

HLA-B*15:01 Alleline Sahip Bireylerde SARS-CoV-2'nin Nsp11 Proteini ile Moleküler Taklidi

Molecular Mimicry with Nsp11 Protein of SARS-CoV-2 in Individuals with HLA-B*15:01 Allele

Yekbun Adıgüzel[©]

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite as: Adıgüzel Y. HLA-B*15: 01 alleleline sahip bireylerde SARS-CoV-2'nin Nsp11 proteini ile moleküler taklidi, Turk J Immunol 2021;9(2):95-104.

Received: 26.04.2021 Accepted: 19.07.2021 Publication date: 30.08.2021

Corresponding Author: Yekbun Adıgüzel, Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Kartaltepe Mah. İncirli Cad. No.11, Bakırköy 34147 İstanbul - Türkiye
yekbun.adiguzel@outlook.com

Öz

Amaç: Çalışmamızda SARS-CoV-2'nin 13 amino asit uzunluğundaki yapısal olmayan protein 11 (Nsp11) proteininin belirli HLA serotiplerine sahip bireylerde otoimmün üzerinden reaksiyon oluşturma riski taşıyabilecek peptitlerinin varlığının araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, Nsp11 kaynaklı peptitlerin 12 insan lökosit antijeni (HLA) alleleline bağlanma afiniteleri NetMHCcons ve NetCTLpan ile tahmin edildi. Kuvvetli bağlanan ya da epitop olarak tahmin edilen peptitler blastp ile insan proteomunda araştırıldı. Örtüşme bulunan peptidi içeren dizinin Nsp11 peptidi ile aynı HLA alleleline kuvvetli bağlanması olup olmadığına aynı şekilde bakıldı.

Bulgular: Nsp11 kaynaklı peptitlerin birinin HLA-B*15: 01 alleleline kuvvetli bağlandığı ve diğerinin HLA-A*01:01 alleleline bağlanan sitotoksik T lenfosit (CTL) epitopu olduğu tahmin edildi. Peptitlerin blastp arama sonuçlarında immünoglobulin ağır zincir birleşme bölgesi (MOP92462.1) ile örtüşme sonucu üst bölgede gözlemlendi. Örtüşen peptidi içeren diziyeye ait bir peptidin HLA-B*15:01 alleleline bağlanan CTL epitopu olduğu tahmin edildi.

Sonuç: Sonuçlar, HLA-B*15:01 alleleline sahip bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu otoimmün reaksiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, moleküler taklit, otoimmünite, insan lökosit antijeni

Abstract

Objective: In our study, it was aimed to investigate the presence of peptides of the 13 amino acids-long non-structural protein 11 (Nsp11) of SARS-CoV-2 that may be associated with the higher risk of autoimmune reactions in individuals with certain HLA serotypes.

Materials and Methods: For this purpose, the binding affinities of Nsp11-derived peptides to 12 major histocompatibility complex (MHC) supertype representative human leukocyte antigen (HLA) alleles were predicted by NetMHCcons and NetCTLpan. Strongly binding or predicted epitope peptides were sought in human proteome by blastp. Whether the sequence containing the overlapping peptide had a strong binding affinity to the same HLA allele as the Nsp11 peptide was also checked.

Results: One of the Nsp11-derived peptides was predicted to be strongly bound to the HLA-B*15:01 allele and the other to be the cytotoxic T lymphocyte (CTL) epitope that binds to the HLA-A*01:01 allele. Alignment result with immunoglobulin heavy chain junction region (MOP92462.1) appeared on top within the blastp search results for peptides. A peptide of the sequence containing the overlapping peptide was predicted to be the CTL epitope that binds to the HLA-B*15:01 allele.

Conclusion: The results indicate that individuals with the HLA-B*15:01 allele may have a risk of autoimmune reactions from SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, molecular mimicry, autoimmunity, human leukocyte antigen

Giriş

Bir yılı aşkın süredir devam eden COVID-19 salgınının bu görece kısa süre zarfında yarattığı tüm maddi ve manevi yıkımlarla orantılı olarak bilimsel çalışmalar da bu alanda yoğunlaşmıştır. Yine de hastalığın bireyler arası çok

farklı seyredabilen patolojisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Patojen proteinleri ile insan proteinleri arasındaki benzerlikler, risk taşıyan bireylerde enfeksiyon durumunda moleküler taklit mekanizması ile otoimmün reaksiyon riski oluşturabilmektedir.^[1-6] Çapraz reaksiyondan kaynaklanan olası riskin önkoşulu olduğunun gösterildiği çalışmalardaki^[7]

ORCID: Y. Adıgüzel 0000-0003-0465-2252



© Copyright Turkish Journal of Immunology. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons 4.0 International (CC BY)

