

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Tereza Houdová**

Viry a autoimunní onemocnění  
Viruses and autoimmune diseases

Bakalářská práce

Vedoucí práce:  
doc. RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

Praha, 2024

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 7. 8. 2024

Tereza Houdová

Tato práce vznikla za podpory projektu Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, Projekt č. LX22NPO5103) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU

**Poděkování:**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucí práce doc. RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D. za věnovaný čas, cenné rady, trpělivost a ochotu v průběhu řešení a vypracování této práce. Také děkuji své rodině a přátelům, velmi si vážím Vaší podpory v průběhu studia.

## Abstrakt

Viry jsou dlouhodobě studované jako kofaktory rozvoje autoimunitních onemocnění. Mezi zvažované mechanismy patří virové molekulární mimikry, šíření epitopů a aktivace přihlížející buňky.

V období pandemie SARS-CoV-2 byl pozorován nárůst incidence mnoha autoimunitních onemocnění, mezi které patří i diabetes mellitus 1. typu. Podobnost lidských a virových proteinů, tedy molekulární mimikry, jsou spolu se zánětlivou reakcí, kterou infekce SARS-CoV-2 vyvolává, možnými faktory rozvoje diabetu 1. typu. Za hyperglykemií a dalšími markery spojovanými s diabetem 1. typu, pozorované u pacientů se SARS-CoV-2, ale naopak ze značné části stojí virové mechanismy přispívající spíše k rozvoji sekundárního diabetu a diabetu 2. typu.

Infekce viru Epstein-Baarové násobně zvyšuje riziko rozvoje roztroušené sklerózy, ale dosud není přesně znám mechanismus, kterým se tak děje. Na modelu viru Epstein-Baarové byly pozorovány molekulární mimikry, naproti tomu na modelu roztroušené sklerózy šíření epitopů a aktivace přihlížející buňky. Tyto mechanismy představují imunitní odpověď hostitele, která má ale ve výsledku opačný efekt. Spolu s vlastními mechanismy viru Epstein-Baarové, kterými manipuluje imunitní systém hostitele, molekulární mimikry přispívají k patogenezi roztroušené sklerózy.

**Klíčová slova:** viry, virus Epstein-Baarové, diabetes mellitus, roztroušená skleróza, autoimunitní onemocnění, Covid-19

## Abstract

Viruses have long been studied as developmental cofactors for their influence on the development of autoimmune diseases. Among the mechanisms under consideration, viral mechanisms of molecular mimicry, epitope spreading, and bystander cell activation may contribute to the development of autoimmunity.

An increase in the incidence of many autoimmune diseases, including type 1 diabetes mellitus, has been observed during the SARS-CoV-2 pandemic. The similarity of human and viral proteins, i.e. molecular mimicry, together with the inflammatory response that SARS-CoV-2 infection induces, are possible factors in the development of type 1 diabetes. However, the hyperglycemia and other markers associated with type 1 diabetes observed in SARS-CoV-2 patients are largely due to viral mechanisms contributing to the development of secondary diabetes and type 2 diabetes.

Epstein-Barr virus infection increases the risk of developing multiple sclerosis but the exact mechanism by which this occurs is not yet known. Molecular mimicry has been observed in the model of Epstein Barr-virus, whereas epitope spreading and bystander activation have been observed in the model of multiple sclerosis. These mechanisms represent hosts immune response which in turn has an opposite effect. Molecular mimicry, together with the Epstein-Barr virus's own mechanisms, by which it manipulates the host immune system, probably contribute to the pathogenesis of multiple sclerosis.

**Key words:** viruses, Epstein-Barr virus, diabetes mellitus, multiple sclerosis, autoimmune diseases, Covid-19

# Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>IMUNITNÍ SYSTÉM</b> .....	<b>2</b>
2.1	PŘIROZENÁ IMUNITA .....	2
2.2	SPECIFICKÁ IMUNITA .....	2
2.3	TOLERANCE JAKO DŮLEŽITÁ FUNKCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU .....	4
<b>3</b>	<b>OBRANA ORGANISMU PŘED PATOGENY A AUTOIMUNITA</b> .....	<b>5</b>
3.1	PŘIROZENÉ BARIÉRY PŘED PATOGENY .....	5
3.2	MECHANISMY PŘIROZENÉ IMUNITY .....	6
3.3	MECHANISMY SPECIFICKÉ IMUNITY .....	7
3.4	AUTOIMUNITA .....	7
3.5	MOLEKULÁRNÍ MIMIKRY .....	10
3.6	ŠÍŘENÍ EPITOPŮ .....	11
3.7	AKTIVACE PŘIHLÍŽEJÍCÍ BUŇKY (BYSTANDER ACTIVATION) .....	12
<b>4</b>	<b>SARS-COV-2 A DM1</b> .....	<b>13</b>
4.1	SARS-CoV-2 .....	13
4.2	IMUNITNÍ ODPOVĚĎ NA SARS-CoV-2 .....	13
4.3	DIABETES MELLITUS A SARS-CoV-2 .....	15
4.4	SARS-CoV-2 A MOLEKULÁRNÍ MIMIKRY .....	17
4.5	HYPERGLYKEMIE U INFEKCE SARS-CoV-2 .....	17
<b>5</b>	<b>EBV A ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA</b> .....	<b>20</b>
5.1	VIRUS EPSTEIN-BAAROVÉ A JEHO PERZISTUJÍCÍ FORMY .....	20
5.2	ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A EBV .....	21
5.3	VIROVÉ AUTOIMUNITNÍ MECHANISMY A RS .....	24
<b>6</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>SEZNAM LITERATURY</b> .....	<b>28</b>

## Seznam zkratek

Zkratka	Anglický název	Český název
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2	Angiotensin konvertující receptor 2
AID	Activation-induced cytidine deaminase	Aktivací indukovaná cytidin deamináza
<i>aidca</i>	Activation-induced cytidine deaminase gene	Gen pro aktivací indukovanou cytidin deaminázu
AIRE	Autoimmune regulator	Autoimunitní regulátor
AMP	Antimicrobial peptides	Antimikrobiální peptidy
Ang	Angiotensin	Angiotensin
ANO2	Anoctamin 2	Anoktamin 2
APC	Antigen presenting cell	Antigen prezentující buňky
AT1	Angiotensin II receptor type 1	Angiotensinem II aktivovaný receptor typu 1
AT2	Alveolar type 2 cells	Pneumocyty typu 2
BcR	B cell receptor	B lymfocytární receptor
BFRF3	Reading frame 3 BamHI fragment expressing capsid protein	Čtecí rámec 3 z BamHI fragmentu genu pro expresi kapsidových proteinů
BHRF1	Apoptosis regulator Bam HI fragment H rightward open reading frame 1	Regulátor apoptózy exprimovaný z Bam HI fragmentu H ve čtecím rámci 1 zprava
BRRF2	Reading frame 3 of capsid protein	Čtecí rámec 2 z genu pro expresi kapsidového proteinu
BZLF-1	BamHI Z fragment otevřeného čtecího rámce 1 zleva	BamHI Z fragment leftward open reading frame 1
CD	Cluster of differentiation	Diferenční skupina
CIS	Clinically isolated syndrome	klinicky izolovaný syndrom
CLR	C-type lectin receptors	C-lektinové receptory



CNS	Central nervous systém	Centrální nervová soustava
Covid-19	Coronavirus disease 2019	Onemocnění koronavirem 2019
CRYAB	Alpha-crystallin B	Alfa-crystalin B
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4	Cytotoxický T lymfocytární antigen 4
CXCL10	C-X-C motif chemokine ligand 10	Chemkinový ligand 10 motivu C-X-C
DAMPs	Damage associated molecular patterns	Molekulární vzory spojené s poškozením buněk
DM1	Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus 1. typu
DM2	Type 2 Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus 2. typu
DM3c	Type 3c Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus typu 3c
DNA	Deoxyribonucleic acid	Deoxyribonukleová kyselina
dsNK	Double stranded nucleic acid	Dvouřetězcová nukleová kyselina
dsRNA	Double stranded RNA	Dvouřetězcová RNA
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	Experimentální autoimunitní encefalomyelitida
EBERs	Epstein-Barr virus-encoded small RNAs	Malé RNA kódované virem Epstein-Baarové
EBNA	Epstein-Barr nuclear antigen	Jaderný antigen viru Epstein-Baarové
EBV	Epstein-Barr Virus	Virus Epstein-Baarové
Fc	Fragment crystallizable region	Oblast krystalizovaného fragmentu
Foxp3	Forkhead box protein 3	Protein s forkhead box doménou 3
G6pc	Glucose-6-phosphatase	Glukóza-6-fosfatáza
gHgLgp42	Glycoproteins H ,L, 42	Glykoproteiny H, L, 42

GlialCAM	Glial Cell Adhesion Molecule	Adhezní molekula gliových buněk
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
Gp350/220	Glycoprotein isoforms 350/220	Glykoproteinové izoformy 350/220
GP73	Golgi phosphoprotein 73	Fosfoprotein 73 golgiho aparátu
HEB	Brain blood barrier	Hematoencefalická bariéra
HHV-6	Human herpesvirus 6	Lidský herpesvirus 6
HLA	Human leucocytes antigen	Antigeny lidských leukocytů
HSP	Heat shock protein	Proteiny teplotního šoku
ICOS	Inducible costimulatory molecule	Indukovatelná kostimulační molekula
IFN	Interferon	Interferon
IFNL	Interferon $\lambda$	Interferon $\lambda$
Ig	Imunoglobulin	Protilátka
IL	Interleukin	Interleukin
IRAK-M	Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase M	Monocytární receptor interleukin 1, asociovaný s kinázou M
iTreg	inducible Treg	indukované regulační T lymfocyty
JAK-STAT	Janus kinase/signal transducers and activators of transcription	Signální dráha Janus kináz a signálních převodníků a aktivátorů transkripce
LCL	Lymphoblastoid cell lines	Lymfoblastoidní buněčné linie
LMP	Latent membrane protein	Latentní membránový Protein
LO	Islets of Langerhans	Langerhansovy ostrůvky
m6A	N6-methyladenosin	N6-metyladenosin

MBP	Myelin basic protein	Základní myelinový protein
MCP	Major capsid protein	Hlavní kapsidový protein
Mettl13	Methyltransferase 13	Metyltransferáza 13
Mettl14	Methyltransferase 14	Metyltransferáza 14
MIP1	Macrophage Inflammatory Protein-1	Makrofágový zánětlivý protein 1
mRNA	messenger RNA	messengerová RNA
MyD88	Myeloid differentiation primary response protein 88	Protein primární odpovědi myeloidní diferenciace 88
NF-κB	Nuclear factor kappa B	Nukleární faktor kappa B
NK	Natural Killer	Buněční přirození zabíječi
NRP1	Neutropilin 1	Neutropilin 1
nTreg	Natural T regulatory cells	Přirozené regulační T lymfocyty
ORF	Open reading frame	Otevřený čtecí rámeček
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns	Molekulární vzory spojené s patogeny
Pcx	Pyruvate carboxylase	Pyruvát karboxyláza
PEPCK	Phosphoenolpyruvatecarboxykinase	Fosfoenolpyruvát karboxykináza
PKA	Protein kinase A	Protein kináza A
PLP	Proteolipid protein	Proteolipidový protein
PRR	Pattern recognition receptor	Receptory rozpoznávající molekulární vzory
pTreg	Peripheral regulatory T cells	Periferní regulační T lymfocyty
RAG	Recombination activating gene protein	Protein aktivující rekombinaci

RBD	Receptor binding domain	Receptor vazebná doména
RLR	Retinoic acid- inducible gene I like receptors	Inducibilní geny pro receptory indukovatelné retinovou kyselinou
RNA	Ribonucleic acid	Ribonukleová kyselina
RS	Multiple sclerosis	Roztroušená skleróza
S	Spike protein	Spike protein
SCP	Small capsid protein	Malý kapsidový protein
T-bet+ buňky	T -box transcription factor	T-box transkripční faktor
Tc	Cytotoxic T cell	Cytotoxické T lymfocyty
TcR	T cell receptor	T lymfocytární receptory
TF	Transcription factor	Transkripční faktor
Tfh	T follicular helper cells	Folikulární pomocné T lymfocyty
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$	Transformující růstový faktor $\beta$
Th	Helper T cell	Pomocné T lymfocyty
THP-1	Macrophage-like cell line	Model buněčná linie lidských makrofágů
TLR	Toll-like receptors	Toll-like receptory
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor- $\alpha$	Faktor nádorové nekrózy $\alpha$
Treg	T regulatory cells	Regulační T lymfocyty
Tri1	Triplex monomer protein	Triplexový monomerní protein
Tri2	Triplex dimer protein	Triplexový dimerní protein
TRIF	TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$	TIR-doménový adaptér indukující interferon- $\beta$

V(D)J	Variable, diversity, joining (gene segments)	Variabilní, diverzitní, spojovací (genové segmenty)
VCA	Viral capsid antigen	Antigen virové kapsidy
VZV; HHV-3	Varicella zoster virus; Human herpesvirus 3	Varicella zoster virus; Lidský herpesvirus 3

# 1 Úvod

Imunitní systém chrání organismus před patogeny pomocí komplexních humorálních a buněčných mechanismů. Základní vlastností imunitního systému je tolerance vlastních struktur, která se ustavuje zejména v průběhu vývoje buněk specifické imunity. Narušení této tolerance vede ke vzniku autoimunitních onemocnění. Existuje téměř sto známých autoimunitních onemocnění, přičemž jejich prevalence činí přibližně 700 / 100 000 obyvatel. Příčiny rozvoje onemocnění tvoří kombinace genetických a environmentálních faktorů. Ve spojitosti s některými autoimunitami rostou důkazy o vlivu virů, jakožto externích kofaktorů vzniku a rozvoje daného onemocnění.

Viry patří mezi nejjednodušší organismy, tvořené pouze ribonukleovou (RNA) či deoxyribonukleovou (DNA) kyselinou, proteinovou kapsidou, a případně také lipidovým obalem. Genetická informace RNA oproti DNA virům mutuje s vysokou frekvencí, což znesnadňuje tvorbu imunitní paměti a adekvátní imunitní obranu. Viry jsou obligátní vnitrobuněční parazité, kteří mohou vyvolat řadu akutních onemocnění, nebo se mohou vyskytovat ubikvitěrně a jimi vyvolaná infekce může být bezpříznaková, případně kombinace obojího. Po primární infekci mohou následovat roky latence s epizodami reaktivací. Právě persistentní infekce či infekce latentní s opakovanými reaktivacemi viru může být příčinou onemocnění, která se manifestují i po mnoha letech. Proto je velmi obtížné prokázat vliv virových infekcí u těchto onemocnění.

Období pandemie onemocnění Covid-19, způsobené virem SARS-CoV-2, provázela podezření na potíže spojené nejen s akutní infekcí, ale i komplikace objevující se po vyléčení (tzv. long covid). Mimo jiné byl pozorován nárůst prevalence autoimunitních onemocnění, mezi která patří i diabetes mellitus 1. typu (DM1). DM1 je způsoben poškozením slinivky autoreaktivními T lymfocyty, což vede k narušení produkce inzulínu a k neschopnosti regulovat hladinu cukru v krvi.

