

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

SARS-CoV-2 / COVID e Diabetes Mellitus Tipo 1: Uma abordagem com imunoinformática

Luis Jesuino de Oliveira Andrade, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luís Matos de Oliveira, Luisa Correia Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2458>

Submetido em: 2021-06-08

Postado em: 2021-06-14 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

SARS-CoV-2/COVID e Diabetes Mellitus Tipo 1: Uma abordagem com imunoinformática

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

¹ Luís Jesuino de Oliveira Andrade - <https://orcid.org/0000-0002-7714-0330>

² Alcina Maria Vinhaes Bittencourt - <https://orcid.org/0000-0003-0506-9219>

³ Luís Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0003-4854-6910>

⁴ Luisa Correia Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0001-6128-4885>

⁵ Gabriela Correia Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0002-8042-0261>

¹ Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus - Bahia - Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador - Bahia - Brasil.

³ Faculdade de Medicina - Bahia - Brasil.

⁴ Centro Universitário Senai Cimatec - Salvador - Bahia - Brasil.

⁵ Faculdade de Medicina UniFTC - Salvador - Bahia - Brasil.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho: Luís Jesuino de Oliveira Andrade

Análise e interpretação: Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luís Matos de Oliveira, Luísa Correia Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Coleta de dados: Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luís Matos de Oliveira, Luísa Correia Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Redação do artigo: Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Revisão crítica do artigo: Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luís Matos de Oliveira, Luísa Correia Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Aprovação final do artigo: Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luís Matos de Oliveira, Luísa Correia Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira.

Responsabilidade geral: Luís Jesuino de Oliveira Andrade

Autor correspondente:

Luís Jesuino de Oliveira Andrade

UESC - Departamento de Saúde Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus - BA, 45662-900e-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br.

Divulgação de potenciais conflitos de interesse: Nenhum dos autores tem quaisquer potenciais conflitos de interesse a divulgar.

Resumo

O contato com vírus que têm uma sequência de aminoácidos (AA) semelhante à dos autoantígenos pode levar a doenças autoimunes em indivíduos geneticamente suscetíveis. SARS-CoV-2 foi sugerido como um possível causador de diabetes mellitus tipo 1 de início recente (DM1), no entanto, não há evidências consistentes de que o SARS-CoV-2 possa desencadear DM1. **Objetivo:** Avaliar a possível semelhança entre as sequências AA da insulina humana e da descarboxilase-65 do ácido glutâmico humano (GAD65) com as proteínas SARS-CoV-2 / COVID, para explicar o possível desencadeamento do DM1. **Métodos:** Sequências de AA da insulina humana (4F0N), GAD65 (2OKK) e SARS-CoV-2 SARS-Cov2 S protein at open state (7DDN), SARS-Cov2 S protein at close state (7DDD), SARS CoV-2 Spike protein (6ZB5), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain (6M3M), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain (7DE1), Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2 (7K3N), and SARS-CoV-2 S trimer (7DK3)) disponíveis no Protein Data Bank foram comparadas utilizando o Pairwise Structure Alignment. **Resultados:** O percentual de identidade de sequências (SI%) e o percentual de similaridade de sequências (SS%) foram encontrados entre o 4F0N, 2OKK e o SARS-CoV-2. O SI% entre o 4F0N e o SARS-CoV-2 variou de 4,76% a 14,29% e o SS% variou de 5,00% a 45,45%, assim distribuídos: 4F0N e 7DDN = SI% 4,76 e SS% 28,57; 4F0N e 7DDD = SI% 14,39 e SS% 23,81; 4F0N e 6ZB5 = SI% 4,76 e SS% 28,57; 4F0N e 6M3M = SI% 5,00 e SS% 5; 00; 4F0N e 7DE1 = SI% 4,76 e SS% 9,21; 4F0N e 7K3N = SI% 9,09 e SS% 45,45; 4F0N e 7DK3 = SI% 4,76 e SS% 28,57. O SI% entre o 2OKK e o SARS-CoV-2 variou de 3,19% a 6,70% e o SS% variou de 10,45% a 22,22%, assim distribuídos: 2OKK e 7DDN = SI% 6,70 e SS% 15,64; 2OKK e 7DDD = SI% 7,53 e SS% 18,84; 2OKK e 6ZB5 = SI% 6,68 e SS% 17,38; 2OKK e 6M3M = SI% 4,48 e SS% 10,45; 2OKK e 7DE1 = SI% 6,67 e SS% 22,22; 2OKK e 7K3N = SI% 3,19 e SS% 15,97; 2OKK e 7DK3 = SI% 3,95 e 17,98. **Conclusão:** Os dados de imunoinformática sugerem uma potencial ligação patogênica entre SARS-CoV-2 / COVID e o DM1. Assim, por meio de mimetização molecular, verificamos que a similaridade das sequências de AA entre SARS-CoV-2 / COVID e insulina humana e a descarboxilase-65 do ácido glutâmico humano pode levar à produção de uma resposta cruzada imunológica para autoantígenos, com quebra de auto-tolerância, podendo desencadear o DM1.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Diabetes tipo 1; Mimetismo molecular; Imunoinformática.

Abstract

Contact with viruses which have an aminoacid (AA) sequence simile to that of the auto-antigens can lead to autoimmune diseases in genetically susceptible individuals. SARS-CoV-2 has been implied as a possible causer of new-onset type 1 diabetes mellitus (DM1), however, no consistent evidence yet that SARS-CoV-2 take to DM1 on your own initiative. **Objective:** Evaluate the possible similarity between the AA sequences of human insulin and human glutamic acid decarboxylase-65 (GAD65) with SARS-CoV-2/COVID proteins, to explain the possible trigger of DM1. **Methods:** AA sequences of the human insulin (4F0N), GAD65 (2OKK), and SARS-CoV-2 (SARS-Cov2 S protein at open state (7DDN), SARS-Cov2 S protein at close state (7DDD), SARS CoV-2 Spike protein (6ZB5), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain (6M3M), Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain (7DE1), Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2 (7K3N), and SARS-CoV-2 S trimer (7DK3)) available in the Protein Data Bank were compared using the Pairwise Structure Alignment. **Results:** Sequence identity percentage (SI%) and sequence similarity percentage (SS%) were found among the 4F0N, 2OKK and SARS-CoV-2. The SI% between the 4F0N and SARS-CoV-2 ranged from 4.76% to 14.29% and SS% ranged from 5.00% to 45.45%, distributed like this: 4F0N and 7DDN = SI% 4.76 and SS% 28.57; 4F0N and 7DDD = SI% 14.39 and SS% 23.81; 4F0N and 6ZB5 = SI% 4.76 and SS% 28.57; 4F0N and 6M3M = SI% 5.00 and SS% 5;00; 4F0N and 7DE1 = SI% 4.76 and SS% 9.21; 4F0N and 7K3N = SI% 9.09 and SS% 45.45; 4F0N and 7DK3 = SI% 4.76 and SS% 28.57. The SI% between the between the 2OKK and SARS-CoV-2 ranged from 3.19% to 6,70% and SS% ranged from 10.45 % to 22.22%, distributed like this: 2OKK and 7DDN = SI% 6.70 and SS% 15.64; 2OKK and 7DDD = SI% 7.53 and SS% 18.84; 2OKK and 6ZB5 = SI% 6.68 and SS% 17.38; 2OKK and 6M3M = SI% 4.48 and SS% 10.45; 2OKK and 7DE1 = SI% 6.67 and SS% 22.22; 2OKK and 7K3N = SI% 3.19 and SS% 15.97; 2OKK and 7DK3 = SI% 3.95 and 17.98. **Conclusion:** Immunoinformatics data suggest a potential pathogenic link between DM1 and SARS-CoV-2/COVID. Thus, by means of molecular mimicking we check that sequences similarity among SARS-CoV-2/COVID and human insulin and human glutamic acid decarboxylase-65 may lead to production of an