gibi benzerliklerin SARS-CoV-2 ve insan proteinleri arasında da incelenmesi olasıdır. SARS-CoV-2 ile yapılan ilgili çalışmalarda, virüsün spike glikoproteinini ile insan surfaktan proteini ve ilgili proteinleri arasında homolog diziler bulunmuştur.^[8] Hastalıklı bireylerdeki akciğer ve hava yollarının patofizyolojisinin bu benzerliklerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^[8] İnsan dışı primatlarla SARS-CoV-2 dâhil olmak üzere patojenler arasındaki heptapeptit paylaşımının insanlarda olduğu kadar yüksek olmaması nedeni ile tüm SARS-CoV-2 antijenlerine dayanan aşılardan bu olası risklerinin insan dışı primatlar üzerindeki aşı testleri ile ortaya çıkması olasılığının daha az olduğu belirtilmiştir.^[9] Çalışmalar sonucunda, SARS-CoV-2 spike glikoproteinini bazlı aşılarda test etmek için “yaşlı farelerin” uygun olabileceği sonucuna varmışlardır.^[10] Moleküler taklit konusunda başka çalışmalar da mevcuttur: Örneğin, SARS-CoV-2 proteomu ile insan beyin sapı solunum pace-maker proteinleri^[11] ve de insan ısı şoku proteinleri 90 ve 60^[12] arasında; SARS-CoV-2 proteinleri ile insandaki koku reseptörü 7D4, poli ADP-riboz polimeraz aile üyesi 9 ve de solüt taşıyıcı ailesi 12 üye 6 proteinleri arasında peptit ortaklığı bildirilmiştir.^[13] Lyons-Weiler^[14] ise, SARS-CoV-2 proteomunun immünojenik epitoplara ile insan proteomunu karşılaştırmış ve insanda benzer diziler barındıran proteinlerin içerdiği yollar ve belirttikleri dokuları analiz ederek, SARS-CoV-2'nin immünojenik peptitlerinin 1/3'ünden fazlasının, adaptif immün sistem için önemli proteinlerle homolojiye sahip olduğunu bulmuştur. Kanduc^[15] ise, immünojenik SARS-CoV-2 peptitlerine homolog diziyeye sahip insan peptitleri üzerinden otoimmünite ile ilişkilendirilebilecek çeşitli bozukluklara işaret etmiş ve hastaların serumlarının insan peptitlerine karşı oluşmuş otoantikorlar açısından incelenmesini önermiştir.

Peptitler, antijenlerin işlenmesi ile oluşup immün yanıtı uyarmak için T hücrelerine majör doku uygunluk kompleksi (MHC) isimli moleküller tarafından sunulmaktadır.^[16] Örneğin, insan lökosit antijeni- (HLA-)DRB1*04:01 ifadesi olan hastalar, şiddetli romatoid artrit formundan daha sık muzdariptirler ve bununla bağlantılı olarak, HLA-DRB1*04:01, *E. coli* ısı şoku proteini ortak bir pentamer sahiptir.^[6] Bu enterobaktere maruz kaldıklarında HLA-DRB1*04:01'li romatoid artrit hastaları için potansiyel bir risk doğurabilmektedir. Patojen ve insan proteinlerinin peptit benzerliklerinin diğer örnekleri sistemik lupus eritematozus,^[17] sistemik skleroz^[18] ve primer biliyer kolanjitte de^[19] mevcuttur. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda,^[20,21] SARS-CoV-2 ile ilişkili olan SARS'a karşı ise HLA-B*46:01'in^[20] ve HLA-B*07:03'ün^[21] duyarlılığa yol açtığı bulunmuştur^[22]. Nguyen ve ark.^[23] SARS-CoV-2 proteomunun tüm 8-12mer peptitleri ile üzerinde çalıştıkları HLA allellerinin peptit bağlanma aralığı ile temsil seviyelerine bakmış ve ayrıca MHC allel bağlanma afiniteleri yüksek olan korunmuş proteom böl-

gelerinin pozitif veya negatif seçim baskısı altında olduklarını belirtmişlerdir. Warren ve Birol^[24], Çin'den 5 COVID-19 hastasının bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinin transkriptom dizileme verilerinden HLA sınıf I ve II allellerinin tahminini gerçekleştirilmiş ve 4 örnekte, HLA sınıf I alleli A*24:02 ile HLA sınıf II allelleri DPA1*02:02 ve DPB1*05:01'i tanımlanmıştır. Yazarlar belirttikleri allelleri ilgili popülasyonda o allellerin sıklığıyla da karşılaştırmışlardır^[25]. Saptanan allellerden HLA-A*24:02'nindiyabetle^[26-29], DPA1*02:02 ve DPB1*05:01'in ise Graves'^[30] ve narkolepsi^[31] ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^[24] DPB1*05:01'in Asyalılarda kronik hepatit B^[31,32] ile ilişkili olduğu da söylenmiştir.^[24] Bizim önceki çalışmamızda da^[33-37] HLA-A*24:02 ön plana çıkmıştır.

Başta da belirtildiği gibi COVID-19'un patolojisi hakkında bilinenler sınırlı ve bilinen kadarı ile bağışıklık ile ilişkisi de karmaşık, çok yönlüdür.^[38-43] Hastalığı çok ağır geçiren COVID-19'lu hastaların otoimmün durumlarda tanımlandığı gibi ekstrasfoliküler B hücresi aktivasyonunun ayırıcı özelliklerini gösterdikleri belirtilmiştir.^[44] SARS-CoV-2'nin moleküler taklit yoluyla stres kaynaklı otoimmüniteyi tetiklediği hipotezi öne sürülmüştür.^[45] COVID-19'daki otoenflamatuvar ve otoimmün koşullar gözden geçirildiğinde moleküler taklit, 'bystander' aktivasyonu gibi mekanizmalarla bağlantılı olabilecekleri belirtilmiştir.^[46] SARS-CoV-2 spike protein antikoru^[47] ile güçlü immün çapraz reaksiyonlar, duyarlı kişilerde moleküler taklit yoluyla otoimmünite riskine işaret etmektedir.^[46] Lucchese^[48] ise, COVID-19 hastalarının beyin omurilik sıvıları üzerindeki çalışma sonuçlarının otoimmünitenin göstergesi olduğu sonucunu yayınlamıştır. Çalışmamız, söz edilen çalışmalarla ilgili ve de paralel olarak, SARS-CoV-2'nin proteomunda bulunan 13 amino asit (aa) uzunluğundaki yapısal olmayan protein 11 (Nsp11) ile moleküler taklit üzerinden yatkın bireylerde gelişebilecek otoimmün reaksiyon riskine dairdir.