Roztroušená skleróza (RS) je neurodegenerativní onemocnění, jehož primární příčina není dosud známa. Populační studie umožnily identifikovat spojení a významně zvýšené riziko rozvoje RS s infekcí virem Epstein-Barrové (EBV). Tato infekce často probíhá bezpříznakově, v adolescenci se v průměru u 50 % jedinců manifestuje jako infekční mononukleóza. Působení EBV na imunitní systém je komplexní. Virus EBV je mimo akutní lytické infekce schopný navodit několik druhů latence, které ovlivňují imunitní systém hostitele. Tento virus je schopný immortalizovat hostitelské buňky a patří mezi onkogenní viry.

Tato práce pojednává o imunitním systému člověka a jeho funkci v obraně proti patogenům, zejména virům a možným změnám v tomto systému vedoucím k rozvoji autoimunitních onemocnění. Popsané jsou zvažované mechanismy, jakými mohou viry přispívat k rozvoji těchto onemocnění. Z mnoha autoimunitních onemocnění a virů, jejichž vztah je zvažován, se práce zaměřuje konkrétně na vztah viru SARS-CoV s DM1 a EBV v souvislosti s RS.

## 2 Imunitní systém

Imunitní systém je soubor mechanismů, buněk, signálních molekul (cytokinů) a lymfoidních orgánů, které chrání organismus před infekčními agens či vlastními abnormálními reakcemi organismu. Imunitní systém spolupracuje s dalšími tělními systémy s cílem udržení stálosti vnitřního prostředí. Dělí se na přirozenou a specifickou imunitu (Krejsek & Kopecký, 2004; Parkin & Cohen, 2001).

### 2.1 Přirozená imunita

Přirozená či vrozená, nespecifická imunita, je vývojově starší. Je schopna rozeznat cizorodé agens a potenciálně škodlivé podněty od těch neškodných či tělu vlastních. Dělí se na buněčnou a humorální odpověď. Tvoří ji přirozené obranné bariéry, tj. kůže a chemické sloučeniny povrchů sliznic, buněčné složky a humorální složky. Mezi buňky přirozené imunity patří mastocyty, makrofágy, bazofily, eozinofily, neutrofil, přirození zabíječi (NK; natural killers) a dendritické buňky. Tyto buňky mají membránové a solubilní receptory rozpoznávající vzorce struktur (PRR; pattern recognition receptor), vysoce konzervovaných struktur patogenů (PAMPs; pathogen associated molecular patterns) a molekulárních vzorců spojených s poškozením buněk (DAMPs; damage associated molecular patterns). Při jejich aktivaci dochází k okamžité reakci a mimo jiné i k fagocytóze patogenu. Antigen prezentující buňky (APC; antigen presenting cell), mezi které patří např. dendritické buňky, prezentují fagocytované části proteinů, tzv. antigeny cizorodých cílů, T lymfocytům. Tím dojde k aktivaci mechanismů specifické imunity. Vazba na PRR receptory také aktivuje buněčné signální kaskády vedoucí ke změně exprese genů regulujících imunitní odpověď. Humorální složku přirozené imunity tvoří cytokinová odpověď a komplementový systém. Interferony se významně podílejí na protivirové imunitní odpovědi, zejména dráha interferonu (IFN) IFN- $\beta$ . Tři dráhy komplementu dokáží identifikovat, vázat a zneškodňovat nebezpečné cizorodé molekuly a účastní se prozánětlivé a koagulační kaskády (Krejsek & Kopecký, 2004).

### 2.2 Specifická imunita

Mechanismy specifické či adaptivní imunity jsou evolučně mladší. Specifická imunita je tvořena buněčnou složkou v podobě T lymfocytů a humorální složkou, kterou představují

protilátky produkované B lymfocyty. T i B lymfocyty mají na svém povrchu specifické, geneticky determinované receptory. Vazba antigenu patogenu na tyto receptory spouští množení aktivovaného T či B lymfocytu a dochází k jeho proliferaci a diferenciaci do efektorových a paměťových buněk. Díky existenci paměťových buněk je při opakovaném setkání s patogenem specifická imunologická reakce výrazně rychlejší. T lymfocyty vznikají v průběhu embryonálního vývoje v kostní dřeni, odkud putují jako prekurzorové buňky do thymu, kde podstupují maturaci. Během maturace dochází k rekombinaci variabilních, diverzitních a spojovacích (V(D)J; variable, diversity, joining) genových úseků pro jejich T buněčné receptory (TcR; T cell receptor), která významně zvyšuje jejich různorodost (Krejsek & Kopecký, 2004; Parkin & Cohen, 2001). Náhodnost tohoto procesu ale vede i ke vzniku autoreaktivních receptorů, které jsou nicméně v průběhu maturace eliminovány. Vznikají dvojité pozitivní pro diferenciací skupinu CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T lymfocyty (CD; cluster of differentiation), které dále podstupují pozitivní a negativní selekci. V průběhu pozitivní selekce se setkávají s lidskými leukocytárními antigeny (HLA; human leukocyte antigens), jež musí být schopné rozpoznat a mít k nim určitý stupeň afinity. V průběhu negativní selekce jsou vyvíjejícím se lymfocytům prezentovány vlastní tělní antigeny. Buňky s přílišnou afinitou k vlastním antigenům jsou usmrceny apoptózou. Vyjimku tvoří regulační T lymfocyty. Výsledkem jsou CD4<sup>+</sup> T lymfocyty rozpoznávající HLA II a cytotoxické CD8<sup>+</sup> T lymfocyty rozpoznávající HLA I molekuly. Maturované T lymfocyty putují krevním a lymfatickým systémem, kde při setkání s HLA exprimující buňkou dojde k jejich aktivaci, následně k diferenciaci a proliferaci. Pro aktivaci T lymfocytů jsou zapotřebí, kromě rozpoznání HLA I/II, ještě kostimulační interakce, adhezní molekuly a příslušný kontext cytokinového prostředí. Tento komplexní systém negativně reguluje aktivaci T lymfocytů a přispívá tak k vysoké specificitě kontroly vzniku potenciálně autoreaktivních buněk. Mezi nejvýznamnější kostimulační molekuly patří CD28, cytotoxický T lymfocytární antigen 4 (CTLA-4; cytotoxic T lymphocyte antigen 4), či indukovatelná ko-stimulační molekula (ICOS; inducible costimulatory molecule) na povrchu T lymfocytů kooperujících s receptorovými molekulami CD80 a CD86 (Krejsek & Kopecký, 2004; Parkin & Cohen, 2001).

T lymfocyty se dělí na pomocné (Th; helper T cell) a cytotoxické (Tc; cytotoxic T cell). CD4<sup>+</sup> Th lymfocyty koordinují imunitní odpověď aktivací dalších složek imunitního systému včetně B lymfocytů. Podle cytokinů, které tyto buňky produkují, se dále dělí na subpopulace. Mezi nejběžnější patří Th1, Th2 a Th17. Th1 lymfocyty podporují proliferaci T lymfocytů, produkují interleukin (IL) IL-2 a IFN- $\gamma$ , aktivují makrofágy a NK se schopností ničit buňky napadené intracelulárními patogeny. Th2 buňky produkují interleukiny IL-4, IL-5, IL-6 a IL-10. Dále podporují tvorbu protilátek (Ig; immunoglobulins) třídy IgE a růst eozinofilů



(Parkin & Cohen, 2001). Jejich hlavní funkce je v obraně proti extracelulárním parazitům (Krejsek & Kopecký, 2004). Th17 produkují např. IL-17, faktor nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-26 a jsou od počátku výzkumu spojovány s autoimunitními nemocemi (Tesmer et al., 2008). Cytotoxické CD8<sup>+</sup> T lymfocyty se přímo vážou na specifické antigeny cílové buňky, narušují její membránu a vyvolávají buněčnou smrt (Krejsek & Kopecký, 2004; Parkin & Cohen, 2001).

B lymfocyty, stejně jako T lymfocyty, podstupují V(D)J rekombinaci již v prekurzorovém stádiu. Nicméně u B lymfocytů se tak děje v kostní dřeni, kde vznikají nezralé B buňky s neaktivními B buněčnými receptory (BcR; B cell receptor) a jejich IgM a IgD transmembránovými podjednotkami (Bonasia et al., 2021). BcR je tvořen dvěma identickými lehkými a dvěma identickými těžkými podjednotkami, ty zároveň tvoří vazebnou doménu krystalizovatelného fragmentu (Fc; fragment crystallizable). Vzniklé pre-B buňky nejprve putují do germinálních center lymfatických uzlin, kde se setkají s antigenem na povrchu APC, maturují na další subtypy a podstupují tzv. somatickou hypermutaci, díky které vznikají kombinace podjednotek, což umožňuje vznik Ig s vysokou afinitou k antigenu. Zatímco IgM mají slabší afinitu k velkému množství antigenů, IgG mají vysokou afinitu ke konkrétním antigenům. Subtypy IgG, IgG1 a IgG3 jsou typické pro počáteční fáze virové infekce. Aktivace specifickým antigenem umožní tvorbu specifických protilátek plazmatickými buňkami, které se diferencují z B buněk. (Modrow et al., 2013). Část B lymfocytů se také diferencuje na paměťové buňky schopné rychlejší odpovědi v případě opakované infekce (Krejsek & Kopecký, 2004)

Protože mechanismem rekombinace a následné mutageneze BcR vznikají náhodné kombinace podjednotek, značná část z nich je autoreaktivní. Proto je tento proces doprovázen kontrolními body po celou dobu vývoje buněk. V případě autoimunitních onemocnění přestává být kontrola účinná, či je značně omezena (Bonasia et al., 2021).

### 2.3 Tolerance jako důležitá funkce imunitního systému

Jak bylo zmíněno v předchozí části, během vývoje T lymfocytů dochází k eliminaci těch imunitních buněk, které mají přílišnou afinitu vůči molekulám HLA hostitele. Jisté skupiny těchto autoreaktivních buněk však mohou být diferencované v buňky, jako jsou regulační T lymfocyty (Treg; T regulatory cell) či T lymfocyty podobné buňkám přirozené imunity (Loh et al., 2023). Specifické CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> buňky jsou diferencovány na Treg, exprimující proteinový TF s forkhead box doménou 3 (Foxp3; forkhead box protein 3). Experimenty na myších ukázaly, že pro správnou funkci Treg je klíčový TF autoimunitní regulátor (AIRE; autoimmune regulator) a vývoj v novorozeneckém období, kdy Treg osídlují lymfatické orgány. Funkcí Treg buněk je regulace imunitní reakce, potlačují klasické T lymfocyty,

jejich aktivaci, autoreaktivitu a pomáhají zachovávat centrální toleranci. Kromě populace přirozených Treg (nTreg; natural Treg), která se po diferenciaci v thymu dostává do periferních tkání, existuje také skupina indukovaných (iTreg; induced Treg) či periferních (pTreg; peripheral Treg), které vznikají přímo v perifériích z CD4+CD25+Foxp3<sup>-</sup> prekurzorů a Foxp3 začnou exprimovat s odstupem času (Savage et al., 2020). pTreg rozpoznávají spíše cizí antigeny, které buňky prezentují a vlastní antigeny, se kterými se klasické T lymfocyty nesetkaly v průběhu jejich vývoje v thymu. Další rozdíly mezi přirozenými a indukovanými populacemi jsou předmětem intenzivního výzkumu (Adeegbe & Nishikawa, 2013). Treg dále hrají roli při opravách tkání a imunitních reakcích proti nádorům, kde má jejich působení zpravidla negativní důsledek pro pacienta. Studie naznačují, že nádory jsou schopné jednak rekrutovat nTreg, ale také indukovat vznik nových iTreg, což potlačuje T lymfocytární odpověď v místě nádoru (Curiel et al., 2004; Ghiringhelli et al., 2005).

### 3 Obrana organismu před patogeny a autoimunita

#### 3.1 Přirozené bariéry před patogeny

Ke vstupu do hostitelského organismu využívají viry různé cesty. Jedny z nejčastějších vedou skrze epitel sliznic v trávicím, dýchacím a urogenitálním traktu. Dále může být virus přenesen z matky na plod, častou vstupní branou je i oko. Sliznice pokrývají vnitřní povrchy tělních dutin i místa kontaktu s vnějším prostředím. Jsou pokryté vrstvou hlenu, který produkují pohárkové buňky. Epitel respiračního traktu obsahuje také řasinkové buňky, které posouvají hlen a zbavují tak organismus zachycených škodlivin. Kůže, jakožto přirozená bariéra, je tvořena dvěma vrstvami, a to vrchní epidermis a spodní dermis. Buňky epidermis tvoří vícevrstevný diferencovaný dlaždicový epitel. Buňky epitelu se během diferenciaci postupně posouvají k povrchu, a odumřelé se uvolňují do mezibuněčných prostor. Aby mohl virus vstoupit do organismu a vyvolat infekci, musí překonat chemickou obranu kůže v podobě mazu, a kyselé prostředí na povrchu kůže či sliznic.

Centrální nervový systém je považován za imunitně privilegované místo, je oddělen hematoencefalitickou bariérou (HEB), jejíž prostupnost je obecně velmi omezena, a to i pro buňky imunitního systému. Je tvořena bazální membránou a vrstvou endotelu spojenou těsnými spoji, které jsou obklopené pericyty a výběžky astrocytů. Prostupnost může být modulována cytokiny, které mění adhezivní vlastnosti endotelu.

Pokud virus do těla pronikne, imunitní systém brání viru v replikaci, eliminuje napadené buňky a nově vznikající viriony. Organismus člověka napadeného virem odpovídá mechanismy jak specifické, tak nespecifické imunity (Krejsek & Kopecký, 2004; Louten, 2016).

### 3.2 Mechanismy přirozené imunity

Viry využívají ke své replikaci aparát permissivní buňky a jejich reprodukce vede k poškození, či úplnému zničení buňky. Poškození buněk a tkání způsobuje vylití signálních molekul, a zároveň se uvolňují nové virové částice, detekovatelné pro buňky nespecifické imunity. PRR těchto buněk rozpoznávají molekuly specifické pro patogeny, a tedy i viry PAMPs a molekuly asociované s poškozením buněk DAMPs. Toll-like receptory (TLR; Toll-like receptors) jsou transmembránové proteiny ze skupiny PRR. TLR3, TLR7, TLR8 a TLR9 rozpoznávají molekuly virových nukleových kyselin. Pokud TLR7, TLR8 či TLR9 plazmatických dendritických buněk rozpozná některou z virových struktur, dojde ke spuštění signální dráhy primární odpovědi myeloidní diferenciace - závislé (MyD88; Myeloid differentiation primary response 88), která vede skrze transkripční nukleární faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B; Nuclear factor kappa B) ke změně exprese genů zánětlivé i specifické imunitní odpovědi. TLR3 CD8 $\alpha$  dendritických buněk rozpoznávají dvojřetězcovou RNA (dsRNA; double stranded RNA), obsaženou ve fagocytovaných apoptotických tělíscích, které se uvolňují z mrtvých buněk. Rozpoznání dsRNA receptory TLR3 pak vede přes TIR-doménový adaptér indukující interferon- $\beta$  - závislou (TRIF; TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ ) signalizační dráhu k maturaci dalších dendritických buněk prezentujících antigen T lymfocytům, čímž je aktivována i specifická imunitní odpověď (Kawai & Akira, 2006; Lester & Li, 2014). Produkce cytokinů v místě poškození, zejména IFN- $\alpha$  a IFN- $\beta$ , příp. IFN- $\gamma$ , je důležitá pro mobilizaci antigen prezentujících buněk, NK a CD8 $^+$  T buněk. Interferony zároveň chrání okolní buňky, protože aktivují signální dráhy Janus kináz a signálních převodníků a aktivátorů transkripce (JAK-STAT; Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), které regulují expresi genů důležitých pro obranu proti virům, zejména skupinu genů interferonů typu I (IFN I). IFN I mají vliv na maturaci dendritických buněk, stejně jako i na jejich prezentaci virových antigenů (Kawai & Akira, 2006). Zatímco TLR3, TLR7, TLR8 a TLR9 jsou vnitrobuněčné, TLR2 a TLR4 jsou lokalizované na vnějším povrchu buněk a rozpoznávají zejména proteiny virové obálky (Lester & Li, 2014).

