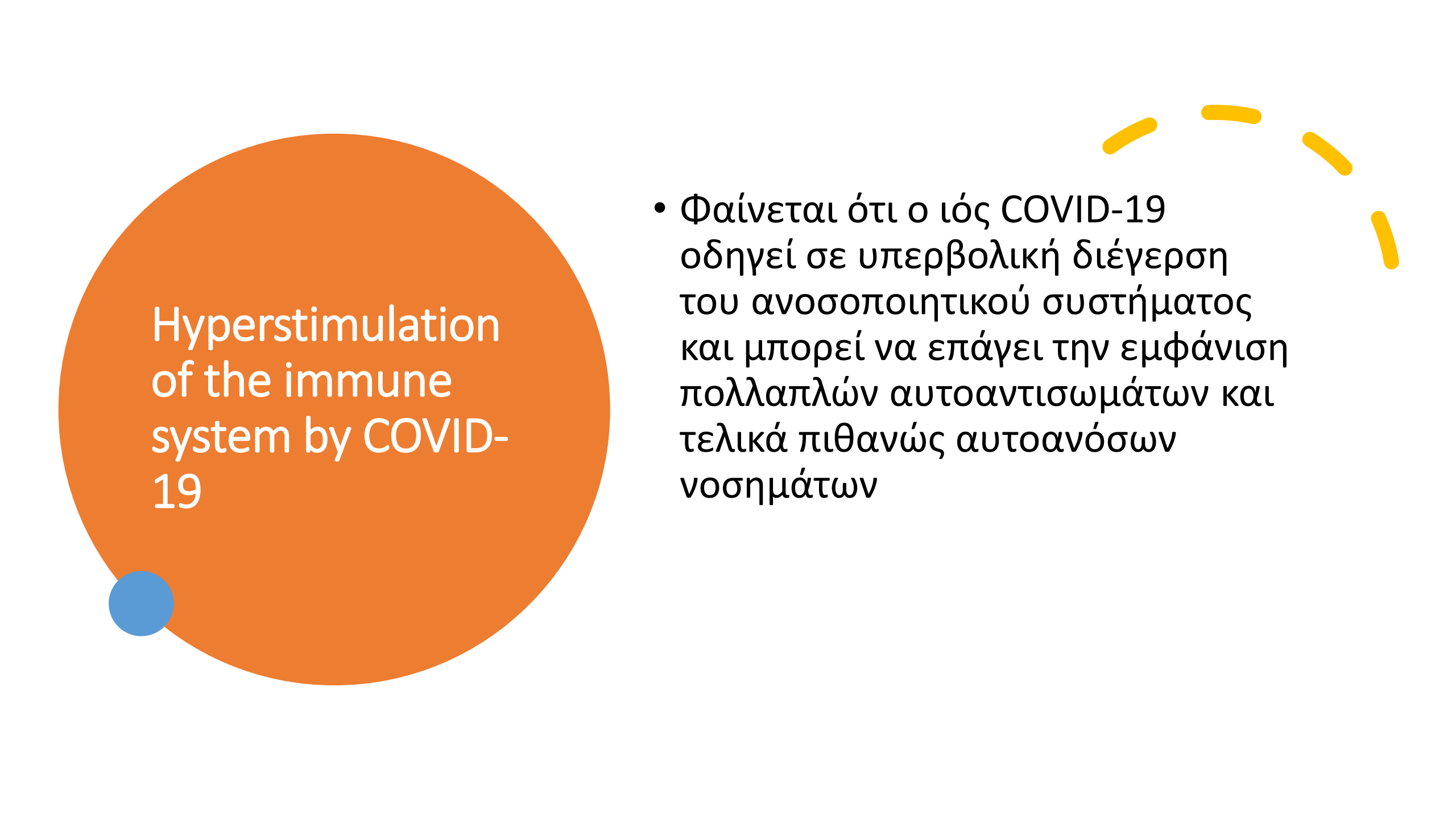
Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τα ένζυμα

ACE2

transmembrane serine protease-2 (TMPRSS2)