Gereç ve Yöntem

SARS-CoV-2 proteomunda bulunan, tek aa kodu ile SADAQSFLNGFAV dizisine sahip Nsp11 (YP_009725312.1) ve NetMHCcons 1.1^[49] kullanılarak 12 adet MHC süper tip temsilcisi HLA allelinin bağlanma afinitelerinin tahminleri yapılmıştır. On iki MHC süper tip temsilcisi listesi şu şekildedir: HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-A*26:01, HLA-B*07:02, HLA-B*08:01, HLA-B*27:05, HLA-B*39:01, HLA-B*40:01, HLA-B*58:01, HLA-B*15:01. NetMHCcons 1.1^[49], NetMHC 4.0^[50,51], NetMHCpan 4.1^[52] ve PickPocket 1.1^[53], entegre eden bir araçtır. Tahminler sırasında varsayılan parametreler kullanıldı. Varsayılan durumda, güçlü bağlayıcı yüzde sıralaması için eşik 0,5 ve zayıf bağlayıcılar için 2'dir. Yüzde sıralaması,

İlgili web sitesinde (<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php>) açıklandığı gibi, 400.000 rastgele doğal peptit üzerinde hesaplanan afinitelerin dağılımı ile karşılaştırılan tahmini bağlanma afinitesinin yüzdelik dilimidir. 1-log50k (aff) olarak belirtilen nanomolar cinsinden afinitenin 50.000 tabanıyla logaritmasının farkıdır. Sekiz ile on üç aa arası peptit uzunlukları için tahminler tek seferde bu peptit uzunluklarının hepsini birden seçerek gerçekleştirildi. NetMHC 4.0 kullanıcı ara yüzünde, 11 aa üzerindeki peptit tahminleri için dikkatli değerlendirme gerekliliği belirtilmiştir. NetMHCcons 1.1 dışında ayrıca NetCTLpan 1.1^[54] sitotoksik T lenfosit (CTL) epitoplarının 8-11 aa uzunluğundaki peptitler için tahmin edilmesinde kullanıldı. Yöntem, peptit MHC sınıf I bağlanması, proteozomal C terminal kesilmesinin ve antijen işleme ile ilgili taşıyıcı (TAP) taşıma verimliliğinin tahminlerini entegre etmektedir. Bu yöntemle de tahminler varsayılan parametreler ile ve 12 MHC süper tip temsilcisi için yapıldı. Varsayılan peptit uzunluğu olan 9 (aa) haricinde 8, 10 ve 11 (aa) ile de ayrı ayrı tahminler yapıldı.

dı. Kuvvetli bağlanma tahmini yapılan peptitlerin blastp^[55] ile insan proteomundaki arama işlemi NCBI'de^[56] gerçekleştirildi. Blastp araması sırasında arama *Homo sapiens* (taxid:9606) ile sınırlandırıldı ve yine varsayılan parametreler kullanıldı, zaten program kısa diziler için parametreleri optimize etmektedir. Bu işlemin hizalanma/örtüşme sonuçlarında fonksiyonel olarak da tanımlı bir protein ya da peptit içeren üst sonuçtaki örtüşen peptidin de sorgu dizisiyle aynı HLA alleleline kuvvetli bağlanma eğilimi olup olmadığına bakıldı. Ancak, gerekirse diğer allellerin sonuçlarını da karşılaştırabilmek için örtüşen peptidin tahmin işlemi de 12 MHC süper tip temsilcisinin hepsi için yapıldı.

Bulgular

Tablo 1 ve Tablo 2'de, Nsp11 sekansı için NetMHCcons ve NetCTLpan ile kuvvetli bağlanma ve epitop olarak tahmin edilen bulgular, ilk elde edilen bulgular içerisinde (Şekil 1, Şekil 2) gösterilmiştir.

Tablo 1. Nsp11 sekansı ile NetMHCcons tahmini sonucu kuvvetli bağlanma bulunan peptit.

Konum	Allel	Peptit	Kimlik	1-log50k (aff)	Afinite (nM)	% sıra
3	HLA-B*15:01	AQSFLNGF	Nsp11	0.665	37.31	0.40

Tablo 2. Nsp11 sekansı ile NetCTLpan tahmini sonucu epitop olarak bulunan peptit.

N*	Protein adı	Allel	Peptit	MHC*	TAP*	Kesim*	Birleşik*	% sıra*
0	Nsp11	HLA-A*01:01	SADAQSFLNGF	0.33800	2.31600	0.67618	0.54804	0.80

* N: Tahmin numarası, MHC: Majör doku uygunluk (histokompatibilite) kompleksi tahmin puanı (1-log50K (aff)), TAP: TAP tahmin puanı, Kesim: Kesim tahmin puanı, Birleşik: Birleşik tahmin puanı, % sıra: 1000.000 rastgele doğal 9mer peptit setine göre tahmin skorunun yüzde cinsinden sıralaması.