immune cross-response to self-antigens, with breakage of self-tolerance that can trigger DM1.

Keywords: SARS-CoV-2; Type 1 diabetes; Molecular mimicry; Immunoinformatics.

INTRODUÇÃO

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

Coronavírus (CoV) são vírus de RNA de fita simples positivos, envelopados, amplamente dispersos em animais e humanos em todo o mundo, e responsáveis por causar infecções respiratórias em humanos, notadamente a síndrome respiratória aguda grave (SARS).¹ O CoV é formado a partir das seguintes proteínas estruturais : espícula (S), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e envelope (E). O CoV após sua entrada na célula hospedeira por meio da ação intrínseca do receptor celular e da espícula da glicoproteína do envelope viral (S), se reproduz no citoplasma da mesma forma que outros vírus de RNA de fita simples positivos.² O CoV humano pode levar a complicações potenciais como SARS-CoV-2, também denominado COVID-19.³

O diabetes tipo 1 (DM1) ocorre devido a um desequilíbrio entre a imunidade Th1 e Th2 resultando em insulite e destruição das células-beta pancreáticas e consequente redução ou ausência da produção de insulina.⁴ Vários fatores englobando fatores genéticos, fatores ambientais e infecções virais múltiplas podem contribuir para o desenvolvimento de DM1. Estudo recente de coorte observacional da patogênese do DM1 monitorou infecções clínicas e autoanticorpos das ilhotas pancreáticas, avaliando a associação entre infecções respiratórias com autoimunidade das ilhotas, e o CoV foi identificado como um dos vírus presentes no estudo.⁵

As células-beta podem ser destruídas completamente por antígenos virais, e a amplificação viral também pode liberar antígenos de ilhotas pancreáticas removidas, aumentando a possibilidade de produção de autoanticorpos.⁶ É possível que o SARS-CoV-2 se ligue à enzima conversora de angiotensina 2 no pâncreas, particularmente em COVID-19 com complicações, levando ao desencadeamento de DM1 em indivíduos suscetíveis.⁷ Assim, é provável que um aumento na incidência de DM1 seja desencadeado por COVID-19 por meio da produção de anticorpos contra células-beta por reação cruzada com SARS-CoV-2.

Teoricamente, o mimetismo molecular apresentaria a possibilidade em que as semelhanças entre sequência de peptídeos estranhos e autopeptídeos apresentarem uma

reação cruzada ativando linfócitos T ou B e desencadear doenças autoimunes. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a possível semelhança entre as sequências de aminoácidos (AA) da insulina humana e da descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65) com as sequências de AA de proteínas do SARS-CoV-2 / COVID, para explicar o possível desencadeamento da DM1.

MATERIAL E MÉTODO

As estruturas biológicas do GAD65, da insulina humana e de nucleotídeos do SARS-CoV-2 foram obtidas no banco de dados de informações do arquivo do Protein Data Bank (RCSB PDB) (<https://www.rcsb.org/>).

O Pairwise structure alignment um aplicativo para avaliar a similaridade entre duas proteínas na busca por homologia,⁸ foi utilizado como ferramenta na avaliação da homologia e similaridade no site do RCSB PDB.

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

- GAD65 (**2OKK**)

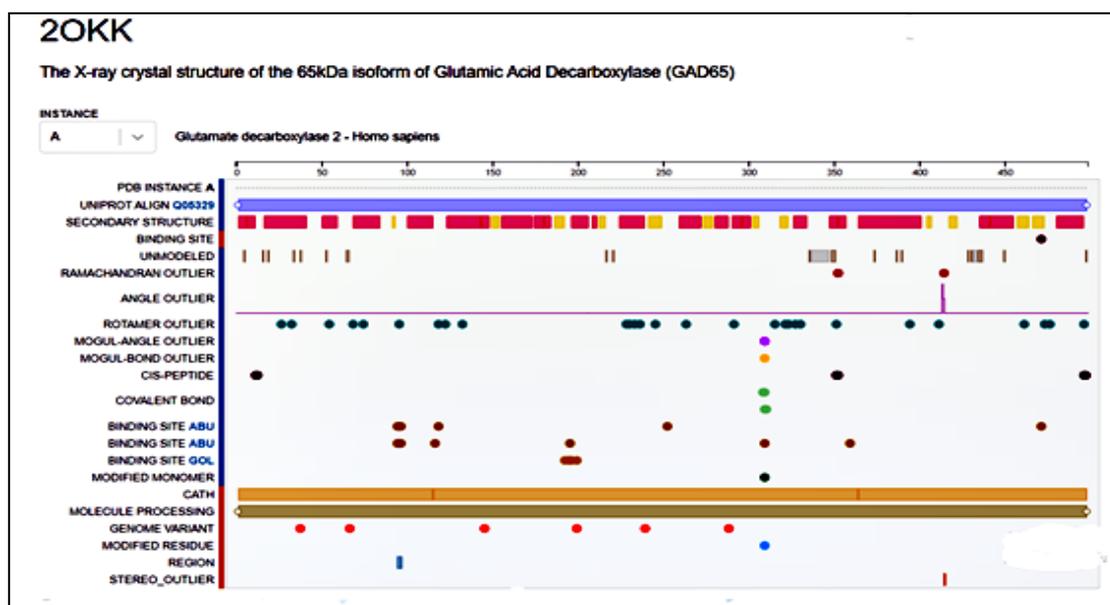


Figura 1. Human glutamic acid decarboxylase-65 structure.

Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/2OKK>

- SARS-Cov2 S protein at close state (7DDD)

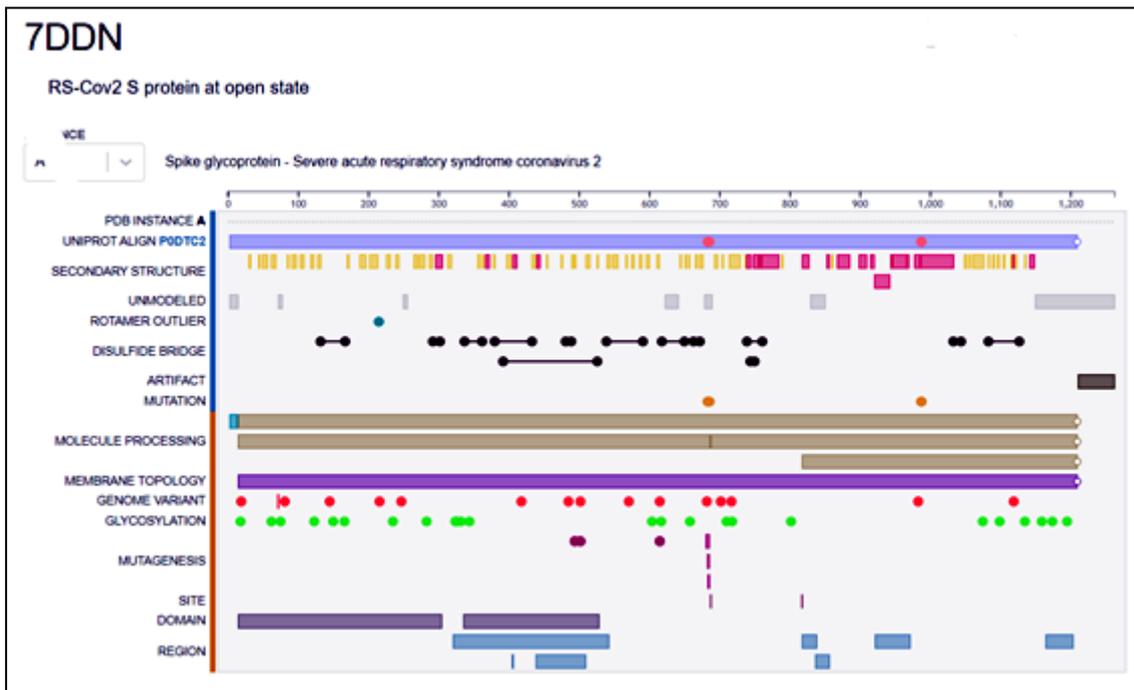


Figura 4. SARS-Cov2 S protein at close state.
Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/7DDD>

- SARS CoV-2 Spike protein (6ZB5)

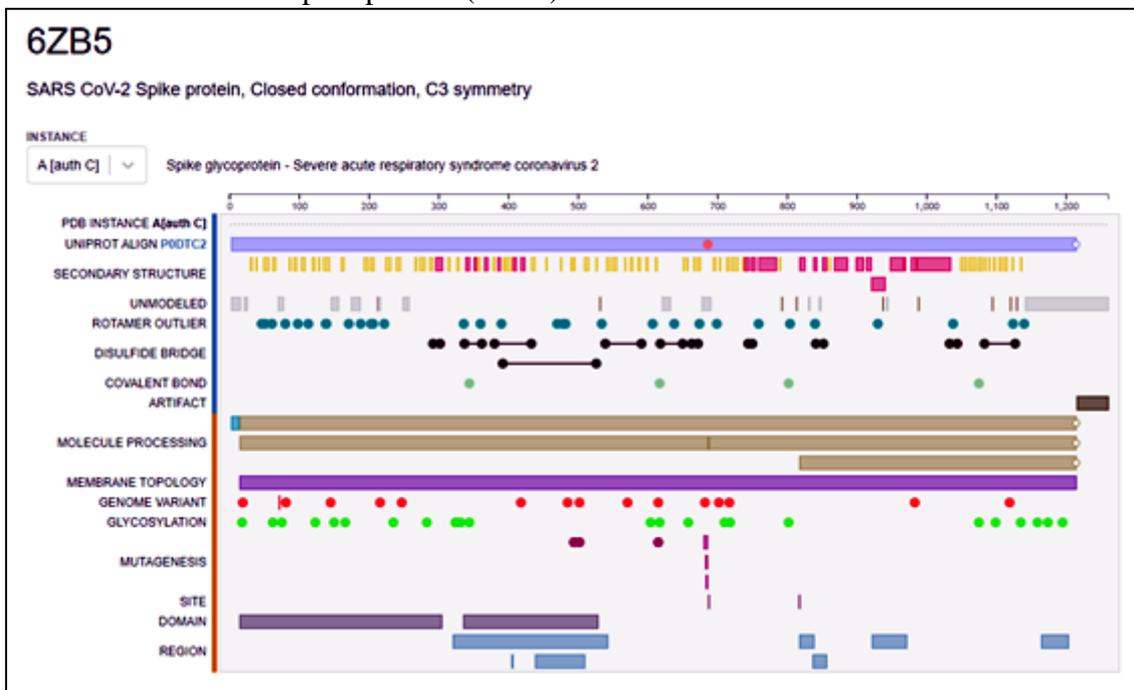


Figura 5. SARS CoV-2 Spike protein structure.
Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/6ZB5>

- Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain (6M3M)

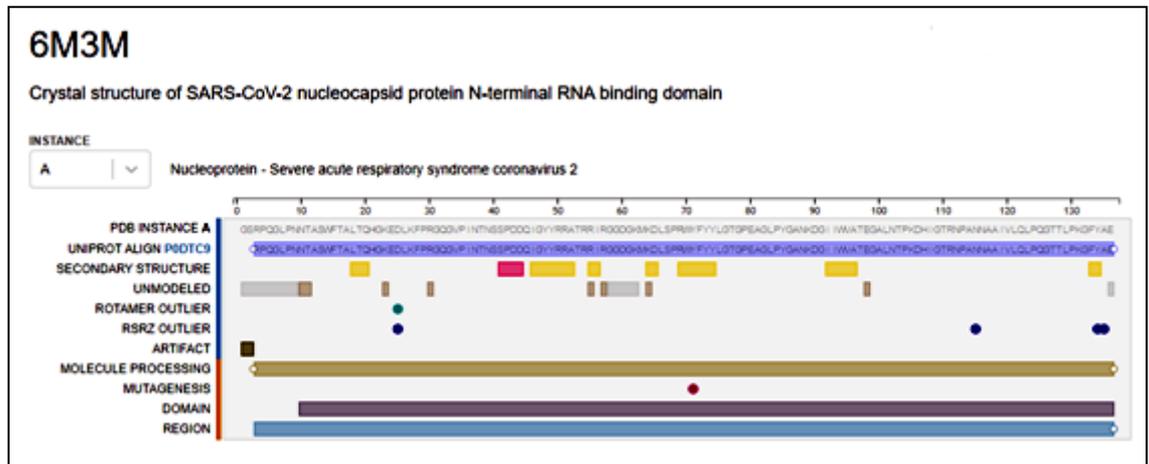


Figura 6. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein N-terminal RNA binding domain.

Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/6M3M>

- Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain (7DE1)

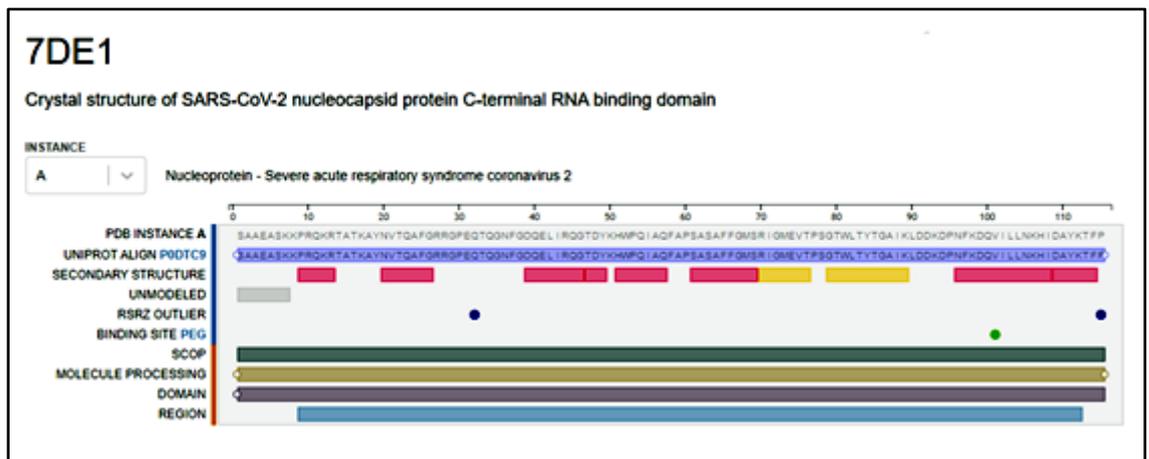


Figura 7. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein C-terminal RNA binding domain.

Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/7DE1>

- Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2 (7K3N)

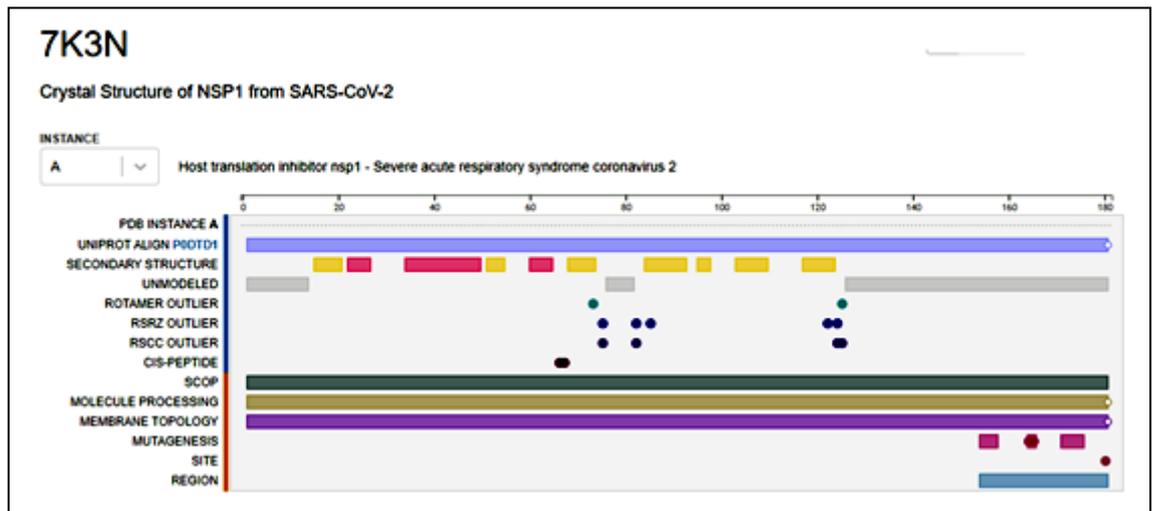


Figura 8. Crystal Structure of NSP1 from SARS-CoV-2.

Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/7K3N>

- SARS-CoV-2 S trimer (7dk3)

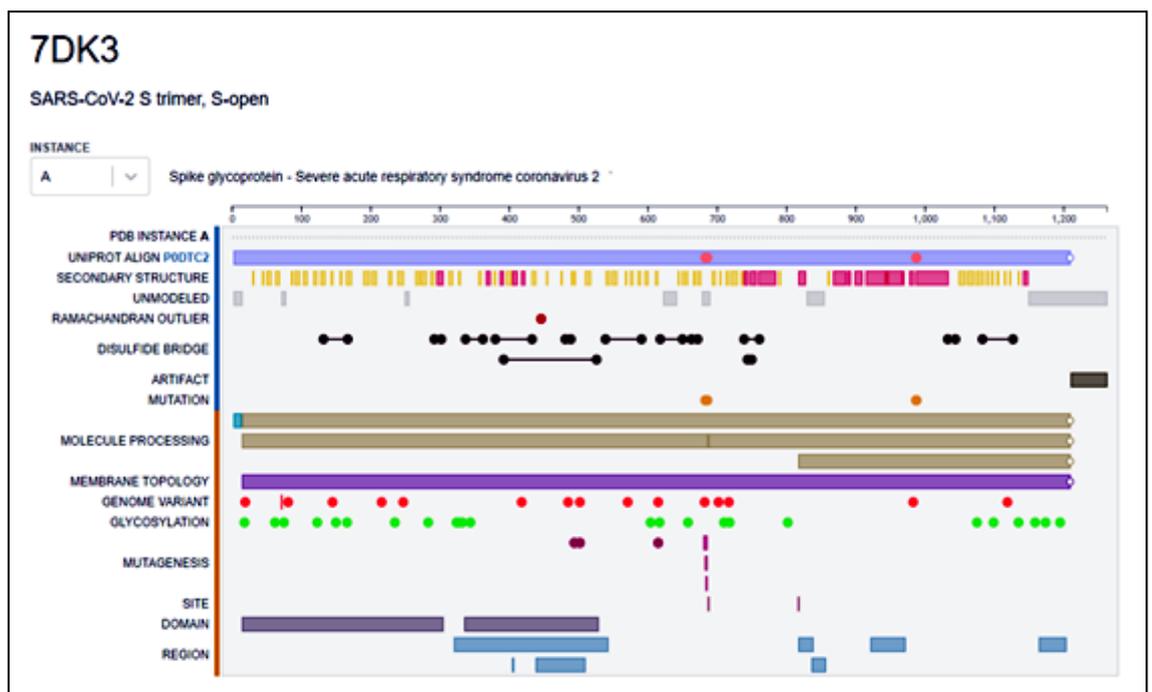


Figura 9. SARS-CoV-2 S trimer structure.

Fonte: <https://www.rcsb.org/sequence/7DK3>

RESULTADOS

Percentuais de identidade de sequência (SI%) e percentuais de similaridade de sequência (SS%) foram encontradas entre o 4F0N, o 2OKK e SARS-CoV-2.