Druhou skupinou PRRs jsou receptory skupiny inducibilních genů pro receptory indukovatelné kyselinou retinovou (RLR; Retinoic acid-inducible gene I like receptors). Na rozdíl od TLR, které jsou transmembránové, RLR se nachází v buněčné cytoplazmě a rozpoznávají jedno i dvouřetězcovou RNA. Tyto receptory rozpoznávají konkrétní úseky a motivy virové RNA. Jejich aktivace také vede k produkci IFN I a zánětlivé odpovědi (Ireton & Gale Jr., 2011).

Třetím typem PRRs jsou C-lektinové receptory (CLR; C-type lectin receptors) rozpoznávající cukerné struktury na povrchu virů i jiných patogenů. Aktivace receptorů

imunitních buněk jsou nicméně pro virus nechtěným vedlejším efektem jeho šíření, pokud se nejedná o ty viry, které se replikují přímo v imunitních buňkách. Infikované buňky exprimují na svém povrchu části virových proteinů, které dokáže zachytit komplementový systém a spustit kaskádu vazeb a štěpení komplementových proteinů. Výsledkem může být jednak vytvoření póru a následná smrt infikované buňky, ale zároveň se vedlejší produkty kaskády uvolňují do okolí, kde přitahují makrofágy a neutrofilů a zvyšují uvolňování histaminu. Ten zvyšuje průtok krve v místě infekce a prostupnost cév, což umožňuje rychlejší přístup dalším imunitním buňkám, podporuje tvorbu zánětu a umožňuje rychlejší reakci (Modrow et al., 2013; Murphy et al., 2017).

### 3.3 Mechanismy specifické imunity

Protože jsou viry intracelulární parazité, důležitá je především T lymfocytární odpověď CD8<sup>+</sup> buněk, rozpoznávajících HLA I. Th lymfocyty interagují s APC HLA II a fragmenty fagocytovaných, infikovaných buněk. Poté Th uvolní do okolí ILs a INFs, které přivolají CD8<sup>+</sup> T lymfocyty. Ty spustí buněčnou apoptózu a chrání okolní buňky produkcí IFN- $\gamma$ , který zvyšuje expresi HLA II a posiluje funkci CD8<sup>+</sup>T lymfocytů (Krejsek & Kopecký, 2004; Modrow et al., 2013). B lymfocyty se diferencují v plazmatické buňky produkující protilátky, které se mohou navázat na specifické antigeny viru, respektive na epitopy virových povrchových proteinů, čímž je neutralizují a zabrání částici v navázání na další buňku. Protilátky mohou též celou částici obalit, čímž přitáhnou další buňky, např. komplementového systému pro zneškodnění virové partikule, dále NK buňky, makrofágy, aj. (Baron, 1996).

Viry schopné vyvolat latentní infekci mohou v organismu přetrvávat a být pro imunitní systém neviditelnými (př. všechny herpetické viry). Jiné viry, vyvolávající perzistentní infekci, mohou stimulovat imunitní systém k imunopatologické reakci, která vede k opakovanému kontinuálnímu poškozování infikované tkáně (Baron, 1996).

### 3.4 Autoimunita

Autoimunita je imunologická, patologická reakce, kdy složky imunitního systému působí proti vlastním strukturám organismu. Je způsobena ztrátou schopnosti centrální tolerance, v důsledku čehož organismus ztrácí schopnost efektivní eliminace autoreaktivních klonů T lymfocytů, což vede k zánětlivému poškození vlastních buněk, tkání a orgánů.

Autoimunní onemocnění se mohou vyznačovat jak přítomností autoprotilátek (humorální), tak antigenně specifických buněk (buněčná reakce). Dle rozsahu zasažené části těla se autoimunní onemocnění dělí na orgánově specifické a systémové (Krejsek & Kopecký, 2004). Lze též vyčlenit orgánově lokalizovaná onemocnění, která se projevují preferenčně poškozením určitého orgánu, ale zároveň lze detekovat i autoprotilátky proti orgánově nespecifickým antigenům. V současnosti je známo téměř sto autoimunitních onemocnění (Wang et al), která

postihují přibližně 5 % populace, přičemž jejich prevalence je závislá na geografické poloze, podnebí a životním stylu. Vyšší výskyt je ve vyspělých zemích a mezi pacienty převažují ženy (Rojas et al., 2018; L. Wang et al., 2015).

Autoimunitní onemocnění jsou většinou multifaktorové, roli hrají genetické, epigenetické faktory i faktory prostředí. Rizikové faktory lze rozdělit na vnitřní a vnější. Mezi ty první lze řadit určité mutace alel genů pro HLA molekuly, ale existují i monogenní onemocnění, tj. způsobené mutací v jediném genu, jako je například autoimunní lymfoproliferativní syndrom či autoimunní polyendokrinopatie, které se vyznačují narušením vývoje T lymfocytů. Mezi vnější faktory patří např. výživa, kouření, vystavení těžkým kovům, hormonální a mikrobiální tělní prostředí či očkování. K možným vysvětlením patří také vliv stresu, či UV záření a znečištění životního prostředí, specifické pro dané geografické oblasti a jejich vliv na epigenetické modifikace vznikajících v důsledku těchto faktorů. Genetické a environmentální faktory tak mohou být propojené (Pers et al., 2021; L. Wang et al., 2015).

Již po dlouhou dobu je ve vztahu k autoimunitním onemocněním věnována pozornost virům. Přestože viry u lidí nejsou pravděpodobně primární příčinou autoimunitních onemocnění, množí se vědecké důkazy o jejich vlivu, a to především na iniciaci onemocnění u jedinců s genetickými dispozicemi a při souhře s dalšími rizikovými faktory (Tabulka 1) (Chang et al., 2023). Možné molekulární mechanismy, kterými mohou viry přispívat k projevům autoimunity jsou molekulární mimikry, šíření epitopů a aktivace přihlížející buňky (Sundaresan et al., 2023). Daný mechanismus je často navrhován pro konkrétní virus, definitivní kauzální spojení však pro žádné onemocnění či virus nebylo prokázáno a je stále předmětem výzkumu.

Protilátky jsou rozpustnou formou BcR, váží se na antigeny a patogeny, a označují je tak pro fagocytující buňky. Jak bylo zmíněno dříve, protilátky jsou tvořeny plazmatickými buňkami, které se diferencují z B lymfocytů. Nicméně tato diferenciace je závislá na kostimulačních signálech od T lymfocytů, pokud tedy funguje proces centrální tolerance T lymfocytů fyziologicky optimálně, neměly by se B lymfocyty dostat až do stadia autoreaktivních plazmatických buněk (Krejsek & Kopecký, 2004). Vznik autoprotiáték u orgánově specifických autoimunitních onemocnění je přisuzován zánětu v daném orgánu. Nicméně protilátky s nízkou afinitou (IgM), ale i nízké koncentrace IgG, bývají částečně autoreaktivní i u zdravých jedinců. Mohou se podílet na likvidaci buněčných zbytků v případě zánětu. Tyto částečně autoreaktivní přirozené protilátky, respektive B lymfocyty, které je produkují, zároveň představují možné prekurzory pro vznik vysokoafinitních autoprotiáték

poté, co projdou somatickou hypermutací a dalšími procesy vývoje BcR po aktivaci v zánětlivém prostředí (Elkon & Casali, 2008).

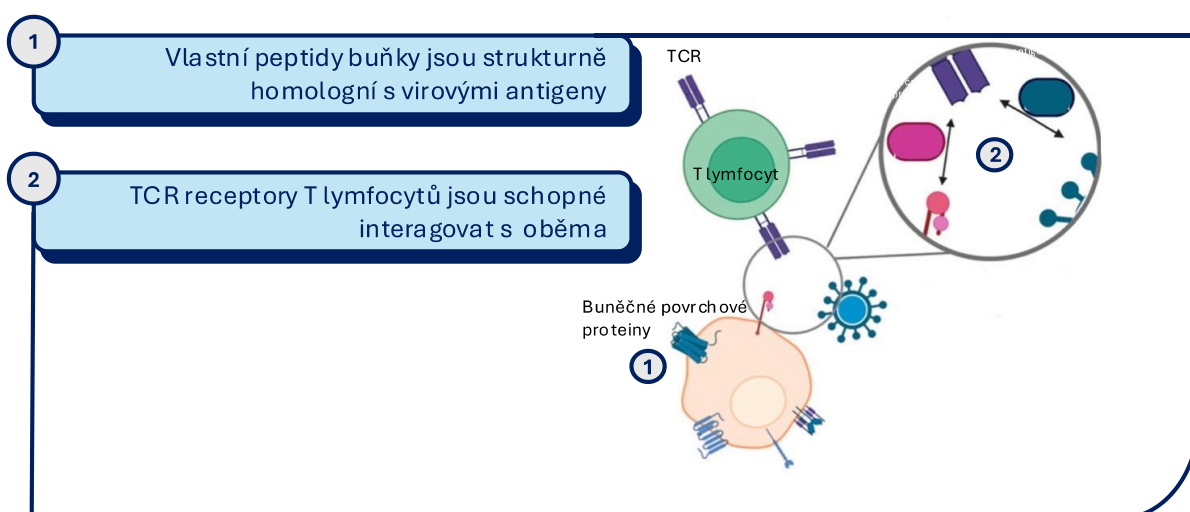
Nejčastější Autoimunitní onemocnění	Standardizovaná incidence	Možný indukující virus	Mechanismus s nejsilnější spojitostí či účinkem
	100 000 obyvatel		
Hashimotova tyreoiditida	161,5	Virus Epstein-Barrové	–
Psoriáza	149,2	–	–
Revmatoidní artritida	94,0	Virus Epstein-Barrové	Šíření epitopů
		Cytomegalovirus	
Gravesova choroba	66,0	Virus Epstein-Barrové	–
Revmatická polymialgie	62,5	–	–
Idiopatické střevní záněty	49,0	–	–
Vaskulitida	42,5	Virus hepatitidy C	–
Perniciózní anémie	34,9	–	–
Celiakie	29,6	–	–
Vitiligo	18,4	–	–
Ankylozující spondylartritida	11,8	–	–
Sjögrenův syndrom	10,7	Virus hepatitidy C	Aktivace přihlížející buňky
Roztroušená skleróza	10,4	Virus Epstein-Barrové	Molekulární mimikry
		Theilerův virus	–
		Variocella zoster virus	–
		Virus spalniček	–
		Cytomegalovirus	Molekulární mimikry
Systémový lupus erythematoses	9,4	Cytomegalovirus	Šíření epitopů
Diabetes mellitus 1. typu	5,9	Enteroviry	Molekulární mimikry
		SARS-CoV-2	Molekulární mimikry
		Coxsackievirus B1	Molekulární mimikry
Addisonova choroba	4,0	–	–
Primární biliární cirhóza	3,6	–	–
Systémová sklerodermie	3,3	–	–
Myasthenia gravis	2,8	Virus západonilské horečky	Molekulární mimikry
Autoimunitní onemocnění obecně	700,8		

**Tabulka 1:** Seznam devatenácti nejčastějších autoimunitních onemocnění a virů, které jsou zvažovány u některých z nich jako možný kofaktor. Uvedené jsou i nejpravděpodobnější mechanismy (Chang et al., 2023; Conrad et al., 2023; Nunez-Castilla et al., 2022; Smatti et al., 2019)

### 3.5 Molekulární mimikry

O molekulárních mimikrách hovoříme, když jsou peptidy derivované z povrchových struktur viru velmi podobné strukturám vlastních buněk organismu, v důsledku čehož dojde ke zkřížené autoreaktivitě. Zpravidla se jedná o shodu v minimálně 5 aminokyselinách v řadě, přestože se podobnost může vyskytovat na různých úrovních od strukturní podobnosti až ke kompletní shodě celého proteinu. Rojas et al. (2018) definuje i další podmínky pro průkazné molekulární mimikry v souvislosti s autoimunitními nemocemi. Receptory BcR či TcR musí zkříženě reagovat vůči mimikujícímu epitopu patogena a vlastnímu epitopu pacienta. Musí existovat spojení s patogenem (či jiným faktorem) a onemocněním, které by měly virové mimikry způsobovat, a to na populační úrovni. Zkřížená reaktivita epitopů musí být potvrzena na experimentálním modelu (Rojas et al., 2018).

Tento mechanismus může být využitý i ve prospěch hostitele, pokud je imunitní systém schopný rozpoznat cizorodý antigen příbuzného patogena pomocí paměti vůči těm epitopům, se kterými už se setkal (Rojas et al., 2018). Navržen je také jako příčina zvýšení incidence autoimunitní narkolepsie po vakcinaci H1N1 vakcínou proti chřipce, vlivem mimiker mezi povrchovým antigenem viru chřipky a specifických neuronů hypothalamu (Gauffin et al., 2024; Luo et al., 2018). Molekulární mimikry představují jeden z možných mechanismů aktivace autoimunitního onemocnění virovou infekcí (Obrázek 1). Nicméně faktory prostředí jako chemikálie obsažené v potravinách či v kosmetice a genetické předpoklady představují komplexní řetězec rizikových faktorů (Nunez-Castilla et al., 2022).