pos	Allele	peptide	Identity	1-log50k (aff)	Affinity (nM)	%Rank	BindingLevel
0	HLA-B15:01	SADAQSFL	nsp11	0.080	21040.32	50.00	
1	HLA-B15:01	ADAQSFLN	nsp11	0.056	27131.77	50.00	
2	HLA-B15:01	DAQSFLNG	nsp11	0.059	26407.71	50.00	
3	HLA-B15:01	AQSFLNGF	nsp11	0.665	37.31	0.40	<=SB
4	HLA-B15:01	QSFLNGFA	nsp11	0.114	14485.65	32.00	
5	HLA-B15:01	SFLNGFAV	nsp11	0.104	16140.90	32.00	
0	HLA-B15:01	SADAQSFLN	nsp11	0.051	28951.56	50.00	
1	HLA-B15:01	ADAQSFLNG	nsp11	0.094	18082.85	50.00	
2	HLA-B15:01	DAQSFLNGF	nsp11	0.115	14329.76	32.00	
3	HLA-B15:01	AQSFLNGFA	nsp11	0.272	2635.42	8.00	
4	HLA-B15:01	QSFLNGFAV	nsp11	0.169	7989.04	15.00	
0	HLA-B15:01	SADAQSFLNG	nsp11	0.048	29906.73	50.00	
1	HLA-B15:01	ADAQSFLNGF	nsp11	0.248	3398.41	9.00	
2	HLA-B15:01	DAQSFLNGFA	nsp11	0.047	30068.96	50.00	
3	HLA-B15:01	AQSFLNGFAV	nsp11	0.405	625.01	4.00	
0	HLA-B15:01	SADAQSFLNGF	nsp11	0.147	10136.12	32.00	
1	HLA-B15:01	ADAQSFLNGFA	nsp11	0.097	17505.31	50.00	
2	HLA-B15:01	DAQSFLNGFAV	nsp11	0.067	24218.04	50.00	
0	HLA-B15:01	SADAQSFL	nsp11	0.080	21040.32	50.00	
1	HLA-B15:01	ADAQSFLN	nsp11	0.056	27131.77	50.00	
2	HLA-B15:01	DAQSFLNG	nsp11	0.059	26407.71	50.00	
3	HLA-B15:01	AQSFLNGF	nsp11	0.665	37.31	0.40	<=SB
4	HLA-B15:01	QSFLNGFA	nsp11	0.114	14485.65	32.00	

Şekil 1. Nsp11 sekansı için NetMHCcons ile kuvvetli bağlanma tahmininin ekran görüntüsü.

Submission	Instructions	Output format	Abstract	Training and Evaluation Data	Downloads
------------	--------------	---------------	----------	------------------------------	-----------

NetCTLpan-1.1 Server Output - DTU Health Tech

NetCTLpan version 1.1

Peptide length 11
NetCTLpan predictions for HLA-A*01:01 allele.

#	N	Sequence Name	Allele	Peptide	MHC	TAP	Cle	Comb	%Rank
0	nsp11	HLA-A*01:01	SADAQSFLNGF	0.33800	2.31600	0.67618	0.54804	0.80	<-E
1	nsp11	HLA-A*01:01	ADAQSFLNGFA	0.03600	-0.62800	0.21630	0.06897	50.00	
2	nsp11	HLA-A*01:01	DAQSFLNGFAV	0.07700	0.17300	0.81362	0.26439	16.00	

Number of MHC ligands 1 identified. Number of peptides 3. Allele HLA-A*01:01. Protein name nsp11

Link to Allele Frequencies in Worldwide Populations [HLA-A*01:01](#)

NetCTLpan predictions for HLA-A*02:01 allele.

Şekil 2. Nsp11 sekansı için NetCTLpan ile epitop olarak tahmin edilen sonucun ekran görüntüsü.

Descriptions Graphic Summary **Alignments** Taxonomy

Alignment view Pairwise Restore defaults Download

100 sequences selected

Download GenPept Graphics Next Previous Descriptions

immunoglobulin heavy chain junction region [Homo sapiens]
Sequence ID: [MOP92462.1](#) Length: 13 Number of Matches: 1

Range 1: 5 to 10 GenPept Graphics Next Match Previous Match

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
22.3 bits(45)	16	6/6(100%)	6/6(100%)	0/6(0%)

Query 3 SFLNGF 8
SFLNGF
Sbjct 5 SFLNGF 10

Download GenPept Graphics Next Previous Descriptions

hCG1813608 [Homo sapiens]
Sequence ID: [EAW78350.1](#) Length: 72 Number of Matches: 1

Feedback

Şekil 3. AQSFLNGF sekansının insanla sınırlandırılarak yapılan blastp aramasının üst sonuç ekran görüntüsü.

NetMHCcons ile kuvvetli olarak HLA-B*15:01 alleli-ne bağlandığı tahmin edilen peptit, 9 aa uzunluğundadır (Tablo 1). NetCTLpan ile CTL epitopu olarak tahmin edilen ve HLA-A*01:01 alleleline bağlanan peptit ise 11 aa uzunluğundadır (Tablo 2).

NetMHCcons ve NetCTLpan ile belirlenen peptitlerin insan (*H. sapiens*) ile sınırlandırılarak blastp aramaları yapıldı. Her ikisinde de fonksiyonel olarak da tanımlı bir peptit olan IgG ağır zincir birleşme bölgesi (MOP92462.1) üst sonuçtaki örtüşen peptide sahip olarak saptandı (Şekil 3, Şekil 4).