Análises de similaridade de seqüências de aminoácidos entre insulina humana e SARS-CoV-2

A similaridade entre o 4F0N e o SARS-CoV-2 variou de 18,75% a 21,74%, assim distribuídas:

- 4F0N e 7DDN = SI% 4.76 e SS% 28.56

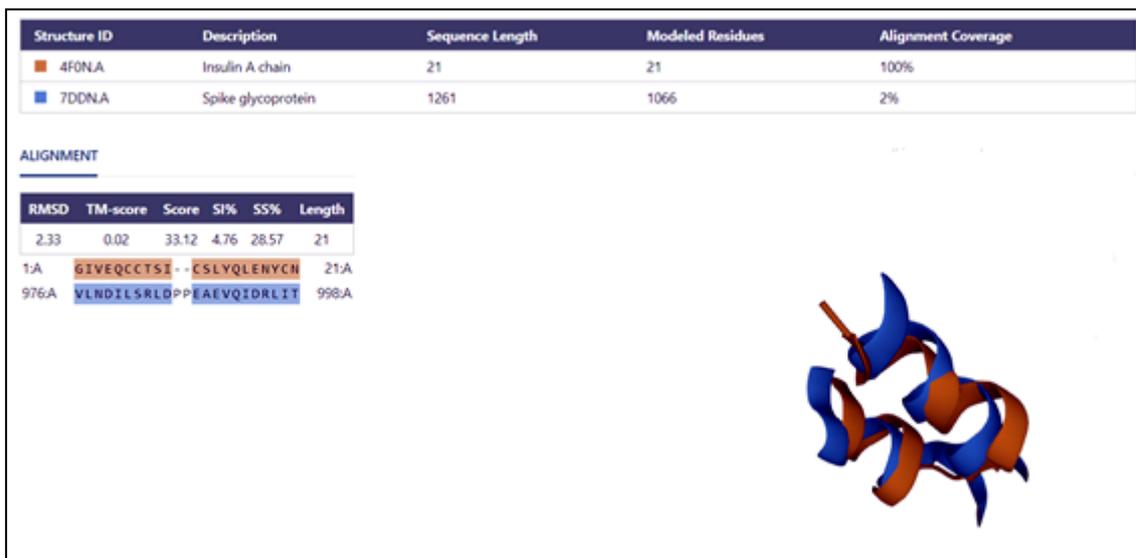


Figura 10. Similaridade entre o 4F0N e o 7DDN.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7DDD = SI% 14.39 e SS% 23.81

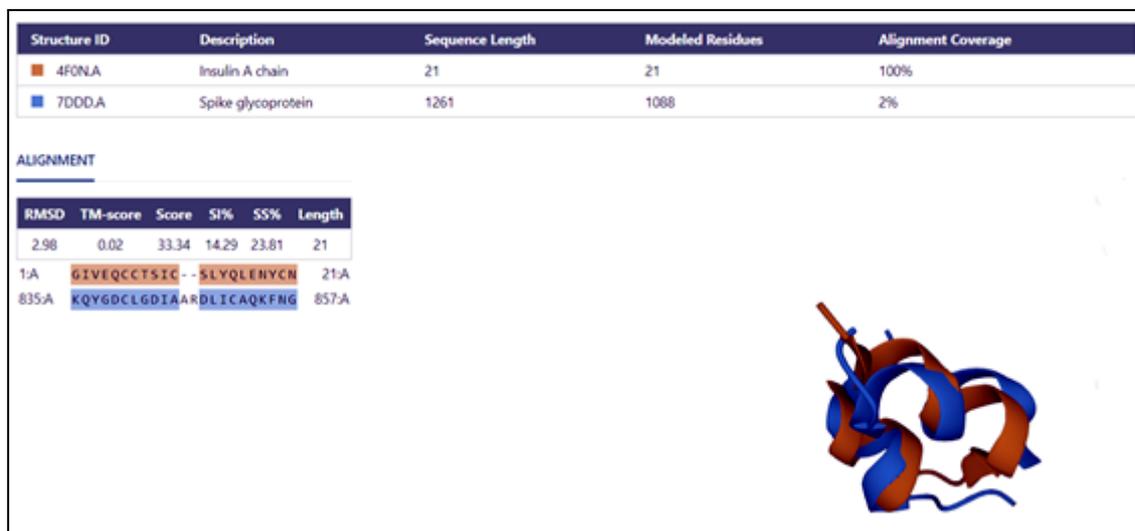


Figura 11. Similaridade entre o 4F0N e o 7DDD.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 6ZB5 = SI% 4.76 e SS% 28.57



Figura 12. Similaridade entre o 4F0N e o 6ZB5.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 6M3M = SI% 5.00 e SS% 5.00

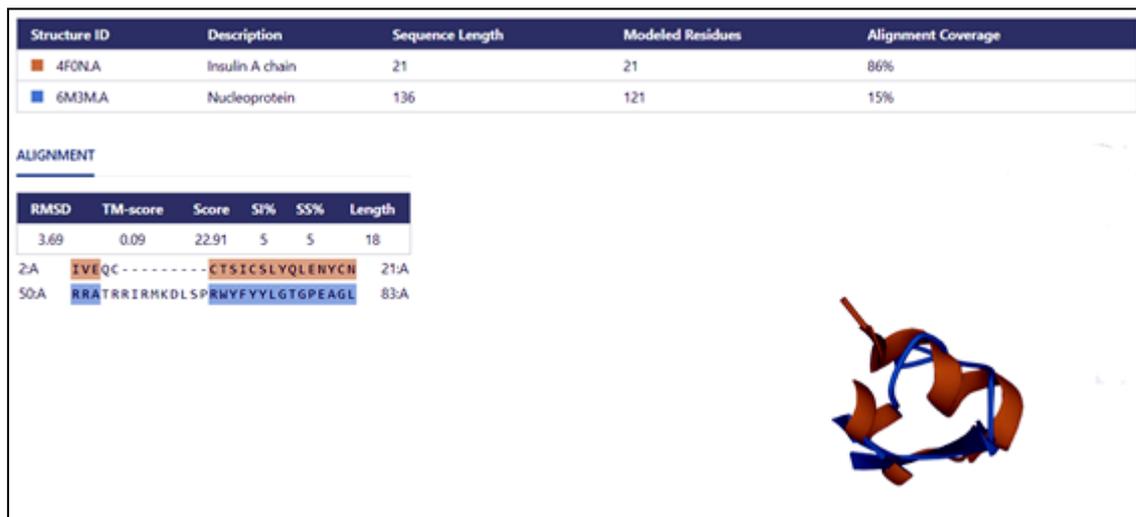


Figura 13. Similaridade entre o 4F0N e o 6M3M.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7DE1 = SI% 4.76 e SS% 9.21