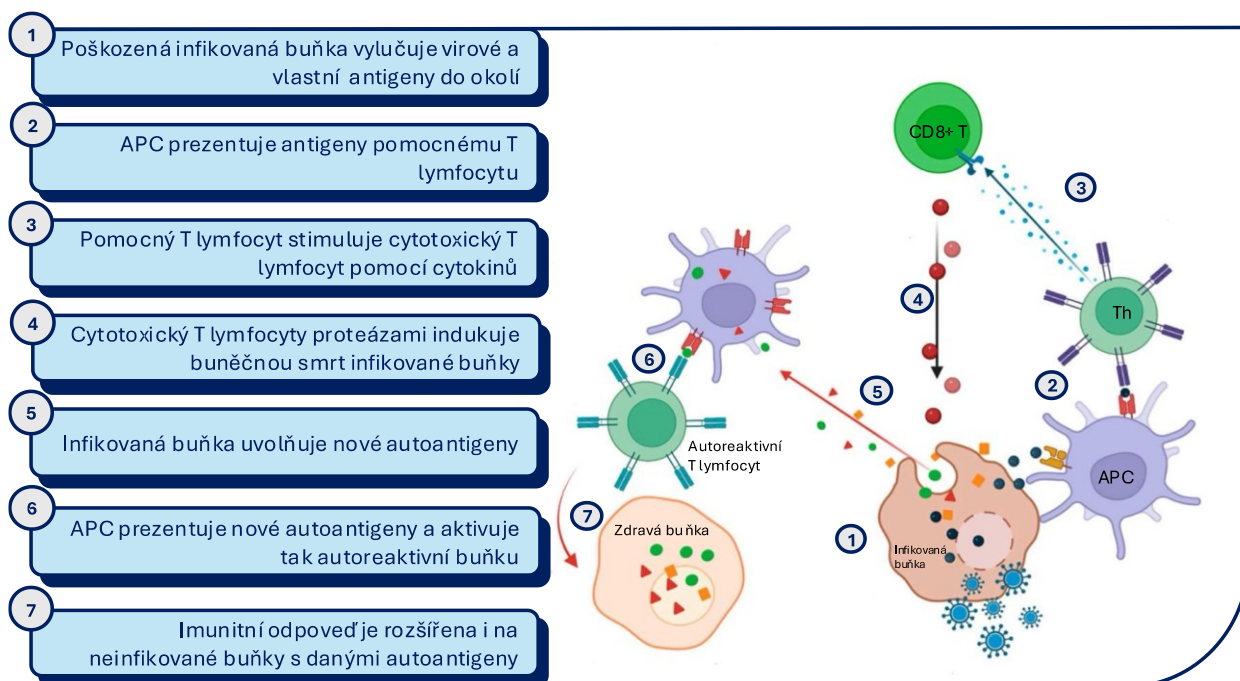


**Obrázek 1:** Mechanismus molekulárních mimiker; převzato a upraveno (Sundaresan et al., 2023)



### 3.6 Šíření epitopů

Šíření epitopů je mechanismus, kdy se imunitní odpověď rozšiřuje z původně rozpoznávaného či aktivovaného epitopu jednoho antigenu i na další epitopy, případně i na další antigeny stejného či jiných proteinů. Imunitní odpověď na původní antigen a jeho štěpení může vést k odhalení tzv. kryptických epitopů, které byly do té doby skryté a neinteragovaly by s imunitními buňkami. Za fyziologických podmínek se jedná o prospěšný mechanismus zvyšující pravděpodobnost rozpoznání patogenu a tento proces zahrnuje komplexní signalizační kaskády. Poprvé byl popsán na modelu RS v roce 1992. Přestože bylo onemocnění vyvoláno imunizací vůči pouze jednomu konkrétnímu epitopu základního myelinového proteinu (MBP; myelin basic protein), v pozdějších fázích vykazovala populace T lymfocytů izolovaných ze sleziny reaktivitu i k dalším epitopům MBP (Lehmann et al., 1992). Navrhován je nicméně i u DM1 (podrobněji viz kapitola 4.4). Předpokladem v případě DM1 je předchozí existence autoantilátek proti úseku inzulinu B9-23. Myši (neobézní diabetické, model DM1) u nichž byla navozena tolerance tohoto epitopu měly výrazně sníženou incidenci rozvoje DM1 oproti kontrolní skupině (20-30 % vs. 80 %) a nedocházelo u nich k zánětu Langerhansových ostrůvků (LO).



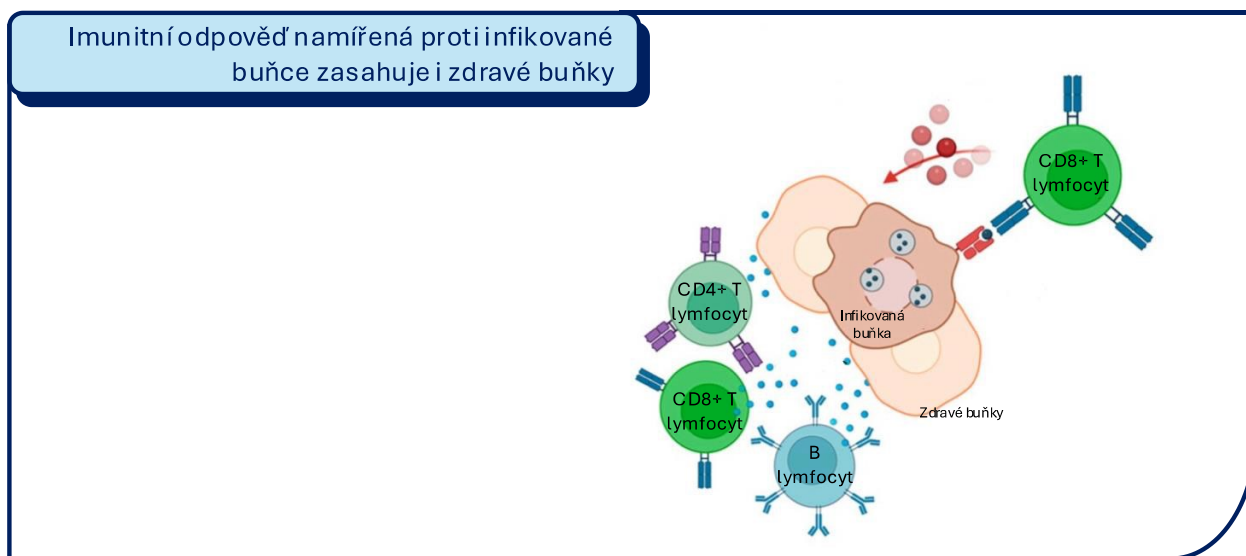
**Obrázek 2:** Mechanismus šíření epitopů; převzato a upraveno (Sundaresan et al., 2023)



Analýza opožděné imunitní odpovědi ukázala, že imunizace vůči B9-23 inzulinu vedla k inhibici T lymfocytární odpovědi na daný epitop. Ale u starších myší nastolení tolerance vůči B9-23 před propuknutím onemocnění nezabránila rozvoji onemocnění. Autoři předpokládají šíření epitopů do dalších částí inzulinu před propuknutím DM1 (Lehmann et al., 1992; Prasad et al., 2012). Na druhou stranu, zánětlivé podmínky mohou vést k poškození buněk, odhalení autoantigenů a rozšíření imunitní odpovědi na jejich autoantigeny, přestože původně byly cílem patogenní proteiny (Obrázek 2). K této reakci je nutná přítomnost autoreaktivních T lymfocytů (Sundaresan et al., 2023).

### 3.7 Aktivace přihlížející buňky (bystander activation)

Aktivace přihlížející buňky označuje situaci, kdy jsou T a B lymfocyty aktivovány nezávisle na jejich TcR a BcR receptorech. Jedná se o nescifickou aktivaci různými mechanismy. Cytotoxické CD8<sup>+</sup> T lymfocyty, bohaté na CD44, mohou být aktivovány v zánětlivém prostředí či působením interleukinů IL-12, IL-15 či IL-18. Data naznačují, že detekce virové nukleové kyseliny v jedné buňce může vyústit v signalizaci buňkám sousedním a obě buňky začnou produkovat protivirové cytokiny (Obrázek 3). Protivirová reakce byla pozorována i v případě hepatocytů sekretovaných váčků s virem (hepatitidy C), které byly následně pohlceny dendritickými buňkami. Za předpokladu, že je takto aktivována autoreaktivní buňka v místě zánětu, může být spuštěna širší autoimunitní reakce (Pacheco et al., 2019; Sundaresan et al., 2023).



**Obrázek 3:** Mechanismus aktivace přihlížející buňky; převzato a upraveno (Sundaresan et al., 2023)

## 4 SARS-CoV-2 a DM1

### 4.1 SARS-CoV-2

Covid-19 je onemocnění vyvolané virem SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 patří do skupiny koronavirů, tj. RNA virů s genomem tvořeným jednořetězcovou nukleovou kyselinou s pozitivní polaritou. Genom kóduje pro čtyři hlavní strukturní proteiny, z nichž z hlediska vstupu do buněk je nejdůležitější Spike (S) protein (Wu et al., 2020). S protein je tvořen třemi monomerními podjednotkami, z nichž každá obsahuje S1 a S2 podjednotku. Receptor vazebná doména (RBD; receptor binding domain) na S1 váže buněčný angiotensin konvertující receptor 2 (ACE2; angiotensin converting enzyme), a zároveň dochází ke štěpení S1/S2 transmembránovými serinovými proteázami TMPRSS2 a katepsiny způsobující změnu konformace viru i receptoru a usnadňující fúzi (Hoffmann et al., 2020). Ko-receptor, který SARS-CoV-2 využívá je neutropilin 1 (NRP1) (Daly et al., 2020). Navržena je i řada dalších receptorů, nicméně největší pozornost je věnována ACE2, zejména proto, že se vyskytuje v mnoha tkáních a je vysoce exprimován v dýchacím aparátu člověka (Hamming et al., 2004), což vysvětluje komplikace spojené s infekcí SARS-CoV-2.

### 4.2 Imunitní odpověď na SARS-CoV-2

Covid-19 se projevuje kašlem, horečkou, únavou a střevními potížemi. Těžší průběh onemocnění se vyznačuje zejména sníženou saturací kyslíku v krvi a dýchacími obtížemi, které vedou až k poškození plic (H. Zhang et al., 2021). Během pěti let výzkumu je infekce SARS-CoV-2 detailně popsána, imunitní odpověď na ni se vyznačuje nespecifickou i specifickou reakcí, a to v humorální i buněčné rovině. Prvotní nespecifické rozpoznání infekce vede k produkci interferonu IFN- $\gamma$ , kterou ale virus potlačuje a přetrvává skrytý před adaptivní odpovědí (Hoang et al., 2023). Po opožděném nástupu specifické odpovědi dochází k aktivaci specifických CD8<sup>+</sup> a CD4<sup>+</sup> T lymfocytů spolu se silnou proliferací a diferenciací B lymfocytů, které následně diferencují v plazmatické buňky produkující specifické protilátky. Po eliminaci viru v těle se ustavuje imunitní paměť, přičemž protilátky v těle přetrvávají až 15 měsíců po vyléčení, ale jejich koncentrace postupně klesá (Marcotte et al., 2022; Sette & Crotty, 2021). Z pohledu lokalizace infekce virus v prvotních fázích napadá pohárkový a řasinkový epitel proximálních dýchacích cest, nicméně v pokročilých fázích se masivně replikuje v distálních částech plic, konkrétně v pneumocytech typu II (AT2) nacházejících se na povrchu plicních sklípků. Napadené buňky vykazují zvýšenou produkci složek zánětlivé odpovědi, jako jsou ligandy interferonů lambda (IFNL) IFNL1, IFNL2 a IFNL3. Zvýšení zánětlivé odpovědi naznačuje také aktivace drah NF- $\kappa$ B, transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (TGF- $\beta$ ; transforming growth factor  $\beta$ ) a receptorem RLR aktivované dráhy. Aktivované byly i geny spojené s autonomně i neautonomně spouštěnou apoptózou buněk (Mulay et al., 2021).

Analýza transkriptomu periferní krve u pacientů s lehkým i těžkým průběhem Covid-19 ukázala mezi těmito skupinami rozdíly v expresi drah imunitní odpovědi. V případě pacientů s těžkým průběhem byla zesílená TNF- $\alpha$  dráha zánětlivé nespecifické odpovědi. Zároveň tito lidé vykazovali intenzivnější aktivaci myeloidních buněk, naopak měli oslabenou expresi složek iontového transportu buněk a mechanismů udržování homeostáze. Celkově nižší množství CD8+ T buněk ve studii korelovalo s vážnějším stavem pacienta. V případě pacientů s lehčím průběhem byly zesílené dráhy interferonů  $\alpha/\gamma$ . Obě skupiny pacientů vykazovaly, oproti vzorku zdravých lidí, zvýšenou srážlivost krve a tvorbu cév de novo (Q. Zhang et al., 2021).

Velmi nízké počty T lymfocytů, tzv. lymfocytopenie, u hospitalizovaných pacientů, byly pozorovány i v dalších studiích. Studie hospitalizovaných pacientů s Covid-19 zjistila výrazně nižší hladiny CD4+ i CD8+ T lymfocytů, ve srovnání se zdravými jedinci, relativní počet CD8+ Treg buněk a CD4+ T buněk spolu pozitivně koreloval. Naopak negativní korelace byla pozorována mezi počty CD8+ Treg buněk a CD8+ T buněk. Důležitým faktorem zde byl věk pacientů. Lidé starší 45 let měli vyšší poměr CD4+ vůči CD8+ T lymfocytům oproti skupině mladší než 45 let. Vyšší počet T lymfocytů ovlivňoval i délku rekonvalescence a dlouhodobé přetrvání příznaků (Gao et al., 2021).

Postup onemocnění je u kriticky nemocných pacientů doprovázen nadměrně zánětlivou reakcí (Del Valle et al., 2020). Důležitým článkem řetězce je ACE2 transmembránový receptor, kterým SARS-CoV-2 vstupuje do buněk. ACE2 je rozšířen v tkáních, kde štěpí hormon angiotensin (Ang) II na Ang 1-7, či naopak převádí Ang I na jiné aktivní formy Ang 1-9 (Donoghue et al., 2000; Vickers et al., 2002). Ang 1-7 potlačují zánětlivou odpověď (de Carvalho Santuchi et al., 2019). Příbuzný virus SARS-CoV-1, také využívá ACE2 pro vstup do buňky, což je spojeno se snížením povrchové exprese ACE2 buňkou a v důsledku to vede k navýšení koncentrace Ang II ve sledované tkáni myšího modelu (Kuba et al., 2005). Navíc aktivace receptoru typu 1 Ang II receptoru (AT1; angiotensin II receptor type 1) zmíněným Ang II způsobuje vasokonstrikci a podporuje zánětlivou odpověď pomocí tvorby kyslíkových radikálů či stimulace NF- $\kappa$ B (Dandona et al., 2007).

Studie Pantazi et al.(2021) na buněčných kulturách makrofágů (THP-1; macrophage-like cell line) ukázala zvýšenou produkci IL-6 a mRNA makrofágového zánětlivého proteinu 1 (MIP1; macrophage Inflammatory Protein-1) v případě aktivace TLR4 a TLR2 makrofágů za přítomnosti S proteinu SARS-CoV-2. Přičemž produkce mRNA monocytárního receptoru interleukinu 1, asociovaného s kinázou M (IRAK-M, Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase M), která inhibuje nebo snižuje TLR signalizaci, byla v přítomnosti S proteinu naopak snížena,

což dále napovídá o mechanismu zvýšení citlivosti makrofágů k aktivaci TLR (Pantazi et al., 2021).

Jiná studie Remy et al. (2020) na vážně nemocných pacientech s Covid-19 sledovala zánětlivou odpověď na základě cytokinů obsažených v krevní plazmě a zároveň sledovala úroveň potlačení imunitní odpovědi. Výsledky ukázaly lehké zvýšení sledovaných cytokinů (př. IL-1  $\beta$ , IL-6 až 10, IFN- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) oproti jejich hladině u kontrolních vzorků zdravých lidí. Imunitní funkce byla měřena na základě počtu T lymfocytů produkujících IFN- $\gamma$ . Především počet CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, byl výrazně snížen oproti zdravé skupině. Tyto výsledky je třeba hodnotit s vědomím limitace dané studie, kterým byla neznalost případné imunopresivní léčby zařazených pacientů (Remy et al., 2020).