Alignments

Alignment view: Pairwise

99 sequences selected

hCG1813608 [Homo sapiens]
Sequence ID: EAW78350.1 Length: 72 Number of Matches: 1

Range 1: 37 to 47

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
24.4 bits(50)	7.6	8/11(73%)	9/11(81%)	1/11(9%)

Query 2 ADAQ-SFLNGF 11
AD + SFLNGF
Sbjct 37 ADSHLSFLNGF 47

immunoglobulin heavy chain junction region [Homo sapiens]
Sequence ID: MOP92462.1 Length: 13 Number of Matches: 1

Range 1: 5 to 10

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
22.3 bits(45)	27	6/6(100%)	6/6(100%)	0/6(0%)

Query 6 SFLNGF 11
SFLNGF
Sbjct 5 SFLNGF 10

Feedback

Şekil 4. SADAQSFLNGF sekansının insanla sınırlandırarak yapılan blastp aramasının üst sonuç ekran görüntüsü.

Tablo 3. MOP92462.1 sekansı ile NetCTLpan tahmini sonucu epitop olarak bulunan peptit.

N	Protein adı	Allel	Peptit	MHC	TAP	Kesim	Birleşik	% sıra
0	MOP92462.1	HLA-B*15:01	CARDSFLNGF	0.53300	2.64400	0.95893	0.81486	0.80

#	N	Sequence Name	Allele	Peptide	MHC	TAP	Cle	Comb	%Rank
0		MOP92462.1	HLA-B*58:01	CARDSFLNGF	0.31900	2.64400	0.95893	0.60086	1.50
1		MOP92462.1	HLA-B*58:01	ARDSFLNGFD	0.00300	-1.64800	0.03090	-0.03125	50.00
2		MOP92462.1	HLA-B*58:01	RDSFLNGFDF	0.09200	2.62100	0.84583	0.34784	8.00
3		MOP92462.1	HLA-B*58:01	DSFLNGDFDW	0.50800	0.85300	0.85607	0.72194	0.80 <-E

Number of MHC ligands 1 identified. Number of peptides 4. Allele HLA-B*58:01. Protein name MOP92462.1

Link to Allele Frequencies in Worldwide Populations [HLA-B*58:01](#)

NetCTLpan predictions for HLA-B*15:01 allele.

#	N	Sequence Name	Allele	Peptide	MHC	TAP	Cle	Comb	%Rank
0		MOP92462.1	HLA-B*15:01	CARDSFLNGF	0.53300	2.64400	0.95893	0.81486	0.80 <-E
1		MOP92462.1	HLA-B*15:01	ARDSFLNGFD	0.01200	-1.64800	0.03090	-0.02225	50.00
2		MOP92462.1	HLA-B*15:01	RDSFLNGFDF	0.17000	2.62100	0.84583	0.42584	9.00
3		MOP92462.1	HLA-B*15:01	DSFLNGDFDW	0.08100	0.85300	0.85607	0.29494	32.00

Number of MHC ligands 1 identified. Number of peptides 4. Allele HLA-B*15:01. Protein name MOP92462.1

Link to Allele Frequencies in Worldwide Populations [HLA-B*15:01](#)

Şekil 5. CARDSFLNGDFDW için NetCTLpan ile epitop olarak tahmin sonucu ekran görüntüsü.

Tablo 4. Nsp11 sekansı ile HLA-B*15:01 alleli için NetCTLpan tahmini sonucu.

N	Protein adı	Allel	Peptit	MHC	TAP	Kesim	Birleşik	% sıra
0	Nsp11	HLA-B*15:01	AQSFLNGF	0.57600	2.61100	0.67618	0.79341	1.00

Number of MHC ligands 0 identified. Number of peptides 6. Allele HLA-B*58:01. Protein name nsp11

Link to Allele Frequencies in Worldwide Populations [HLA-B*58:01](#)

NetCTLpan predictions for HLA-B*15:01 allele.

#	N	Sequence Name	Allele	Peptide	MHC	TAP	Cle	Comb	%Rank
0	nsp11	HLA-B*15:01	SADAQSFL	0.07900	0.73600	0.39502	0.18628	50.00	
1	nsp11	HLA-B*15:01	ADAQSFLN	0.02800	-1.40800	0.05336	0.00481	50.00	
2	nsp11	HLA-B*15:01	DAQSFLNG	0.04100	-1.53700	0.07992	0.02056	50.00	
3	nsp11	HLA-B*15:01	AQSFLNGF	0.57600	2.61100	0.67618	0.79341	1.00	
4	nsp11	HLA-B*15:01	QSFLNGFA	0.14200	-0.21600	0.21630	0.18527	50.00	
5	nsp11	HLA-B*15:01	SFLNGFAV	0.11000	0.50400	0.81362	0.30566	32.00	

Number of MHC ligands 0 identified. Number of peptides 6. Allele HLA-B*15:01. Protein name nsp11

Link to Allele Frequencies in Worldwide Populations [HLA-B*15:01](#)

Şekil 6. Nsp11 sekansı ile HLA-B*15:01 alleli için NetCTLpan tahmin sonucu epitop olarak tahmin edilmeyen sonuçlar arasında % sıralaması eşik değerinde olan sonucun ekran görüntüsü.

IgG ağır zincir birleşme bölgesi (MOP92462.1) CARDSFLNGDFW dizisine sahip olarak bulundu ve bu dizinin SARS-CoV-2 Nsp11 proteini ile örtüşen SFLNGF sekansı ile değil tamamı ile NetMHCcons ve NetCTLpan tahminleri yapıldı. NetCTLpan'a göre CTL epitopu olarak tahmin edilen ve HLA-B*15:01 alleleline bağlanan IgG ağır zincir birleşme bölgesi (MOP92462.1) peptidi 10 aa uzunluğundadır (Tablo 3, Şekil 5).