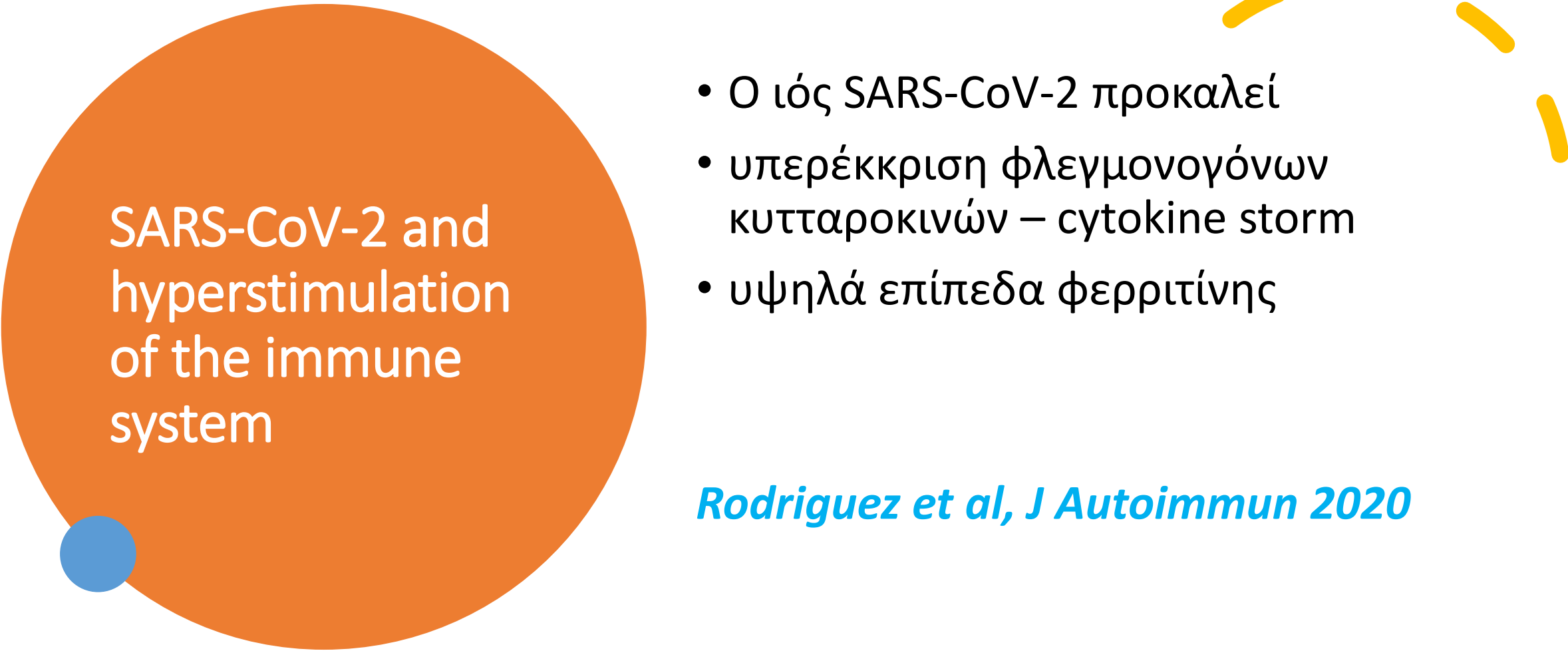
ως υποδοχείς

Η δέσμευση του ACE2 οδηγεί σε υπερέκφραση της αγγειοτενσίνης II που επάγει φλεγμονή, αγγειοσύσπαση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τελικά πνευμονική ίνωση