### 4.3 Diabetes Mellitus a SARS-CoV-2

Pandemie SARS-CoV-2, probíhající od roku 2020, během které se nakazily miliony lidí, vedla k poznatku zvýšeného výskytu onemocnění diabetes mellitus. Retrospektivní analýza dat 48 zdravotnických organizací z celého světa na 888 tis. pacientech a skoro třímilionové kontrolní skupině prokázala zvýšenou incidenci autoimunitních onemocnění po prodělání SARS-CoV-2. Lidé po prodělání SARS-CoV-2 měli 3.2násobně větší riziko onemocnění ankylozující spondylartritidy, 3násobně větší riziko revmatoidní artritidy a 2.7násobně vyšší riziko diabetes mellitus 1. typu. U všech dalších sledovaných autoimunitních onemocněních měla skupina pacientů zvýšenou pravděpodobnost onemocnění oproti zdravé kontrolní skupině (Chang et al., 2023). I když se jednalo o relativně malé zvýšení rizika autoimunitních onemocnění, výsledky opodstatňují další výzkum.

Diabetes 1. typu (DM1) je chronické metabolické onemocnění, vznikající v důsledku autoimunitně řízeného ničení beta buněk slinivky břišní. Většina buněk slinivky má exokrinní funkci, nicméně 1-2 % hmotnosti slinivky břišní tvoří rozptýlené LO, jejichž funkce je endokrinní produkce inzulínu  $\beta$  buňkami v LO. Ostrůvky jsou prokrvené a inervované, stimulované parasympatikem, ale i hormony a krevními metabolity, tj. glukózou, aminokyselinami a ketolátkami. V důsledku masivního usmrcování  $\beta$  buněk T lymfocyty nedochází ke správné produkci inzulínu, a tedy i regulaci hladiny glukózy v krvi, či jejího ukládání v podobě glukagonu (Atkinson et al., 2020). DM1 je multifaktoriální, vliv mají genetické predispozice i prostředí. Častěji bývá diagnostikován v dětství, nicméně se může projevit v každém věku (Krejsek et al., 2004). Oproti tomu diabetes mellitus 2. typu (DM2) nemá autoimunitní pozadí. Neschopnost udržet stabilní glykemii u DM2 je způsobena inzulinovou rezistencí buněk a zároveň patologickou funkcí  $\beta$  buněk LO. Roli hraje i genetické pozadí, ale i špatné stravování a z toho vyplývající obezita jsou důležité etiologické faktory patologických metabolických změn vznikajících u DM2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Spojitosť DM1 a virových infekcí je dlouhodobě sledována. Mezi podezřelé patří infekce enteroviry, což jsou v populaci vysoce rozšířené viry (Khetsuriani et al., 2006). Ve skupině nově diagnostikovaných pacientů s DM1 oproti zdravé kontrolní skupině byla prevalence protilátek IgA proti enterovirům o 35 % vyšší (Alnek et al., 2022). S největším rizikem DM1 je spojována infekce Coxsackievirem B1 (Laitinen et al., 2014).

V době pandemie SARS-CoV-2 a po ní přitahovala pozornost zvýšená incidence DM1, a to zejména u dětí. Možná souvislost není zatím jednoznačně prokázána. Britská studie mezi prvními poukázala na desetinásobné zvýšení incidence DM1 u dětí, a to i navzdory krátké době pozorování. Jednalo se nicméně o pozorování na malém vzorku jedinců (Unsworth et al., 2020). Poukazováno je na skutečnost, že zvýšení incidence mohlo být způsobeno nedostupností léčebné péče v době pandemie, a tudíž oddálením diagnózy i tohoto onemocnění (Salmi et al., 2022). Nicméně, zvýšené riziko ukázala i rozsáhlá analýza (N=571 tis.) na dětech a adolescentech ve věku 1-18 let (Kendall et al., 2022). Mezi 1.-6. měsícem po infekci byl diagnostikován DM1 u 0,043 % prodávších infekci SARS-CoV-2 ve srovnání s 0,025 % jedinců, kteří prodělali jiné respirační onemocnění.

Přestože mediální pokrytí a množství sekundárních zdrojů k tématu souvislosti DM a infekce SARS-CoV-2 je značné, většinou se jedná o případové studie (Stathi et al., 2023). Případné populační studie jsou často limitovány chybějícími daty pro odlišení DM1 a DM2. Zatímco některé z těchto populačních studií spojitost naznačují (Chang et al., 2023), jiné ji vylučují. Rozsáhlé studie na dětské populaci Německa, Finska a Austrálie nepotvrdily spojení nárůstu incidence DM1 v souvislosti s prodáváním onemocnění Covid-19 (Lawrence et al., 2021; Salmi et al., 2022; van den Boom et al., 2022). Analýza vzorku přes 35 tis. jedinců ukázala zvýšenou incidenci DM2, 15,8/ 1000 lidí /rok v porovnání s 12,3/ 1000 lidí/ rok v případě prodávání jiných respiračních onemocnění a 4,3/ 1000 lidí/ rok DM1 a jiných typů DM v porovnání s 3,7/ 1 000 lidí /rok po prodávání jiných respiračních onemocnění. Incidence DM mezi dospělými německé populace tak ukázala mírné zvýšení po prodávání SARS-CoV-2. Limitací této studie je nedostatek informací o vážnosti onemocnění Covid-19 (Rathmann et al., 2022). Studie na více než 2,75 milionech amerických veteránů, s věkovým průměrem 59 let (oproti 43 letům pacientů v německé studii) ukázala výskyt DM po prodávání SARS-CoV-2 u 1 % oproti 0,5 % výskytu DM u jedinců bez potvrzené infekce SARS-CoV-2. V této studii 5,6 % hospitalizovaných vs. 3,6 % jedinců bez prokázané předchozí infekce vyvinulo DM, přičemž typy diabetu nebyly rozlišovány (Wander et al., 2022). I tato studie má limitace, které neumožňují přenesení jejich výsledků na celou populaci.

#### 4.4 SARS-CoV-2 a molekulární mimikry

Z uvažovaných mechanismů, jakými mohou viry vyvolávat autoimunitní onemocnění, jsou u SARS-CoV-2 navrhovány zejména molekulární mimikry. Výzkum týkající se molekulárních mimikrů SARS-CoV-2 je zaměřen primárně na povrchový Spike protein a jeho epitopy. Molekulární mimikry mezi SARS-CoV-2 a lidskými proteiny se definují shodou v minimálně pěti aminokyselinách umístěných v řadě, z čehož tři musí být lokalizované na povrchu S proteinu. Lidský epitop musí být zároveň vysoce strukturně podobný sekvenci tohoto S proteinu. Všechna kritéria splňuje podobnost mezi jedním epitopem S proteinu a lidským trombopoetinem, regulátorem krevních destiček. Autoreaktivita proti trombopoetinu může způsobit snížení počtu krevních destiček v krvi (imunitní trombocytopenii). Snížení počtu krevních destiček se vyskytuje u pacientů s Covid-19 (Boccatonda et al., 2022). Zároveň byly zaznamenány případy rozvoje imunitní trombocytopenie po prodělání Covid-19 (Shinno et al., 2023), stejně jako případy autoimunitní reakce proti krevním destičkám po podání vakcíny proti SARS-CoV-2 (Scully et al., 2021).

In silico analýza Nunez-Castilla et al. (2022) ukázala i na další možné molekulární mimikry S proteinu s autoimunitním potenciálem, pro jejichž potvrzení je ale třeba dalšího výzkumu (Nunez-Castilla et al., 2022). Autoprotilátky, které mohou vznikat v důsledku zkřížené reaktivity jsou nicméně zjištělné z krve. U pacientů s vážným průběhem Covid-19 byla nalezena vyšší hladina autoprotiátok proti proteinům imunitní odpovědi. Autoři však tento jev dávají do souvislosti zejména s horší prognózou, nikoliv rozvojem autoimunitních onemocnění (Bastard et al., 2020; E. Y. Wang et al., 2021).

Mechanismus podobný molekulárním mimikrům byl objeven v případě imunitní odpovědi, kterou stimuluje SARS-CoV-2, resp. jeho fragmenty. Po zničení virové částice dochází k uvolnění peptidových fragmentů, které se mohou spontánně skládat v komplexy podobné antimikrobiálním peptidům (AMP). Pozorován byl komplex podobný leucin-37 (LL-37) antimikrobiálnímu peptidu. Ten je známý tím, že mění strukturu dvouřetězcové nukleové kyseliny (dsNK; double stranded nucleic acid) v buňce do podoby mříže, kde vzdálenost mezi nukleotidy odpovídá vazebnému místu na TLR3 a TLR9. Tento mechanismus napodobuje produkty replikace virů a způsobuje odpovídající zánětlivou odpověď (Y. Zhang et al., 2024).

#### 4.5 Hyperglykemie u infekce SARS-CoV-2

Hyperglykemie u hospitalizovaných pacientů jsou častým jevem. Tzv. stresová hyperglykemie je způsobena zvýšením produkce stresových hormonů a zánětlivých cytokinů, které potlačují sekreci inzulínu nebo jsou naopak spojené s inzulínovou rezistencí ve spojení se stresovou situací (Vedantam et al., 2022). Konkrétní mechanismy se mohou lišit. Data od pacientů se SARS-CoV-2 poukazují na vliv produkce glukózy v játrech, a způsob regulace

hladiny glukózy inzulinem. Hyperglykemie ( $>16,7\text{mmol/l}$ ) se při infekci vyskytovaly i u hospitalizovaných pacientů bez diabetu mellitu (DM) a to s více než dvojnásobným rizikem, bez korelace s BMI. Analýza séra těchto pacientů nicméně vyloučila poškození slinivky břišní, či produkce inzulínu. Pacienti naopak měli zvýšené glykované sérové proteiny a C – peptid, což je i indikátor inzulínové rezistence (Khan et al., 2018). Hyperglykémie však může být vyvolaná i produkcí glukózy v játrech, ve kterých se SARS-CoV-2 také replikuje a má zde glukoneogenetický vliv. Ten je založený na Fosfoenolpyruvát karboxykináza-závislé (PEPCK) dráze (Barreto et al., 2023). PEPCK je důležitým regulačním enzymem glukoneogeneze. Jeho exprese je regulována hormony inzulinem, glukagonem a glukokortikosteroidy, které řídí transkripci *Pck* genu, jehož produktem je PEPCK, přičemž inzulín způsobuje snížení exprese (Hanson & Reshef, 1997). Glukagon a glukokortikosteroidy naopak zvyšují expresi PEPCK (Scott et al., 1998). Dalším významným faktorem je hormon fosfoprotein 73 Golgiho aparátu (GP73; Golgi phosphoprotein 73), který aktivuje signální dráhu protein kinázy A (PKA), a přes další meziprodukty zvyšuje transkripci genů *Pcx*, *G6pc* a již zmíněného *Pck*. Zvýšení exprese GP73 při infekci SARS-CoV-2 bylo pozorováno u pacientů i na myším modelu, který také ukázal zvýšení závislé na S a N virových proteinech. Efekt zvýšené produkce GP73 byl pozorovaný i v neinfikovaných buňkách, což naznačuje, že virus způsobuje produkci i nepřímo přes parakrinní signalizaci z infikovaných buněk (Wan et al., 2022). Mechanismus inzulínové rezistence podporuje také analýza Reiterer et al. (2021), která potvrzuje zvýšení C-peptidu, dále amylinu s podobnou funkcí a zároveň ukazuje snížení adiposinu, který podporuje funkci  $\beta$  buněk LO. Změny v těchto markerech, a zejména až desetkrát snížený poměr adiponectinu vůči leptinu v séru, ukazují na zánět a poškození adipocytů. Pokusná infekce kultur lidských adipocytů potvrdila permisivitu pro infekci SARS-CoV-2 (Reiterer et al., 2021). Adipocyty jsou buňky tukové tkáně, které jsou metabolicky významné a jejichž chronický zánět je spojen s inzulínovou rezistencí či dokonce rozvojem DM2 (Burhans et al., 2018).

Postranskripční metylace virové RNA, N6-methyl-adenosinu (m6A) RNA, je významná pro její funkci. Využívání proteinového aparátu buňky pro metylaci virové RNA, snižuje dostupnost m6A pro mRNA buňky a dereguluje systém této modifikace in vitro (Vaid et al., 2023). M6A je nejčastější modifikace mRNA u eukaryot a jedná se o důležitý regulační prvek. Metyltransferázy (Mettl; methyltransferase) Mettl14 a Mettl3, faktory methylačního aparátu, jsou klíčové pro správnou funkci  $\beta$  buněk LO. Knock-out Mettl14  $\beta$  buněk u myšího modelu způsobil odumírání  $\beta$  buněk, což přirozeně vedlo ke snížené produkci inzulínu (J. Liu et al., 2019). Stejný efekt se projevil i u Mettl3, přičemž potlačení její exprese bylo pozorováno také v důsledku zánětlivé reakce (Li et al., 2021). Deregulace methylace RNA byla pozorována u

DM1 i DM2, nicméně jeho význam a kauzální spojení s tímto onemocněním jsou dále zkoumány (De Jesus et al., 2019; F. De Jesus et al., 2024).

$\beta$  pankreatické buňky reagují na IFN- $\alpha$ , jehož dráha a odpověď je u pacientů s lehkým průběhem infekce SARS-CoV-2 zvýšena (viz 4.2), a to zvýšením prezentace peptidů HLA I in vitro, a to v množství i variabilitě, což by mohlo zvýšit jejich náchylnost k rozpoznání již přítomnými autoreaktivními buňkami (Carré et al., 2023).

Sars-CoV-2 využívá pro vstup do buněk fúzi majoritní receptor ACE2 a transmembránovou proteázu TMPRSS2 (Hoffmann et al., 2020), které jsou exprimované i na povrchu buněk slinivky. ACE2 receptory hrají roli při regulaci tvorby a sekrece inzulínu a analýza ex vivo infikovaných LO virem SARS-CoV-2 prokázala replikující se virus (Barreto et al., 2023; Ben Nasr et al., 2022; Müller et al., 2021). Při dodání glukózy, buněčné kultury derivované z LO reagovaly sekrecí inzulínu, avšak tato schopnost byla snížena oproti neinfikovaným buňkám (Müller et al., 2021).

Analýza receptoru LO zdravých jedinců ve srovnání s pacienty s infekcí SARS-CoV-2, ukázala zvýšenou produkci receptorů dále zmíněných cytokinů, přičemž tyto cytokiny jsou zpravidla produkovány ve větší míře u nemocných s Covid-19. Buněčné kultury odvozené od LO pacientů s Covid-19 vykazovaly zvýšenou apoptózu buněk v reakci na IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-13, IP-10 a TNF- $\alpha$ , a zároveň sníženou produkci inzulínu (Ben Nasr et al., 2022).

Přímým mechanismem poškození tkáně slinivky a buněk LO může být u některých pacientů pankreatitida. Tu vykazovalo 32,6 % kriticky nemocných pacientů s Covid-19 (Akarsu et al., 2022). Příčinná souvislost mezi infekcí SARS-CoV-2 a tímto onemocněním však nebyla prokázána. Důvodem pro vznik pankreatitidy může být multiorgánové selhání v pokročilém stádiu infekce, předchozí predispozice či následek samotné medikace (de-Madaria & Capurso, 2021). V léčebné praxi se běžně rozlišují zejména DM1, DM2, a diabetes v těhotenství. Existují však i další, méně známé subtypy, mezi které patří i 3c diabetes (DM3c). Právě DM3c vzniká druhotně, jako následek chronické pankreatitidy, rakoviny slinivky břišní, příp. dalších poškození slinivky. Dle analýzy z roku 2012 tvořil DM3c zhruba 9 % všech případů diabetu a je často chybně klasifikován jako DM2 (Ewald et al., 2012). U DM3c dochází k poškození nejen LO, ale i exokrinní části slinivky, která produkuje trávicí enzymy a reguluje trávení. Zároveň se u něj může objevit inzulínová rezistence jaterních buněk (Atkinson et al., 2020; Woodmansey et al., 2017), a tedy další narušení metabolismu glukózy.