SARS-CoV-2 Nsp11 proteininin HLA-B*15:01 alleli için NetCTLpan tahmin sonuçlarında yüzde sıralaması en düşük olan sonuç, eşik değeri olan %1 değerine sahip olarak bulundu (Tablo 4, Şekil 6).

Sonuç

Bu çalışmamızda, görece daha az çalışmış ve belirli bir fonksiyonla ilişkilendirilmemiş 13 aa uzunluğundaki SARS-CoV-2 Nsp11 proteininin belirli HLA serotiplerine sahip bireylerde otoimmün reaksiyon oluşturma riski taşıyabilecek peptitlerinin varlığı araştırıldı. Bu amaçla NetMHCcons ve NetCTLpan araçları kullanıldı. Bu tahminlerinin yapıldığı araçların bilgilendirme sayfalarında 15 aa uzunluğunun altındaki girdilerin hesaplanmayacağı belirtilse de 8 aa uzunluğa kadar olan tahminlerin işleme alınmakta olduğu rastgele bir peptid dizisi ile test edildiğinde görülebilmektedir. NetMHCcons, 4-11 bölgesinin HLA-

B*15:01 alleleline kuvvetli bağlandığı tahmin edildi. NetCTLpan ise 1-11 bölgesinin HLA-A*01:01 alleleline bağlanan CTL epitopu olarak tahmin etti. Biri diğerini kapsayan her iki bölge de insan proteomu ile sınırlanarak blastp ile arandığında 5-10 bölgesi SARS-CoV-2 Nsp11 proteininin 6-11 bölgesi ile örtüşen IgG ağır zincir birleşme bölgesi (MOP92462.1) üst sonuç olarak elde edildi. IgG ağır zincir birleşme bölgesinin ise 1-10 bölgesi NetCTLpan ile HLA-B*15:01 alleleline bağlanan CTL epitopu olarak tahmin edildi. Aynı allel (HLA-B*15:01), SARS-CoV-2 Nsp11 proteini ve onunla örtüşen 6 aa içeren IgG ağır zincir birleşme bölgesi için farklı araçlar tarafından tahmin edilmiş olsa da SARS-CoV-2 Nsp11 proteininin HLA-B*15:01 alleli için NetCTLpan tahmin sonuçlarında yüzde sıralamasında eşik değeri olan 1 değeri görülmektedir. Bu veri sınırda olduğundan anlamlı olarak kabul edildi. Sonuç olarak, bu çalışmamızda, HLA-B*15:01 alleleline sahip bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun otoimmün reaksiyon riski barındırabileceği düşünülmüştür. Parametrelerle birlikte daha az sınırlayıcı bir çalışma yapılır ise konsept kanıtı niteliğinde daha çok bulgu elde edilebilir.

Homolog bölgeler ile aynı HLA alleleline güçlü bağlanma afinitesine sahip homolog peptitler, otoimmün reaksiyon riskine sahiptir.^[57-63] Ancak biyolojik ortamda moleküler etkileşimlerin kendine özgü, çevresel faktörlere karşı

duyarlı doğasından dolayı peptitler arasındaki benzerlik düzeyi formüle edilememektedir. Trost ve ark.^[60] bakterilerle insan proteomları arasında ortak heptapeptit sayısının fazlalığını bildirmiştir. Buna karşılık, antikor oluşturan patojen proteinleri insan proteinlerinden farklıdır.^[64] Bu da otoimmünite söz konusu olduğunda tek kriterin benzerlik olamayacağını göstermektedir.^[6] Kendini kendiolmayan ayırt edebilmek de söz konusudur.^[65] Ayrıca, çapraz reaksiyona giren T hücrelerinin veya antikorların varlığı, epidemiyolojik olarak bir ilişkinin olmasının yanı sıra, otoimmün bir hastalığın bir denekte oluşturulan modelinde çalışmamızda gösterdiğimiz türden benzerliklerin gösterilmesi gerekir. Hayvan modellerinde otoimmün reaksiyonlar gözlenmiş olsa da diğer iki kriteri sağlamak zordur.^[6,66,67] Bu gözlemlerin yapılabileceği hayvan modellerinin sınırlı olması da ayrı bir dezavantajdır. Her koşulda, belirli patojenlerin varlığı durumunda gelişecek immün reaksiyonla ilişkili otoimmünite riski barındıran HLA serotiplerine işaret eden çalışmaların, yukarıda önerilen tipten çalışmalarla desteklenmeleri gereklidir. Ancak, genetik yatkınlığı olan kişilerde adjuvan aşuların olası çapraz reaksiyonlar sonucu otoimmün reaksiyon gelişimini tetikleyebileceği ya da kolaylaştırabileceği göz önünde bulundurulmalı,^[68] bu tip aşular ile insan proteomu arasındaki homolojiler incelenmeli,^[69-71,8-10] klinik araştırmalara dâhil edilecek bireyler, HLA allelleri açısından farklı kişiler olmalıdır. HLA tiplemesinin ilgili klinik araştırmalara ve COVID-19 testlerine uygulanması da yararlı olabilir.^[23]

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest in this study.

Funding: No support was received from any institution or organization for this study.