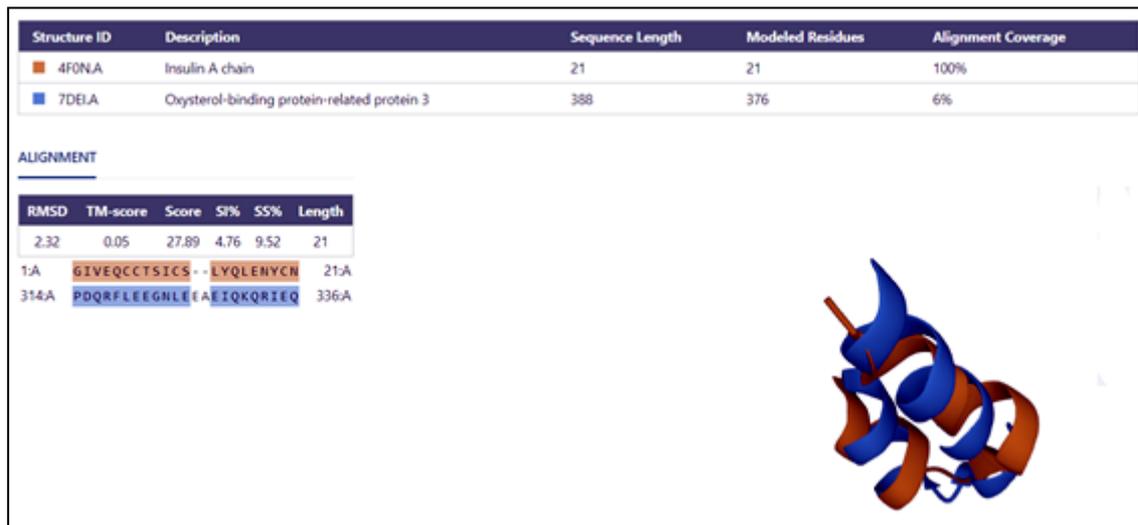


Figura 14. Similaridade entre o 4F0N e o 7DE1.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4F0N e 7K3N = SI% 9.09 e SS% 45.45



Figura 15. Similaridade entre o 4F0N e o 7K3N.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 4FON e 7DK3 = SI% 4.76 e SS% 28.57



Figura 16. Similaridade entre o 4FON e o 7DK3.
Fonte: Resultado da pesquisa.

Análises de similaridade de seqüências de aminoácidos entre GAD65 e SARS-CoV-2

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

- 2OKK e 7DDN = SI% 6.70 e SS% 15.64



Figura 17. Similaridade entre o 2OKK e 7DDN.
Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DDD = SI% 7.53 e SS% 18.84

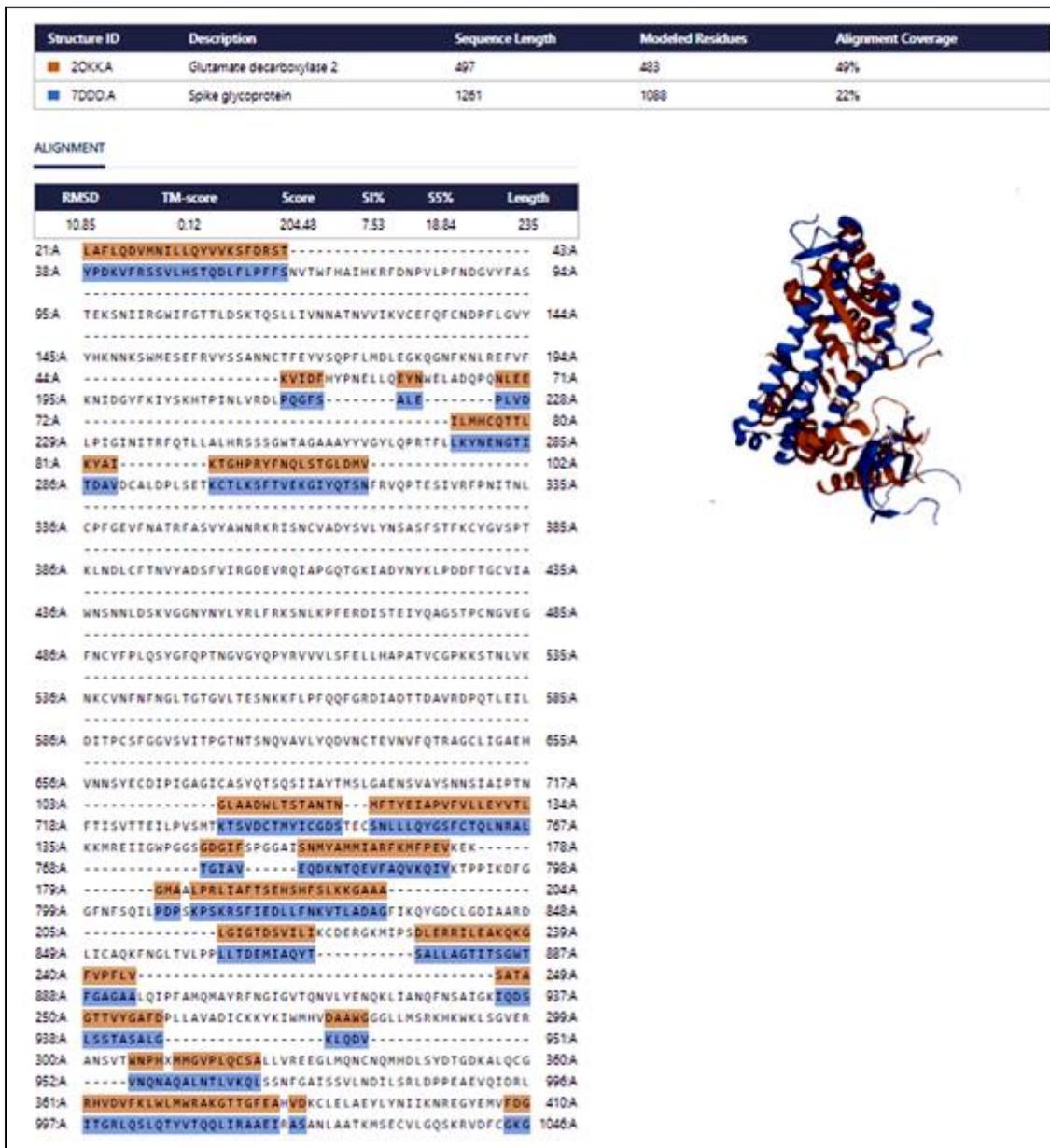


Figura 18. Similaridade entre o 2OKK e 7DDD.

Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 6ZB5 = SI% 6.68 e SS% 17.38

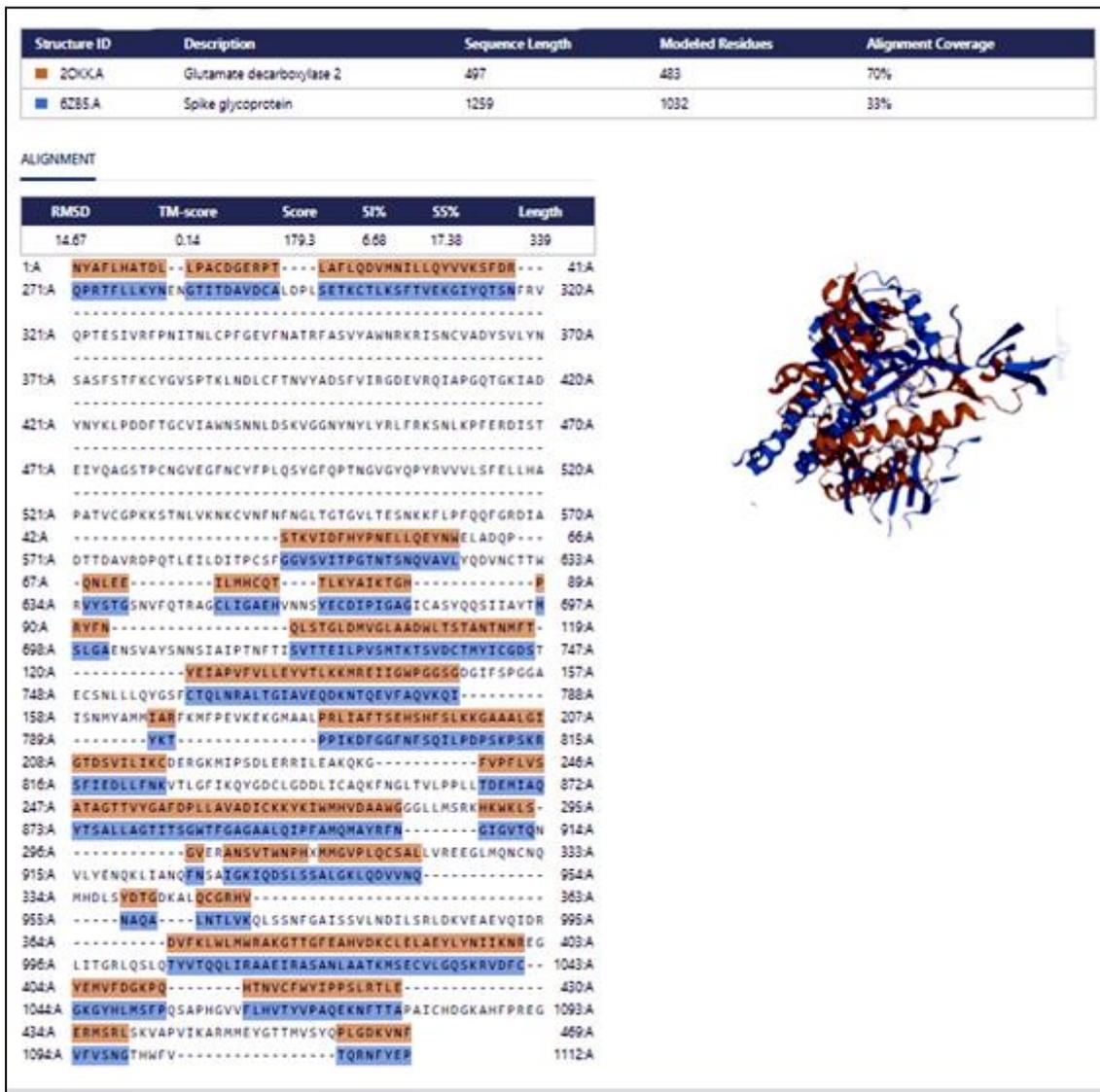


Figura 19. Similaridade entre o 2OKK e 6ZB5.
 Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 6M3M = SI% 4.48 e SS% 10.45



Figura 20. Similaridade entre o 2OKK e 6M3M.
Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DE1 = SI% 6.67 e SS% 22.22

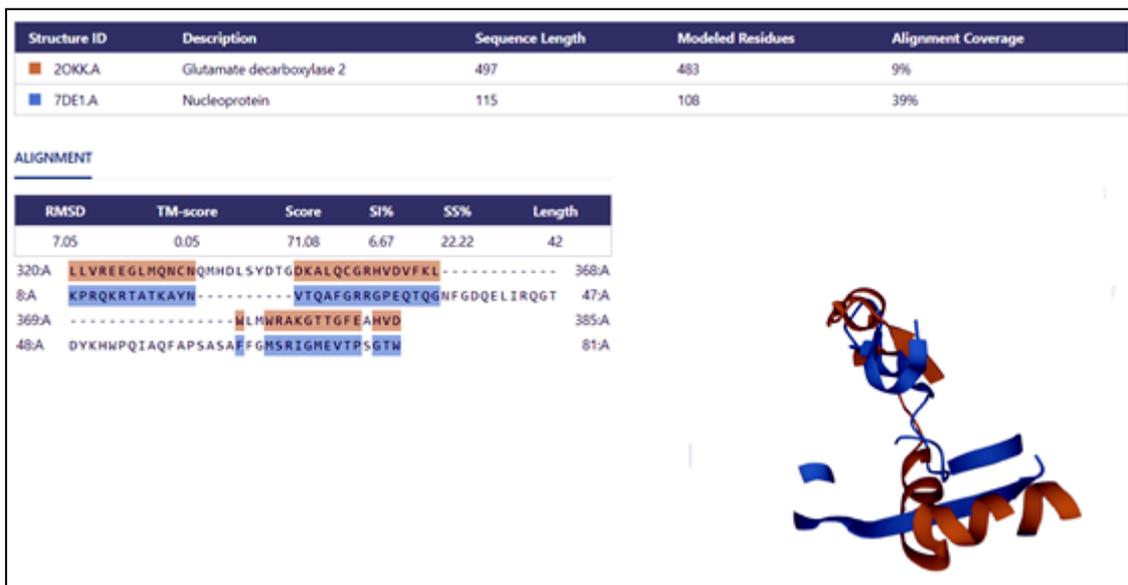


Figura 21. Similaridade entre o 2OKK e 7DE1.
Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7K3N = SI% 3.19 e SS% 15.97



Figura 22. Similaridade entre o 2OKK e 7K3N.
Fonte: Resultado da pesquisa.

- 2OKK e 7DK3 = SI% 3.95 e 17.98



Figura 22. Similaridade entre o 2OKK e 7DK3.
Fonte: Resultado da pesquisa.

DISCUSSÃO

Embora o SARS-CoV-2 não esteja listado entre os vírus envolvidos na etiologia do DM1, nosso estudo propôs a avaliação do desencadeamento do DM1 por mimetismo

molecular através da similaridade de proteínas. Nossos resultados, usando ferramentas de imunoinformática, na avaliação da similaridade de sequência entre AA da insulina humana, do GAD65 e de 7 proteínas selecionadas do SARS CoV-2, podem fundamentar a indução do DM1 pelas proteínas 7K3N e 7DE1 do SARS-CoV-2.