Hyperstimulation of the immune system by COVID- 19

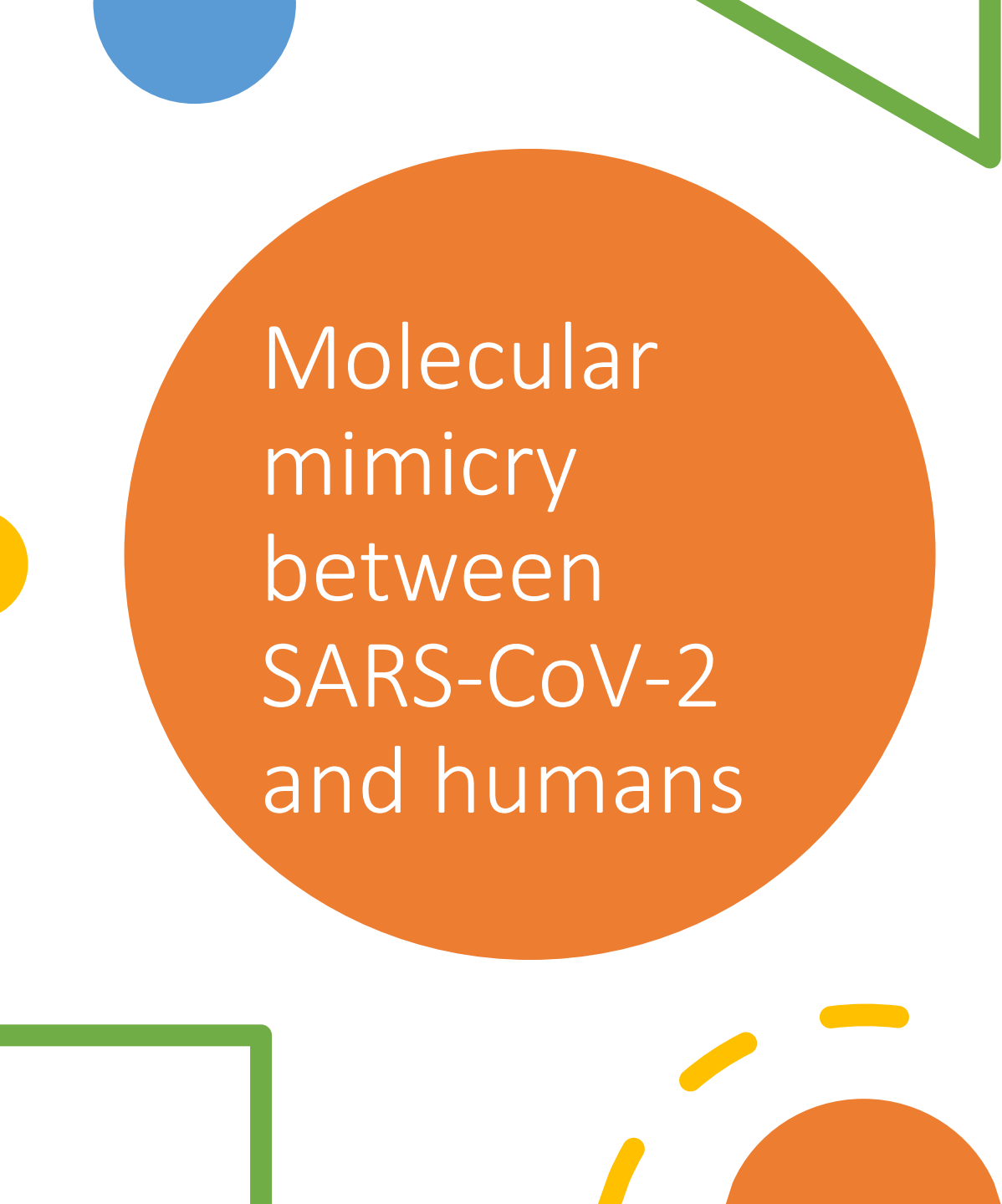
- Φαίνεται ότι ο ιός COVID-19 οδηγεί σε υπερβολική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να επάγει την εμφάνιση πολλαπλών αυτοαντισωμάτων και τελικά πιθανώς αυτοανόσων νοσημάτων



SARS-CoV-2 and hyperstimulation of the immune system

- Ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί
- υπερέκκριση φλεγμονογόνων κυτταροκινών – cytokine storm
- υψηλά επίπεδα φερριτίνης

Rodriguez et al, J Autoimmun 2020



Molecular
mimicry
between
SARS-CoV-2
and humans

- Παρατηρείται ομολογία ακολουθιών αμινοξέων μεταξύ του SARS-CoV-2 και πρωτεϊνών του ανθρώπου

Kanduc and Shoenfeld, Immunol Res 2020





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins

ARTICLE INFO

Keywords

Severe acute respiratory syndrome coronavirus

2

Molecular mimicry

Autoimmunity

To the Editor,

COVID-19 resemble immune dysregulation conditions, with hyper-activated immune system and cytokine storm [1,2]. In relation, molecular mimicry is drawing attention among possible mechanisms of autoimmune phenomena in COVID-19 [3–10]. Kanduc and Shoenfeld [11–16] searched related potential adverse events and peptide sharing between proteins of human and such pathogens, including SARS-CoV-2 [12–14]. In line with those studies, here it is aimed to draw attention to

deregulation is connected to pathological conditions like cancer, bacterial infection, fibrosis, neurodegenerative diseases, muscular dystrophy, and rheumatoid arthritis [21]. Besides, elevated plasmin(ogen) was suggested to be a risk factor for COVID-19 susceptibility [22]. Plasminogen receptor KT is a membrane protein, expression of which increases on the surface upon inflammatory stimuli, like in case of several other plasminogen receptors [21]. Its contribution to the inflammatory diseases, together with the cell-surface associated plasmin activity, is yet to be elucidated, particularly in conditions where macrophages play a

Μοριακή
μίμηση μεταξύ
πρωτεϊνών του
ανθρώπου και
του SARS-CoV-
2

- Έχει παρατηρηθεί μοριακή μίμηση μεταξύ αλληλουχιών αμινοξέων του SARS-CoV-2 και πρωτεϊνών του ανθρώπου
- Adiguzel Y, Shoenfeld Y et al, 2022