Kaynaklar

1. Ebringer A, Baines M, Ptaszynska T. Spondyloarthritis, uveitis, HLA-B27 and Klebsiella. *Immunological Reviews*. 1985;86:101-16.
2. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012;42:102-11. [CrossRef]
3. Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;296:1-17. [CrossRef]
4. Oldstone MB. Molecular mimicry: its evolution from concept to mechanism as a cause of autoimmune diseases. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*. 2014;33:158-65. [CrossRef]
5. Avni O, Koren O. Molecular (Me)mistry. *Cell Host & Microbe*. 2018;23:576-8. [CrossRef]
6. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Leung PS, Ansari AA, Gershwin ME, Anaya JM. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:100-23. [CrossRef]
7. Olson JK, Eagar TN, Miller SD. Functional activation of myelin-specific T cells by virus-induced molecular mimicry. *J Immunol*. 2002;169:2719-26. [CrossRef]
8. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020;215:108426. [CrossRef]
9. Kanduc D, Shoenfeld Y. Medical, genomic, and evolutionary aspects of the peptide sharing between pathogens, primates, and humans. *Global Med Genet*. 2020;7:64-7. [CrossRef]
10. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res*. 2020;68:310-3. [CrossRef]
11. Lucchese G, Flöel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102556. [CrossRef]
12. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25:731-5. [CrossRef]
13. Angileri F, Legare S, Gammazza AM, de Macario EC, Macario AJ, Cappello F. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102591. [CrossRef]
14. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2020;3:100051. [CrossRef]
15. Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies*. 2020;9:33. [CrossRef]
16. Karataş Ş, Oğuz FS. MHC sınıf I ve sınıf II gen düzenlenmesi. *Turk J Immunol*. 2020;8:144-56. [CrossRef]
17. James JA, Harley JB. Linear epitope mapping of an Sm B/B' polypeptide. *J Immunol*. 1992;148:2074-9.
18. Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, Puccetti A. Systemic sclerosis immunoglobulin

- G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med.* 2000;6:1183-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Fussey SP, Ali ST, Guest JR, James OF, Bassendine MF, Yeaman SJ. Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with *Escherichia coli* dihydrolipoamide acetyltransferase (E2p): characterization of the main immunogenic region. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am.* 1990;87:3987-91. [\[CrossRef\]](#)
 20. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC, Chen PJ, Su YW, Lim KH, Tsai ZU, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003;4:9. [\[CrossRef\]](#)
 21. Ng MH, Lau KM, Li L, Cheng SH, Chan WY, Hui PK, Zee B, Leung CB, Sung JJ. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;190(3):515-8. [\[CrossRef\]](#)
 22. Alicia SM. HLA studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20248.
 23. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20.
 24. Warren RL, Biro I. HLA Predictions from the bronchoalveolar lavage fluid samples of five patients at the early stage of the Wuhan seafood market COVID-19 outbreak. [\[Internet\]. ArXiv; 2020.](#)
 25. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net>. *Tissue Antigens.* 2003;61:403-7. [\[CrossRef\]](#)
 26. Adamashvili I, McVie R, Gelder F, Gautreaux M, Jaramillo J, Roggero T, McDonald J. Soluble HLA class I antigens in patients with type I diabetes and their family members. *Human Immunol.* 1997;55:176-83. [\[CrossRef\]](#)
 27. Kronenberg D, Knight RR, Estorninho M, Ellis RJ, Kester MG, de Ru A, Eichmann M, Huang GC, Powrie J, Dayan CM, et al. Circulating preproinsulin signal peptide-specific CD8 T cells restricted by the susceptibility molecule HLA-A24 are expanded at onset of type 1 diabetes and kill β -cells. *Diabetes.* 2012;61:1752-9. [\[CrossRef\]](#)
 28. Nakanishi K, Inoko H. Combination of HLA-A24, -DQA1*03, and -DR9 contributes to acute-onset and early complete beta-cell destruction in type 1 diabetes: longitudinal study of residual beta-cell function. *Diabetes.* 2006;55:1862-8. [\[CrossRef\]](#)
 29. Noble JA, Valdes AM, Bugawan TL, Apple RJ, Thomson G, Erlich HA. The HLA class I A locus affects susceptibility to type 1 diabetes. *Human Immunol.* 2002;63(8):657-64. [\[CrossRef\]](#)
 30. Chu X, Yang M, Song ZJ, Dong Y, Li C, Shen M, Zhu YQ, Song HD, Chen SJ, Chen Z, et al. Fine mapping MHC associations in Graves' disease and its clinical subtypes in Han Chinese. *J Med Genet.* 2018;55:685-92. [\[CrossRef\]](#)
 31. Ollila HM, Ravel JM, Han F, Faraco J, Lin L, Zheng X, Plazzi G, Dauvilliers Y, Pizza F, Hong SC, et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet.* 2015;96:136-46. [\[CrossRef\]](#)
 32. Kamatani Y, Wattanakayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet.* 2009;41:591-5. [\[CrossRef\]](#)
 33. Adıgüzel Y. COVID-19 ile otoimmünite ilişkisine dair moleküler mimikri üzerinden bir çalışma. In: Sayı Yazgan A, editor. *Uluslararası Katılımlı XXV. Ulusal İmmünoloji Kongresi Kongre Kitabı; 2020; İstanbul.* p. 23. Available from: www.immunoloji2020.org.
 34. Adiguzel Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102791. [\[CrossRef\]](#)
 35. Adiguzel Y. Peptides of *H. sapiens* and *P. falciparum* that are predicted to bind strongly to HLA-A*24:02 and homologous to a SARS-CoV-2 peptide. *Acta Trop.* 2021;221:106013. [\[CrossRef\]](#)
 36. Adiguzel Y. Coronavirus-associated molecular mimicry through homology to a SARS-CoV-2 peptide could be leading to susceptibility in patients with HLA-A*02:01 and HLA-A*24:02 serotypes [\[BioRxiv\]](#). 2021.
 37. Adiguzel Y. Molecular Mimicry Study Between Peptides of SARS-CoV-2 and Neutrophil Extracellular Traps Related Proteins. In: *European Journal of Immunology Special Issue.* Available from: eci2021.org.
 38. Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, Slein MD, Burke J, Loos C, McCulloch DJ, Newman KL, Wolf C, Yu J, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity.* 2020;53:524-32. [\[CrossRef\]](#)
 39. Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Piechocka-Trocha A, Lefteri K, Osborn M, Bals J, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell.* 2020;183:1-15. [\[CrossRef\]](#)
 40. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, Rosenfeld AM, Ittner CA, Weisman AR, Agyekum RS, Mathew D, Baxter