A base da patogênese do DM1 é fundamentada em dois pilares: predisposição genética e existência de autoanticorpos anti-células-beta pancreáticas, anti-GAD65, antiinsulina e antitirosina fosfatase.⁹

É possível que o SARS-CoV-2 tenha a capacidade de levar a modificações pleiotrópicas no metabolismo da glicose, complicando o diabetes já existente ou o desencadeando.¹⁰ Existem vários relatos de uma etiologia viral do DM1, incluindo o coronavírus que se relacionam com os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), sendo observada que uma maior incidência de hiperglicemia e DM1 foram relatados entre pacientes com pneumonia por SARS-CoV do que entre aqueles com pneumonia de outra etiologia.¹¹ Nossas análises podem apoiar a hipótese de mimetismo molecular como um potencial efeito diabetogênico do SARS -CoV-2 para o desencadeamento de DM1.

O termo mimetismo molecular foi usado pela primeira vez em 1964 por Damian para descrever a expressão de similaridade entre antígenos expressos por microrganismos e seus hospedeiros humanos e a resposta imune.¹² O mimetismo molecular é um conceito em evolução, envolvendo não apenas similaridade entre a estrutura molecular da proteína do microrganismo e o proteoma humano, bem como fatores ambientais e genéticos, além de mecanismos concomitantes à seleção positiva / negativa de células T.¹³

Os seguintes critérios podem estar relacionados ao mimetismo molecular: "similaridade entre um epítipo do hospedeiro e um epítipo de um microrganismo ou agente ambiental", "ligação epidemiológica entre a exposição ao agente ambiental ou microorganismo e o desenvolvimento de doença autoimune", "reprodutibilidade da autoimunidade em um modelo animal após a sensibilização com os epítopos apropriados após a infecção com o microorganismo ou exposição ao agente ambiental" e "detecção de anticorpos ou células T que reagem de forma cruzada com ambos os epítopos em pacientes com doença autoimune."¹⁴ Em nosso estudo, atribuímos o desencadeamento do DM1 relacionado ao SARS-CoV-2 à similaridade entre a estrutura molecular da insulina humana e do GAD65 com a estrutura molecular da proteína do SARS-CoV-2.

Estudos sugeriram que o mimetismo molecular desempenha um papel importante na geração de autoimunidade em pacientes com COVID-19.^{15,16} Para desencadear a autoimunidade secundária à infecção, apenas 5 a 6 AA idênticos entre uma proteína viral e uma proteína do hospedeiro são necessários para induzir uma resposta imunológica.¹⁷ Neste trabalho, analisamos a similaridade entre 7 sequências de poliproteína SARS-CoV-2 e 2 antígenos específicos de proteína da célula beta humana, e observamos que o SARS-CoV-2 a insulina humana e o GAD65 compartilham similaridade de sequência AA, e que algumas regiões contêm epítomos do SARS-CoV-2 e autoantígenos de células-beta com elevadas similaridades. Não encontramos na literatura nenhum estudo que avaliasse a similaridade que propomos em nosso estudo.

O GAD65 é uma enzima neuroendócrina, sendo um autoantígeno chave para o desencadeamento do DM1, e os autoanticorpos anti-GAD65 são positivos no soro de 70-80% dos pacientes com DM1, sendo, portanto, um marcador importante na predição e diagnóstico de DM1.¹⁸ A alta resolução estrutura cristalina de GAD65 foi criada em 2007, disponibilizando, assim, vários insights sobre os determinantes moleculares da antigenicidade, assim como um posicionamento atômico dos dados de mapeamento de epítomos.¹⁹ O GAD65 foi empregado como uma função das várias informações sobre determinantes moleculares de antigenicidade em desencadeando DM1. Em nosso estudo, o GAD65 mostrou uma maior similiaridade com a proteína 7DE1 do SARS-CoV-3, enquanto a similaridade mais baixa ocorreu com a proteína 6M3M, apoiando assim o mimetismo molecular entre GAD65 e SARS-CoV-2. No entanto, este mimetismo molecular parece ser mais forte para proteínas SARS-CoV-2 selecionadas.

A insulina é secretada pelas células-beta, indispensáveis para a homeostase glicêmica do corpo. No indivíduo com DM1, ocorre uma insulinite autoimune resultando na destruição das células-beta e consequente ausência de secreção de insulina. Entre os mecanismos patogênicos propostos para o DM1 estão mimetismo molecular, infecção de células-beta não autoimune, alterações nas células T tímicas e ativação imunológica.²⁰ Assim, há evidências de que a infecção viral em indivíduos geneticamente predispostos pode ativar o sistema imunológico por meio do mimetismo molecular, desencadeando o DM1. Em nosso estudo, a insulina humana mostrou uma elevada similaridade com a proteína 7K3N do SARS-CoV-2, enquanto que a similaridade mais baixa ocorreu com a proteína 6M3M, coincidindo com GAD65 e também apoiando o mimetismo molecular entre a insulina humana e o SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

1. Adachi S, Koma T, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A. Commentary: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Front Immunol.* 2020;11:811.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2):281-292.e6.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020 [31/03/2020]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
4. Tatti P, Tonolo G, Zanfardino A, Iafusco D. Is it fair that patients with Type 1 Diabetes (autoimmune) may be spared by the infection of Covid-19. *Medical Hypothesis.* 2020;14:109795.
5. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8:286-98.
6. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the β cells? *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:263–73.
7. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-2130.e2.
8. Shindyalov IN, Bourne PE. Protein structure alignment by incremental combinatorial extension (CE) of the optimal path. *Protein Eng.* 1998; 11(9):739-47.
9. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med.* 2013;30:170-8.

10. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(8):789-90.
11. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47(3):193-9.
12. RT Damian. Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Nat*. 1964; 98:129-149.
13. Kirschner M. Systems Medicine: Sketching the Landscape. *Methods Mol Biol*. 2016;1386:3-15.
14. LK Peterson, RS Fujijami. Molecular mimicry. ME Shoenfeld, ME Gershwin (Eds.), *Autoantibodies*, Elsevier, Burlington (2007).
15. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones*. 2020;25:381-82.
16. Cappello F, Gammazza AM, Dieli F, de Macario, Macario AJ. Does SARS-CoV-2 Trigger Stress-Induced Autoimmunity by Molecular Mimicry? A Hypothesis. *J Clin Med*. 2020; 9:2038.
17. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J*. 1998;12:1255-65.
18. Jayakrishnan B, Hoke DE, Langendorf CG, Buckle AM, Rowley MJ. An analysis of the cross-reactivity of autoantibodies to GAD65 and GAD67 in diabetes. *PLoS One*. 2011;6(4):e18411.
19. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie vírus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1994;94:2125-9.
20. Coppieters KT, Wiberg A, von Herrath MG. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS*. 2012;120(12):941-9.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores concordam que caso o manuscrito venha a ser aceito e postado no servidor SciELO Preprints, a retirada do mesmo se dará mediante retratação.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.