## 5 EBV a roztroušená skleróza

### 5.1 Virus Epstein-Baarové a jeho perzistující formy

Virus získaný ze vzorků Burkítova lymfomu byl poprvé popsán v roce 1964 (Epstein et al., 1964). Později byl zařazen do skupiny gammaherpesvirů, obalených DNA virů s lineárním genomem, které napadají primáty, a tedy i člověka. K promořování dochází od raného dětství a v dospělé populaci dosahuje prevalence 90-96 % (Kuri et al., 2020; Mentzer et al., 2022). Jedná se o dvouřetězcové DNA viry, nukleokapsida je obalená tegumentem, a ještě lipidovou obálkou s glykoproteiny. Kapsida je tvořena strukturami párů dvou hlavních proteinů, hlavním kapsidovým (MCP; major capsid protein) a malým kapsidovým (SCP; small capsid protein) proteinem. Součástí jsou také triplexový monomerní protein 1 (Tri1; triplex monomer protein 1), triplexový dimerní protein (Tri 2; triplex dimer protein 2) a glykoproteiny (gp), které interagují s buňkou. Gp350/220 a gp (H, L, 42) interagují s B buněčným CD21 receptorem a HLAII na buněčném povrchu a indukují fúzi membrán (Hutt-Fletcher, 2007; W. Liu et al., 2020; Tanner et al., 1987).

Infekce EBV se přenáší tělními tekutinami, nejčastěji slinami. Primární infekce v dětství bývá bezpříznaková. V adolescenci prodělá přibližně 25-75 % infikovaných symptomatický průběh ve formě infekční mononukleózy (IM). IM se projevuje bolestmi v krku, únavou, oteklými lymfatickými uzlinami a dalšími běžnými příznaky viróz trvající dny až týdny. Chronická únava zapříčiněná IM může přetrvávat měsíce (Balfour et al., 2013; Choi et al., 2022; Crawford et al., 2006; Dunmire et al., 2015; Katz et al., 2009; Krejsek & Kopecký, 2004). I přes rozšíření EBV v populaci a komplikacemi s ním spojené, stále neexistuje funkční a schválená preventivní vakcína. Mezi nejaktuálnější dění ve vývoji vakcíny patří oznámení první fáze testování mRNA vakcíny společností Moderna v roce 2022 (Moderna, 2022).

Virus primárně infikuje B lymfocyty, které mohou přenést infekci do epitelových buněk, které nemohou být přímo infikované volným virem. Přičemž exprese virových proteinů a EBV asociovaných malých nekódujících molekul RNA (EBERs; Epstein-Barr virus encoded small RNAs) vede k aktivaci těchto naivních B lymfocytů. Virus stimuluje jejich metabolismus a lymfocyty se mění v tzv. immortalizované lymfoblastoidní buněčné linie (LCL; lymphoblastoid cell lines), kdy buňka replikuje DNA, roste a dělí se. Tím se udržuje zásoba infikovaných buněk. Po infekci dochází k expresi virových genů: jaderných antigenů viru EBV (EBNA; Epstein-Barr nuclear antigen), latentních membránových proteinů (LMP; latent membrane proteins) a EBERS. Tyto molekuly umožňují nastolení latence, během které EBV přebývá v jádře jako plasmidová DNA. Nicméně i v epitelálních buňkách, T lymfocytech či NK buňkách může EBV ustanovit latenci (Murata et al., 2021; Young & Rickinson, 2004). B lymfocyty dále putují do folikul lymfatických uzlin, kde podstupují germinální reakci, tedy

somatickou hypermutaci, klonální expanzi, afinitní selekci a diferenciaci v paměťové buňky. V této fázi EBV produkuje LMP2A, čímž potlačuje selekci vysokoafinitních BCR. Chybějící signály T lymfocytů mimikuje v této fázi LMP2A. Do jisté míry tak EBV může omezit odstraňování autoreaktivních klonů (Minamitani et al., 2015). Později ustává genová exprese EBV, resp. se přesouvá k různým kombinacím exprese latentních genů na základě daného latentního programu. Latentní paměťové B lymfocyty kolují po těle, přičemž mohou diferenciovat v plazmatické buňky. V těchto buňkách může infekce EBV přejít do lytické formy. Infikované B paměťové buňky při lytické infekci mohou reinfikovat buňky epitelu, zejména orofaryngu (Laichalk & Thorley-Lawson, 2005; Minamitani et al., 2015; Young & Rickinson, 2004).

Imunitní odpověď na infekci EBV se vyznačuje masivní expanzí CD8<sup>+</sup> T lymfocytů a také produkcí T-box transkripčního faktoru (T-bet) CD4<sup>+</sup> T lymfocyty s cytotoxickým potenciálem. Přičemž EBV specifické CD4<sup>+</sup> paměťové buňky reagovaly na EBV specifické B buněčné LCL produkci IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a IL-2 in vitro (Callan et al., 1996; Meckiff et al., 2019).

## 5.2 Roztroušená skleróza a EBV

RS patří mezi chronická neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k demyelinizaci axonů mozkové hmoty, respektive centrálního nervového systému (CNS). Následkem je zhoršování mentálních, motorických a senzorických schopností. Konkrétní projevy se liší dle zasažené části CNS. Časté projevy zahrnují paraparézu – částečné ochrnutí, slabost, parestézii, a poruchy až ztrátu zraku. Onemocnění se vyznačuje obdobími zhoršování symptomů a vzniku lézí s obdobími, kdy dochází k částečné remyelinizaci a zlepšení stavu, u některých pacientů ale přechází do progresivně zhoršujícího se stádia. Od prvních symptomů se onemocnění rozvíjí v průběhu mnoha let (Ropper et al., 2014). Pro výzkum patogeneze RS je používán myší model tzv. experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE). EAE se rozvíjí u kmenů myši s uměle upravenými genetickými predispozicemi a pomocí imunizace vůči myelinu (Krejsek & Kopecký, 2004).

Původní model rozvoje RS uvažuje aktivaci periferních autoreaktivních CD4<sup>+</sup> T lymfocytů, které následně migrují do CNS, kde jsou aktivovány specifickými APC a samy dále aktivují makrofágy a další T lymfocyty. Přičemž autoreaktivní povaha těchto buněk poškozuje CNS (Regev & Weiner, 2016). Novější model přičítá důležitost periferním autoreaktivním B lymfocytům, které uniknou imunitní kontrole a dále vlivem pomocných folikulárních buněk (Tfh; follicular T cells) buněk produkujících IFN- $\gamma$  diferencují v subtyp T-bet<sup>+</sup> paměťových B lymfocytů, které jsou schopné migrace do CNS a zároveň mohou aktivovat Th lymfocyty, které produkují IFN- $\gamma$ , a jsou též schopné migrace do CNS. Tyto T-bet<sup>+</sup> B lymfocyty mohou dále

diferencovat v plazmatické buňky a produkovat T-bet<sup>+</sup> IgG protilátky s cytotoxickým potenciálem (van Langelaar et al., 2020).

Výzkumná skupina Hong et al. (2018) demonstrovala in vitro, že antigeně specifické B lymfocyty mohou samy o sobě aktivovat T lymfocyty podobně jako APC. Navíc by takto aktivované T lymfocyty mohly dále diferencovat v Tfh účastníci se B lymfocytárních reakcí v germinálním centru. Autoři navrhuji, že tento mechanismus, při kterém by aktivace B lymfocyty mohla obcházet supresi APC Treg buňkami, mohla vést k narušení centrální tolerance (Hong et al., 2018). EBV protein EBNA3C je zároveň možným faktorem produkce autoreaktivních protilátek, jelikož se zprostředkovává váže do regulačních oblastí *aicda* genu pro expresi aktivací indukované cytidin deaminázy (AID). Ta indukuje somatickou hypermutaci a izotypový přesmyk protilátek (Kalchschmidt et al., 2016).

Za normálních okolností je vstup hematoencefalitické bariéry pro imunitní buňky značně omezen. Běžně jsou sice přítomné paměťové CD4<sup>+</sup> T lymfocyty a malé množství efektorových CD4<sup>+</sup> a paměťových CD8<sup>+</sup>T lymfocytů (Kivisäkk et al., 2003). Nicméně v zánětlivém prostředí je nově aktivovaným T lymfocytům tento vstup usnadněn a dochází k další atrakci specifických lymfocytů (Ludowyk et al., 1992). V CNS dojde k agregaci buněk ve struktury podobné lymfatickým folikulům a kontaktu T-bet<sup>+</sup> paměťových B lymfocytů s IFN- $\gamma$  a faktorem stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF; granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) produkujících T lymfocytů. To zapříčiní klonální expanzi těchto buněk, způsobující další zánět a poškození CNS (van Langelaar et al., 2020). Subpopulace CD4<sup>+</sup> Th1 a Th17 byly popsány u myšího modelu RS se zásadní rolí produkce IFN- $\gamma$ , IL-23, IL-17, TNF- $\alpha$  a GM-CSF na patogenezi onemocnění (Wagner et al., 2020).

Analýza lézí RS<sup>+</sup> pacientů potvrzuje přítomnost CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> lymfocytů a makrofágů (Traugott et al., 1983), nicméně tyto biopsie jsou zpravidla prováděny až v pozdějších stádiích onemocnění, případně posmrtně. Určení původního autoreaktivního buněčného typu, či spouštěče, který působí v úvodních fázích onemocnění je obtížné. V odebrané tkáni byly potvrzeny plazmatické buňky a specifické LCL CD8<sup>+</sup> T lymfocyty (Angelini et al., 2013) specifické na protein BamHI Z fragmentu otevřeného čtecího rámce 1 zleva (BZLF-1; BamHI Z fragment leftward open reading frame 1). BZLF-1 je EBV protein esenciální pro iniciaci lytického cyklu (Tsurumi et al., 2005). Dle studie Gottlieba et al. (2024), se většina nejčastějších variant T lymfocytů ze vzorků od RS pacientů, vyskytovalo ve větším počtu v mozkomíšním moku než v periferní krvi, což může indikovat aktivní proliferaci buněk uvnitř CNS. Značná část TcR T lymfocytů z CNS byla specifická k pro B buněčné LCL na základě RNA sekvenování jednotlivých buněk. Shoda byla dokonce vyšší než s antigeny pro samotné EBV,

což indikuje specifitu vůči latentním genům. Tyto vzorky byly odebrány RS pozitivním pacientům v období diagnózy (Gottlieb et al., 2024).

Publikované studie se neshodují v navrhovaných mechanismech působících v některých fázích onemocnění RS. Starší a často citované pozorování udávají, že v prvotní fázi RS je silně zvýšená EBV-specifická pro antigeny virové kapsidy (VCA; viral capsid antigens) a EBNA-1 CD4<sup>+</sup> a IFN- $\gamma$  produkující CD8<sup>+</sup> T lymfocytární odpověď, se kterou koreluje hladina IgG EBNA-1 protilátek (Jilek et al., 2008). Jiná pozorování naopak udávají nízkou CD8<sup>+</sup> T lymfocytární reakci, která se dále, nepřímo úměrně k hladině EBNA-1 protilátek, snižuje. Autoři poukazují na T lymfocytární vyčerpání a sníženou schopnost eliminace případných autoreaktivních B lymfocytů (Pender et al., 2017). Obě studie používaly vzorky periferní krve a zahrnovaly vzorky od pacientů s různými průběhy RS.

Hypotézu reaktivace, respektive deregulace latence EBV, jakožto patologický mechanismus rozvoje RS podporuje studie Soldan et al. (Soldan et al., 2024). B buněčné LCL odebrané z krve pacientů s aktivním stádiem RS vykazovaly zvýšené množství EBV DNA a expresi lytických genů (Soldan et al., 2024). I další studie uvádí expresi EBV lytických genů B buněčnými LCL, nicméně celkové množství se nelišilo ve srovnání s EBV infikovanou kontrolní skupinou bez onemocnění RS (Pender et al., 2017).

Hledání spojitosti mezi vysoce prevalentí infekcí EBV a vzácným onemocněním RS je obtížné. Poměrně zásadní je studie zahrnující 10 milionů amerických vojáků. U 915 byla diagnostikována RS, u 815 bylo možné určit historii infekce EBV, na základě EBV specifických protilátek ze vzorků krevního séra. Výsledky ukázaly, že všech 815 bylo EBV pozitivních před rozvojem RS, přičemž medián doby mezi diagnózou RS od první prokázané positivity činil 5 let. Z 35 EBV negativních při prvním měření, u kterých ale došlo k rozvoji RS, se 34 nakazilo později, ale ještě před rozvojem RS. Oproti 61 ze 107 lidí z kontrolní skupiny kteří se nakazili, ale nedošlo u nich k rozvoji RS. Riziko vzniku RS při předcházející infekci EBV bylo 32násobné oproti riziku u jedinců EBV negativních (Bjornevik et al., 2022). Stejně výsledky, tedy 100 % EBV pozitivních z 901 pacientů s RS ukázala i německá studie (Abrahamyan et al., 2020). Při bližším pohledu je patrná také spojitost s typem průběhu infekce EBV. Prodělání infekční mononukleózy ukázalo zvýšení rizika rozvoje RS o 70 % oproti bezpříznakové infekci (Hedström et al., 2020).

Virová infekce není jistě jediným rizikovým faktorem rozvoje RS. Kouření, vystavení ultrafialovému záření i vyšší hladiny vitamínu D jsou silně spojovány s rizikem RS (Hedström et al., 2009; Lucas et al., 2011). Také genetický faktor je zásadní, přítomnost HLA.DRB1\*15 genu pro HLA II, patří mezi hlavní rizikové faktory (De Silvestri et al., 2019). Přičemž přítomnost HLA.DRB1\*15, spolu s absencí HLA I alely A02:01 a vysokými hladinami

protilátek proti EBNA-1 ukazuje až na 27násobné zvýšení rizika rozvoje RS ve srovnání s populací prostou těchto rizikových faktorů (Hedström et al., 2020). S RS, podobně jako s DM jsou spojované i jiné viry, především z rodiny *Herpesviridae* (lidský herpetický virus typu 6 (HHV-6; human herpesvirus 6, Soldan et al., 1997), virus varicella-zoster (VZV; HHV-3)(Khalessi et al., 2023).