Σε ασθενείς με μόλυνση από τον COVID-19 παράγονται αντισώματα

Σε ασθενείς με COVID-19 σχηματίζονται αυτοαντισώματα

Παράγονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση θρόμβωσης σε ασθενείς με λοίμωξη από τον COVID-19

Zuo et al, 2020

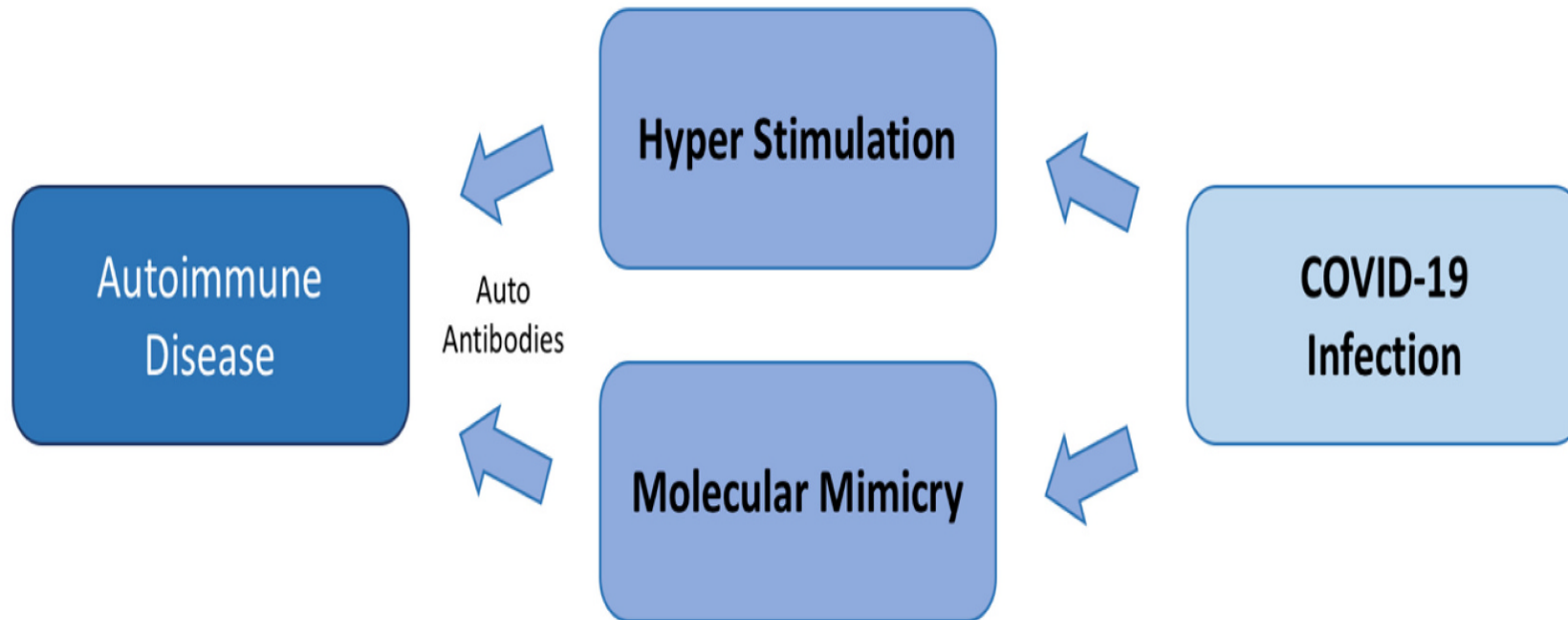
Autoimmune diseases in COVID-19-infected patients

- Guillain-Barre syndrome
- Miller Fisher syndrome
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Νόσος Graves
- Ατυπη θυρεοειδίτιδα
- Νόσος Kawasaki
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Η ανοσμία στον COVID-19 μπορεί να σχετίζεται με αυτοάνοσους μηχανισμούς

- Ανοσμία σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να επάγεται με αυτοανόσους μηχανισμούς

Perricone et al, 2013





Συμπεράσματα

- Η λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση αυτοανοσίας
- Στην εμφάνιση αυτοανοσίας μπορεί να συμβάλλουν μηχανισμοί υπερβολικής διέγερσης του ανοσοποιητικού, μοριακής μίμησης, εμφάνιση neutrophil extracellular traps και παραγωγής αυτοαντισωμάτων

- 
- Σας ευχαριστώ θερμά για το χρόνο και την προσοχή σας
- 