- AE, Vella LA, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5:eabd7114.
41. Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Hayday TS, Francos-Quijorna I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26:1623-35. [CrossRef]
42. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TB, Silva J, Sundaram M, Ellingson MK, Mao T, Oh JE, Israelow B, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584:463-9. [CrossRef]
43. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, Kuri-Cervantes L, Pampena MB, D'Andrea K, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369:eabc8511.
44. Woodruff MC, Ramonell RP, Cashman KS, Nguyen DC, Saini AS, Haddad N, Ley AM, Kyu S, Howell JC, Ozturk T, et al. Dominant extrafollicular B cell responses in severe COVID-19 disease correlate with robust viral-specific antibody production but poor clinical outcomes. [Internet]. MedRxiv; 2020.
45. Cappello F, Gammazza AM, Dieli F, de Macario EC, Macario AJ. Does SARS-CoV-2 trigger stress-induced autoimmunity by molecular mimicry? A hypothesis. *J Clin Med.* 2020;9:2038. [CrossRef]
46. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Costanzo A, Ridgway WM, Ansari AA, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. [CrossRef]
47. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. [CrossRef]
48. Lucchese G. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 indicate autoimmunity. *Lancet Microbe.* 2020;1:e242.
49. Karosiene E, Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. NetMHCcons: a consensus method for the major histocompatibility complex class I predictions. *Immunogenetics.* 2012;64(3):177-86. [CrossRef]
50. Andreatta M, Nielsen M. Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics.* 2016;32(4):511-7. [CrossRef]
51. Nielsen M, Lundegaard C, Worning P, Lauemoller SL, Lamberth K, Buus S, Brunak S, Lund O. Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. *Protein Sci.* 2003;12:1007-17. [CrossRef] <https://doi.org/10.1110/ps.0239403>
52. Reynisson B, Alvarez B, Paul S, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(W1):W449-W454.
53. Zhang H, Lund O, Nielsen M. The PickPocket method for predicting binding specificities for receptors based on receptor pocket similarities: application to MHC-peptide binding. *Bioinformatics.* 2009;25(10):1293-9. [CrossRef]
54. Stranzl T, Larsen MV, Lundegaard C, Nielsen M. NetCTLpan. Pan-specific MHC class I pathway epitope predictions. *Immunogenetics.* 2020;62(6):357-68. [CrossRef]
55. Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 1997;25:3389-402. [CrossRef]
56. NCBI Resource Coordinators. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2017;46:D8-D13.
57. Kohm AK, Fuller KG, Miller SD. Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology. *Trends Microbiol.* 2003;11:101-5. [CrossRef]
58. Lule S, Colpak AI, Balci-Peynircioglu B, Gursoy-Ozdemir Y, Peker S, Kalyoncu U, Can A, Tekin N, Demiralp D, Dalkara T. Behcet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. *J Autoimmun.* 2017;84:87-96. [CrossRef]
59. Negi S, Singh H, Mukhopadhyay A. Gut bacterial peptides with autoimmunity potential as environmental trigger for late onset complex diseases: in-silico study. *PLoS One.* 2017;12:e0180518.
60. Trost B, Lucchese G, Stufano A, Bickis M, Kusalik A, Kanduc D. No human protein is exempt from bacterial motifs, not even one. *Self Nonself.* 2010;1:328-34. [CrossRef]
61. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1149-55. [CrossRef]
62. Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve.* 2007;35:691-711. [CrossRef]
63. Zabriskie JB, Freimer EH. An immunological relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med.* 1966;124:661-78. [CrossRef]
64. Amela I, Cedano J, Querol E. Pathogen proteins eliciting

- antibodies do not share epitopes with host proteins: a bioinformatics approach. *PLoS One*. 2007;2(6):e512.
65. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5. [\[CrossRef\]](#)
66. Fujinami RS, Oldstone MB, Wroblewska Z, Frankel ME, Koprowski H. Molecular mimicry in virus infection: crossreaction of measles virus phosphoprotein or of herpes simplex virus protein with human intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am*. 1983;80:2346-50. [\[CrossRef\]](#)
67. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science*. 1985;230(4729):1043-5. [\[CrossRef\]](#)
68. Kanduc D. Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines. *Front Biosci*. 2012;4:1393-401. [\[CrossRef\]](#)
69. Kanduc D, Shoenfeld Y. From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1054-61. [\[CrossRef\]](#)
70. Kanduc D, Shoenfeld Y. Inter-pathogen peptide sharing and the original antigenic sin: solving a paradox. *The Open Immunology Journal*. 2018;8:16-27. [\[CrossRef\]](#)
71. Kanduc D, Shoenfeld Y. Human Papillomavirus epitope mimicry and autoimmunity: the molecular truth of peptide sharing. *Pathobiology*. 2019;86:285-95. [\[CrossRef\]](#)