### 5.3 Virové autoimunitní mechanismy a RS

Zkřížených reaktivit a molekulárních mimikrů mezi epitopy EBV a lidskými je mnoho. Zejména se jedná o IgG protilátky proti EBNA-1 proteinům, jejichž hladiny jsou u RS pozitivních pacientů zvýšené (Kreft et al., 2017). Přičemž zvýšení je patrné už 15-20 let před pozorováním prvních symptomů (DeLorenze et al., 2006). Sekvenční podobnost 9 aminokyselin sdílí s EBNA-1 anoctamin 2 (ANO2), přičemž ANO2 protilátky byly zjištěny jak v mozkomíšni tekutině, tak i v krevní plazmě u RS pacientů, a to ve zvýšené míře oproti zdravé kontrolní skupině (Tengvall et al., 2019). ANO2 je proteinovou podjednotkou membránového chloridového kanálu, který byl u knock-out myši ANO2 dolních olivárních neuronů prodloužené míchy, spojen s poruchami motorického učení (Y. Zhang et al., 2017). Homologní motiv s 5 identickými aminokyselinami sdílí s EBNA-1 také alfa-crystallin B (CRYAB; alpha-crystallin B). Byla pozorována také zkřížená reaktivita protilátek, tj. protilátky aktivované EBNA-1, se vážou i na CRYAB a ANO2 (Thomas et al., 2023; Tengvall et al., 2019). CRYAB patří mezi heat shock proteiny (HSP) a podílí se na udržování stability proteinů a chrání před buněčným stresem. Jeho exprese v CNS je spojena s patologickými stavy a zhoršení experimentálně navozené demyelinizace astrocytů myši. CRYAB zároveň podporuje odpověď astrocytů na poškození (astrogliózu), což paradoxně zhoršuje demyelinizaci. Možný důvod odlišného efektu je změna fosorylace CRYAB v demyelinizovaných lézích, která mění jeho vazebné vlastnosti (Kuipers et al., 2017). U části pacientů s RS (20-25 %) byly nalezeny také zkříženě reagující protilátky EBNA-1 vůči adhezní molekule gliových buněk (GlialCAM; Glial Cell Adhesion Molecule) (Lanz et al., 2022) a MBP. Při imunizaci myši proti peptidovému úseku EBNA-1, u kterého se projevila reaktivita vůči MBP, se u 50 % myši rozvinuly mozkové léze a neurologické symptomy (Jog et al., 2020). Protilátky od pacientů s RS specifické vůči proteinu ORF3 z BamHI fragmentu genu pro expresi kapsidových proteinů (BFRF3; reading frame 3 BamHI fragment expressing capsid protein), reagovaly s lidským septinem-9 a protilátky proti tegumentovému proteinu ORF2 genu pro expresi kapsidového proteinu (BRRF2; Reading frame 3 of capsid protein) s mitochondriálními proteiny (Lindsey, 2017).

Na myším modelu RS byl pozorován další mechanismus potenciálně vedoucí k autoimunitě a sice aktivace přihlížející buňky podobné paměťovým CD4<sup>+</sup> T lymfocytům pomocí IL-1β

a IL-23. TcR nezávislá aktivace indukovala produkci IL-17 A, IFN- $\gamma$  a GM-CSF zmíněnými buňkami. Analýza transkripčních změn mRNA u těchto buněk ukázala zvýšení exprese genů spojených s patologickým chováním Th-17 buněk a jejich migrací do místa zánětu. Tyto buňky měly potenciál prohloubit závažnost RS, nicméně byla zapotřebí předchozí přítomnosti myelin-autoreaktivních buněk (Lee et al., 2019).

## 6 Závěr

Viry mohou přispívat k rozvoji autoimunitních onemocnění přímo několika mechanismy. Příznaky onemocnění však mohou být i výsledkem reakce imunitního systému na infekci daným virem. Na základě provedené rešerše bylo zjištěno, že spojení infekce SARS-CoV-2 a rozvoje DM1 není na populační úrovni jednoznačně prokázáno. Přesto je jisté, že  $\beta$  pankreatické buňky slinivky jsou pro virus permissivní. Infekce u některých pacientů vede k hyperglykemii a tito pacienti vykazují markery inzulinové resistance a narušení metabolismu glukózy v játrech, stejně jako poškození adipocytů. Zdá se tedy, že SARS-CoV-2 je pravděpodobným etiologickým faktorem rozvoje sekundárního DM, vznikající v důsledku poškození slinivky břišní.

Prozánětlivá signalizace, kterou SARS-CoV-2 stimuluje, může mít vliv na poškození buněk slinivky. Řetězec stimulovaný využíváním buněčného receptoru ACE2 pro vstup může také podporovat vznik zánětlivého prostředí, ve kterém by mohla být stimulována prezentace endogenních, případně i kryptických peptidů. Podobnost mezi lidskými a virovými proteiny může vést k následné křížové reaktivitě protilátek. Tento mechanismus byl pozorován u autoimunitní trombocytopenie vzniklé po prodělané infekci SARS-CoV-2. Samotná zátěž a využívání zdrojů  $\beta$  pankreatických buněk virem, může také podpořit zánětlivé reakce.

I když se zdá, že riziko rozvoje DM1 po proděláním infekce SARS-CoV-2 je na individuální úrovni velmi nízké, velký počet infikovaných SARS-CoV-2 a prodělavších Covid-19 v populaci představuje i velké množství jedinců s genetickou nebo jinou predispozicí k diabetu. Pochopení, zda SARS-CoV-2 aktivuje složky imunitního systému sám o sobě, či funguje jako spouštěč u osob s předchozí existencí autoreaktivních buněk, je zásadní pro směřování preventivních opatření. Studie porovnávající riziko DM u nevakcinovaných infikovaných SARS-CoV-2 a vakcinovaných jedinců by mohla dát odpověď na první navržený mechanismus. Pokud by mechanismus spočíval v existenci autoreaktivních buněk, měli bychom v následujících letech pozorovat mírné snížení či stagnaci prevalence DM1.

Limitujícím faktorem této práce je nerefluktování různých variant viru SARS-CoV-2. Změny v genetické informaci viru mají vliv na chování v organismu, rozsah mutačních změn a jeho dopad na hostitele je nicméně předmětem pro samostatnou práci s jiným zaměřením.

Jak ukázal rozbor literatury, spojitost mezi EBV a RS je patrná z populačních studií, i když molekulární mechanismus vedoucí k patogenezi není zcela objasněn. Infekce EBV v dětství či adolescenci může zapříčinit vznik potenciálně autoreaktivních buněčných typů, zejména pak antigen prezentujících B lymfocytů a paměťových CD4+ T lymfocytů, jejichž efekt by se mohl projevit až po letech perzistence. Hypotéza Hong et.al (Hong et al., 2018) navrhuje mechanismus, kterým by infikované B lymfocyty mohly narušit selekci T lymfocytů, podobně

jako vliv LMP2A na germinální selekci buněk. Další výzkum je ale zapotřebí k potvrzení těchto hypotéz. Můžeme také uvažovat mechanismus, ve kterém by infikované B lymfocyty přenesly infekci do CNS, kde by mohly stimulovat mechanismem zkřížené reaktivity mezi virovým latentním proteinem EBNA-1 a proteiny CNS zánětlivé reakce. To za předpokladu přítomnosti autoreaktivních T lymfocytů v CNS. Možná migrace zánětlivých Th buněk do CNS by mohla být příčinou silnější autoimunitní reakce. Zároveň, pokud by se EBV infikovaná buňka dostala do CNS, reakce vůči ní by mohla způsobit odkrytí kryptických autoantigenů a šíření epitopů na tělu vlastní struktury CNS.

Komplikace spojené s infekcí EBV, zahrnující zvýšené riziko RS, podtrhují důležitost rozvoje preventivní vakcíny. Důležité je také studium komplexních rizik spojených s genetickými faktory. Limitací pro tuto část práce je rozsah znalostí a studií o EBV ve vztahu k autoimunitním onemocněním. Práce zahrnuje značné množství informací, se zaměřením na nová data, formát práce ale neumožňuje zařadit a zohlednit všechny hypotézy nashromážděné za desítky let výzkumu.



## 7 Seznam literatury

\* jsou označeny sekundární citace

- Abrahamyan, S., Eberspächer, B., Hoshi, M.-M., Aly, L., Luessi, F., Groppa, S., Klotz, L., Meuth, S. G., Schroeder, C., Grüter, T., Tackenberg, B., Paul, F., Then-Bergh, F., Kämpfel, T., Weber, F., Stangel, M., Bayas, A., Wildemann, B., Heesen, C., ... Ruprecht, K. (2020). Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(7), 681–686. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322941>
- \*Adeegbe, D. O., & Nishikawa, H. (2013). Natural and Induced T Regulatory Cells in Cancer. *Frontiers in Immunology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00190>
- Akarsu, C., Karabulut, M., Aydin, H., Sahbaz, N. A., Dural, A. C., Yegul, D., Peker, K. D., Ferahman, S., Bulut, S., Dönmez, T., Asar, S., Yasar, K. K., & Adas, G. T. (2022). Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *Journal of Investigative Surgery*, 35(1), 119–125. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1833263>
- Alnek, K., Talja, I., Laht, B., Metsküla, K., Mandel, M., Reppo, I., Lubi, M., & Uiho, R. (2022). IgA-Type Enterovirus Antibodies Are Increased among Adults and Children with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes. *BioMed Research International*, 2022, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2022/7603062>
- Angelini, D. F., Serafini, B., Piras, E., Severa, M., Coccia, E. M., Rosicarelli, B., Ruggieri, S., Gasperini, C., Buttari, F., Centonze, D., Mechelli, R., Salvetti, M., Borsellino, G., Aloisi, F., & Battistini, L. (2013). Increased CD8<sup>+</sup> T Cell Response to Epstein-Barr Virus Lytic Antigens in the Active Phase of Multiple Sclerosis. *PLoS Pathogens*, 9(4), e1003220. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003220>
- \*Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., & Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 1966–1973. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>
- \*Baron, S. (Ed). (1996). *Medical Microbiology*.(4th ed.). The University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Balfour, H. H., Meirhaeghe, M. R., Stancari, A. L., Geris, J. M., Condon, L. M., & Cederberg, L. E. (2022). Declining Epstein-Barr Virus Antibody Prevalence in College Freshmen Strengthens the Rationale for a Prophylactic EBV Vaccine. *Vaccines*, 10(9), 1399. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091399>
- Balfour, H. H., Odumade, O. A., Schmeling, D. O., Mullan, B. D., Ed, J. A., Knight, J. A., Vezina, H. E., Thomas, W., & Hogquist, K. A. (2013). Behavioral, Virologic, and Immunologic Factors Associated With Acquisition and Severity of Primary Epstein–Barr Virus Infection in University Students. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(1), 80–88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
- Barreto, E. A., Cruz, A. S., Veras, F. P., Martins, R., Bernardelli, R. S., Paiva, I. M., Lima, T. M., Singh, Y., Guimarães, R. C., Damasceno, S., Pereira, N., Alves, J. M., Gonçalves, T. T., Forato, J., Muraro, S. P., Souza, G. F., Batah, S. S., Proenca-Modena, J. L., Mori, M. A., ... Leiria, L. O. (2023). COVID-19-related hyperglycemia is associated with infection of hepatocytes and stimulation of gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(21). <https://doi.org/10.1073/pnas.2217119120>

- Bastard, P., Rosen, L. B., Zhang, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H.-H., Zhang, Y., Dorgham, K., Philippot, Q., Rosain, J., Béziat, V., Manry, J., Shaw, E., Haljasmägi, L., Peterson, P., Lorenzo, L., Bizien, L., Trouillet-Assant, S., Dobbs, K., de Jesus, A. A., ... Casanova, J.-L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515). <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- Ben Nasr, M., D'Addio, F., Montefusco, L., Usuelli, V., Loretelli, C., Rossi, A., Pastore, I., Abdelsalam, A., Maestroni, A., Dell'Acqua, M., Ippolito, E., Assi, E., Seelam, A. J., Fiorina, R. M., Chebat, E., Morpurgo, P., Lunati, M. E., Bolla, A. M., Abdi, R., ... Fiorina, P. (2022). Indirect and Direct Effects of SARS-CoV-2 on Human Pancreatic Islets. *Diabetes*, 71(7), 1579–1590. <https://doi.org/10.2337/db21-0926>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 375(6578), 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Boccatonda, A., D'Ardes, D., Rossi, I., Grignaschi, A., Lanotte, A., Cipollone, F., Guagnano, M. T., & Giostra, F. (2022). Platelet Count in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Prognostic Factor in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 4112. <https://doi.org/10.3390/jcm11144112>
- \*Bonasia, C. G., Abdulahad, W. H., Rutgers, A., Heeringa, P., & Bos, N. A. (2021). B Cell Activation and Escape of Tolerance Checkpoints: Recent Insights from Studying Autoreactive B Cells. *Cells*, 10(5), 1190. <https://doi.org/10.3390/cells10051190>
- \*Burhans, M. S., Hagman, D. K., Kuzma, J. N., Schmidt, K. A., & Kratz, M. (2018). Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1–58). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170040>
- Callan, M. F. C., Steven, N., Krausa, P., Wilson, J. D. K., Moss, P. A. H., Gillespie, G. M., Bell, J. I., Rickinson, A. B., & McMichael, A. J. (1996). Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nature Medicine*, 2(8), 906–911. <https://doi.org/10.1038/nm0896-906>
- Carré, A., Zhou, Z., Perez-Hernandez, J., Samassa, F., Lekka, C., Manganaro, A., Oshima, M., Liao, H., Parker, R., Nicastri, A., Brandao, B., Colli, M. L., Eizirik, D. L., Göransson, M., Morales, O. B., Anderson, A., Landry, L., Kobaisi, F., Scharfmann, R., ... Mallone, R. (2023). Interferon- $\alpha$  promotes neo-antigen formation and preferential HLA-B-restricted antigen presentation in pancreatic  $\beta$ -cells. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*. <https://doi.org/10.1101/2023.09.15.557918>
- Chang, R., Yen-Ting Chen, T., Wang, S. I., Hung, Y. M., Chen, H. Y., & Wei, C. C. J. (2023). Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*, 56, 101783. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2022.101783>
- Choi, A., Marcus, K., Pohl, D., Eyck, P. Ten, Balfour, H., & Jackson, J. B. (2022). Epstein-Barr virus infection status among first year undergraduate university students. *Journal of American College Health*, 70(1), 22–25. <https://doi.org/10.1080/07448481.2020.1726927>
- Conrad, N., Misra, S., Verbakel, J. Y., Verbeke, G., Molenberghs, G., Taylor, P. N., Mason, J., Sattar, N., McMurray, J. J. V., McInnes, I. B., Khunti, K., & Cambridge, G. (2023). Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of

- 22 million individuals in the UK. *The Lancet*, 401(10391), 1878–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
- Crawford, D. H., Macsween, K. F., Higgins, C. D., Thomas, R., McAulay, K., Williams, H., Harrison, N., Reid, S., Conacher, M., Douglas, J., & Swerdlow, A. J. (2006). A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(3), 276–282. <https://doi.org/10.1086/505400>
- Curiel, T. J., Coukos, G., Zou, L., Alvarez, X., Cheng, P., Mottram, P., Evdemon-Hogan, M., Conejo-Garcia, J. R., Zhang, L., Burow, M., Zhu, Y., Wei, S., Kryczek, I., Daniel, B., Gordon, A., Myers, L., Lackner, A., Disis, M. L., Knutson, K. L., ... Zou, W. (2004). Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nature Medicine*, 10(9), 942–949. <https://doi.org/10.1038/nm1093>
- Da Porto, A., Tascini, C., Colussi, G., Peghin, M., Graziano, E., De Carlo, C., Bulfone, L., Antonello, M., Sozio, E., Fabris, M., Curcio, F., Pucillo, C., Catena, C., & Sechi, L. A. (2022). Relationship between cytokine release and stress hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.988686>
- Daly, J. L., Simonetti, B., Klein, K., Chen, K.-E., Williamson, M. K., Antón-Plágaro, C., Shoemark, D. K., Simón-Gracia, L., Bauer, M., Hollandi, R., Greber, U. F., Horvath, P., Sessions, R. B., Helenius, A., Hiscox, J. A., Teesalu, T., Matthews, D. A., Davidson, A. D., Collins, B. M., ... Yamauchi, Y. (2020). Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*, 370(6518), 861–865. <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>
- \*Dandona, P., Dhindsa, S., Ghanim, H., & Chaudhuri, A. (2007). Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *Journal of Human Hypertension*, 21(1), 20–27. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002101>
- de Carvalho Santuchi, M., Dutra, M. F., Vago, J. P., Lima, K. M., Galvão, I., de Souza-Neto, F. P., Morais e Silva, M., Oliveira, A. C., de Oliveira, F. C. B., Gonçalves, R., Teixeira, M. M., Sousa, L. P., dos Santos, R. A. S., & da Silva, R. F. (2019). Angiotensin-(1-7) and Alamandine Promote Anti-inflammatory Response in Macrophages In Vitro and In Vivo. *Mediators of Inflammation*, 2019, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2019/2401081>
- De Jesus, D. F., Zhang, Z., Kahraman, S., Brown, N. K., Chen, M., Hu, J., Gupta, M. K., He, C., & Kulkarni, R. N. (2019). m6A mRNA methylation regulates human  $\beta$ -cell biology in physiological states and in type 2 diabetes. *Nature Metabolism*, 1(8), 765–774. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0089-9>
- De Jesus, D. F., Zhang, Z., Brown, N. K., Li, X., Xiao, L., Hu, J., Gaffrey, M. J., Fogarty, G., Kahraman, S., Wei, J., Basile, G., Rana, T. M., Mathews, C., Powers, A. C., Parent, A. V., Atkinson, M. A., Dhe-Paganon, S., Eizirik, D. L., Qian, W.-J., ... Kulkarni, R. N. (2024). Redox regulation of m6A methyltransferase METTL3 in  $\beta$ -cells controls the innate immune response in type 1 diabetes. *Nature Cell Biology*, 26(3), 421–437. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01368-0>

- \*De Silvestri, A., Capittini, C., Mallucci, G., Bergamaschi, R., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M., & Tinelli, C. (2019). The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Disease Markers*, 2019, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/1409069>
- Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H.-H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., ... Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- DeLorenze, G. N., Munger, K. L., Lennette, E. T., Orentreich, N., Vogelman, J. H., & Ascherio, A. (2006). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(6), 839. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.6.noc50328>
- \*de-Madaria, E., & Capurso, G. (2021). COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(1), 3–4. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5). <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- \*Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis (pp. 211–240). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9)
- \*Elkon, K., & Casali, P. (2008). Nature and functions of autoantibodies. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(9), 491–498. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0895>
- Epstein, M. A., Achong, B. G., & Barr, Y. M. (1964). VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *The Lancet*, 283(7335), 702–703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91524-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91524-7)
- Ewald, N., Kaufmann, C., Raspe, A., Kloer, H. U., Bretzel, R. G., & Hardt, P. D. (2012). Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(4), 338–342. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>
- \*Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gao, M., Liu, Y., Guo, M., Wang, Q., Wang, Y., Fan, J., Shen, Y., Hou, J., Wan, Y., & Zhu, Z. (2021). Regulatory CD4+ and CD8+ T cells are negatively correlated with CD4+/CD8+ T cell ratios in patients acutely infected with SARS-CoV-2. *Journal of Leukocyte Biology*, 109(1), 91–97. <https://doi.org/10.1002/JLB.5COVA0720-421RR>
- Gauffin, H., Boström, I., Berntsson, S. G., Kristofferson, A., Fredrikson, M., & Landtblom, A.-M. (2024). Characterization of the Increase in Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic in Sweden. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 652. <https://doi.org/10.3390/jcm13030652>
- Ghiringhelli, F., Puig, P. E., Roux, S., Parcellier, A., Schmitt, E., Solary, E., Kroemer, G., Martin, F., Chauffert, B., & Zitvogel, L. (2005). Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-β-secreting cells inducing

- CD4 + CD25 + regulatory T cell proliferation. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(7), 919–929. <https://doi.org/10.1084/jem.20050463>
- Gottlieb, A., Pham, H. P. T., Saltarrelli, J. G., & Lindsey, J. W. (2024). Expanded T lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are specific for Epstein-Barr-virus-infected B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(3). <https://doi.org/10.1073/pnas.2315857121>
- Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Dunmire, S. K., Knight, J. A., Mullan, B. D., Ed, J. A., Brundage, R. C., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2016). Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clinical & Translational Immunology*, 5(8). <https://doi.org/10.1038/cti.2016.48>
- Grut, V., Biström, M., Salzer, J., Stridh, P., Jons, D., Gustafsson, R., Fogdell-Hahn, A., Huang, J., Brenner, N., Butt, J., Bender, N., Lindam, A., Alonso-Magdalena, L., Gunnarsson, M., Vrethem, M., Bergström, T., Andersen, O., Kockum, I., Waterboer, T., ... Sundström, P. (2021). Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis—a presymptomatic case–control study. *European Journal of Neurology*, 28(9), 3072–3079. <https://doi.org/10.1111/ene.14961>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- \*Hanson, R. W., & Reshef, L. (1997). REGULATION OF PHOSPHOENOLPYRUVATE CARBOXYKINASE (GTP) GENE EXPRESSION. *Annual Review of Biochemistry*, 66(1), 581–611. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.581>
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 73(9), 696–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59c40>
- Hedström, A. K., Huang, J., Michel, A., Butt, J., Brenner, N., Hillert, J., Waterboer, T., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2020). High Levels of Epstein–Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
- \*Hoang, H.-D., Naeli, P., Alain, T., & Jafarnejad, S. M. (2023). Mechanisms of impairment of interferon production by SARS-CoV-2. *Biochemical Society Transactions*, 51(3), 1047–1056. <https://doi.org/10.1042/BST20221037>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hong, S., Zhang, Z., Liu, H., Tian, M., Zhu, X., Zhang, Z., Wang, W., Zhou, X., Zhang, F., Ge, Q., Zhu, B., Tang, H., Hua, Z., & Hou, B. (2018). B Cells Are the Dominant Antigen-Presenting Cells that Activate Naive CD4+ T Cells upon Immunization with a Virus-Derived Nanoparticle Antigen. *Immunity*, 49(4), 695–708.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.012>
- \*Hutt-Fletcher, L. M. (2007). Epstein-Barr Virus Entry. *Journal of Virology*, 81(15), 7825–7832. <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>

- \*Ireton, R. C., & Gale Jr., M. (2011). RIG-I Like Receptors in Antiviral Immunity and Therapeutic Applications. *Viruses*, 3(6), 906–919. <https://doi.org/10.3390/v3060906>
- Jilek, S., Schluep, M., Meylan, P., Vingerhoets, F., Guignard, L., Monney, A., Kleeberg, J., Le Goff, G., Pantaleo, G., & Du Pasquier, R. A. (2008). Strong EBV-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain*, 131(7), 1712–1721. <https://doi.org/10.1093/brain/awn108>
- Jog, N. R., McClain, M. T., Heinlen, L. D., Gross, T., Towner, R., Guthridge, J. M., Axtell, R. C., Pardo, G., Harley, J. B., & James, J. A. (2020). Epstein Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model. *Journal of Autoimmunity*, 106, 102332. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102332>
- Kalchschmidt, J. S., Bashford-Rogers, R., Paschos, K., Gillman, A. C. T., Styles, C. T., Kellam, P., & Allday, M. J. (2016). Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C directly induces expression of AID and somatic mutations in B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 213(6), 921–928. <https://doi.org/10.1084/jem.20160120>
- Katz, B. Z., Shiraishi, Y., Mears, C. J., Binns, H. J., & Taylor, R. (2009). Chronic Fatigue Syndrome After Infectious Mononucleosis in Adolescents. *Pediatrics*, 124(1), 189–193. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1879>
- \*Kawai, T., & Akira, S. (2006). Innate immune recognition of viral infection. *Nature Immunology*, 7(2), 131–137. <https://doi.org/10.1038/ni1303>
- Kendall, E. K., Olaker, V. R., Kaelber, D. C., Xu, R., & Davis, P. B. (2022). Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. *JAMA Network Open*, 5(9), e2233014. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33014>
- \*Khalesi, Z., Tamrchi, V., Razizadeh, M. H., Letafati, A., Moradi, P., Habibi, A., Habibi, N., Heidari, J., Noori, M., Nahid Samiei, M., Azarash, Z., Hoseini, M., Saadati, H., Bahavar, A., Farajzade, M., Saeb, S., Hadadi, M., Sorouri Majd, M., Mothlaghzadeh, S., ... Ghorbani, S. (2023). Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 177, 106031. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106031>
- Khan, H. A., Sobki, S. H., Ekhzaimy, A., Khan, I., & Almusawi, M. A. (2018). Biomarker potential of C-peptide for screening of insulin resistance in diabetic and non-diabetic individuals. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(8), 1729–1732. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.027>
- Khetsuriani, N., Lamonte-Fowlkes, A., Oberst, S., Pallansch, M. A., & Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 55(8), 1–20.
- Kivisäkk, P., Mahad, D. J., Callahan, M. K., Trebst, C., Tucky, B., Wei, T., Wu, L., Baekkevold, E. S., Lassmann, H., Staugaitis, S. M., Campbell, J. J., & Ransohoff, R. M. (2003). Human cerebrospinal fluid central memory CD4<sup>+</sup> T cells: Evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(14), 8389–8394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1433000100>
- Kostic, M., Zivkovic, N., Cvetanovic, A., Stojanovic, I., & Colic, M. (2017). IL-17 signalling in astrocytes promotes glutamate excitotoxicity: Indications for the link between inflammatory and neurodegenerative events in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 11, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.11.006>

- Kreft, K. L., Van Nierop, G. P., Scherbeijn, S. M. J., Janssen, M., Verjans, G. M. G. M., & Hintzen, R. Q. (2017). Elevated EBNA-1 IgG in MS is associated with genetic MS risk variants. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000406>
- \*Krejsek, J., & Kopecký, O. (2004). *Klinická imunologie*. (1st ed.). Hradec Králové. NUCLEUS HK
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Kuipers, H. F., Yoon, J., van Horsen, J., Han, M. H., Bollyky, P. L., Palmer, T. D., & Steinman, L. (2017). Phosphorylation of  $\alpha$ B-crystallin supports reactive astrogliosis in demyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(9). <https://doi.org/10.1073/pnas.1621314114>
- Kuri, A., Jacobs, B. M., Vickaryous, N., Pakpoor, J., Middeldorp, J., Giovannoni, G., & Dobson, R. (2020). Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*, 20(1), 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
- Kvansakul, M., Wei, A. H., Fletcher, J. I., Willis, S. N., Chen, L., Roberts, A. W., Huang, D. C. S., & Colman, P. M. (2010). Structural Basis for Apoptosis Inhibition by Epstein-Barr Virus BHRF1. *PLoS Pathogens*, 6(12), e1001236. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001236>
- Laichalk, L. L., & Thorley-Lawson, D. A. (2005). Terminal Differentiation into Plasma Cells Initiates the Replicative Cycle of Epstein-Barr Virus In Vivo. *Journal of Virology*, 79(2), 1296–1307. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.1296-1307.2005>
- Laitinen, O. H., Honkanen, H., Pakkanen, O., Oikarinen, S., Hankaniemi, M. M., Huhtala, H., Ruokoranta, T., Lecouturier, V., André, P., Harju, R., Virtanen, S. M., Lehtonen, J., Almond, J. W., Simell, T., Simell, O., Ilonen, J., Veijola, R., Knip, M., & Hyöty, H. (2014). Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of  $\beta$ -Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 63(2), 446–455. <https://doi.org/10.2337/db13-0619>
- Lanz, T. V., Brewer, R. C., Ho, P. P., Moon, J.-S., Jude, K. M., Fernandez, D., Fernandes, R. A., Gomez, A. M., Nadj, G.-S., Bartley, C. M., Schubert, R. D., Hawes, I. A., Vazquez, S. E., Iyer, M., Zuchero, J. B., Teegen, B., Dunn, J. E., Lock, C. B., Kipp, L. B., ... Robinson, W. H. (2022). Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*, 603(7900), 321–327. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04432-7>
- Lawrence, C., Seckold, R., Smart, C., King, B. R., Howley, P., Feltrin, R., Smith, T. A., Roy, R., & Lopez, P. (2021). Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabetic Medicine*, 38(1). <https://doi.org/10.1111/dme.14417>
- Lee, H. G., Lee, J. U., Kim, D.-H., Lim, S., Kang, I., & Choi, J.-M. (2019). Pathogenic function of bystander-activated memory-like CD4<sup>+</sup> T cells in autoimmune encephalomyelitis. *Nature Communications*, 10(1), 709. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08482-w>
- Lehmann, P. V., Forsthuber, T., Miller, A., & Sercarz, E. E. (1992). Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*, 358(6382), 155–157. <https://doi.org/10.1038/358155a0>
- \*Lester, S. N., & Li, K. (2014). Toll-Like Receptors in Antiviral Innate Immunity. *Journal of Molecular Biology*, 426(6), 1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>

- Li, X., Jiang, Y., Sun, X., Wu, Y., & Chen, Z. (2021). METTL3 is required for maintaining  $\beta$ -cell function. *Metabolism*, 116, 154702. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154702>
- Lindsey, J. W. (2017). Antibodies to the Epstein-Barr virus proteins BFRF3 and BRRF2 cross-react with human proteins. *Journal of Neuroimmunology*, 310, 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.07.013>
- Liu, J., Luo, G., Sun, J., Men, L., Ye, H., He, C., & Ren, D. (2019). METTL14 is essential for  $\beta$ -cell survival and insulin secretion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(9), 2138–2148. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.011>
- Liu, W., Cui, Y., Wang, C., Li, Z., Gong, D., Dai, X., Bi, G.-Q., Sun, R., & Zhou, Z. H. (2020). Structures of capsid and capsid-associated tegument complex inside the Epstein–Barr virus. *Nature Microbiology*, 5(10), 1285–1298. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0758-1>
- Loh, L., Carcy, S., Krovi, H. S., Domenico, J., Spengler, A., Lin, Y., Torres, J., Palmer, W., Norman, P. J., Stone, M., Brunetti, T., Meyer, H. V, & Gapin, L. (2023). Unraveling the Phenotypic States of Human innate-like T Cells: Comparative Insights with Conventional T Cells and Mouse Models. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*. <https://doi.org/10.1101/2023.12.07.570707>
- \*Louten, J. (2016). Virus Transmission and Epidemiology. In *Essential Human Virology* (pp. 71–92). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00005-3>
- Lucas, R. M., Ponsonby, A.-L., Dear, K., Valery, P. C., Pender, M. P., Taylor, B. V., Kilpatrick, T. J., Dwyer, T., Coulthard, A., Chapman, C., van der Mei, I., Williams, D., & McMichael, A. J. (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*, 76(6), 540–548. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af93d>
- Ludowyk, P. A., Willenborg, D. O., & Parish, C. R. (1992). Selective localisation of neuro-specific T lymphocytes in the central nervous system. *Journal of Neuroimmunology*, 37(3), 237–250. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(92\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0165-5728(92)90008-9)
- Luo, G., Ambati, A., Lin, L., Bonvalet, M., Partinen, M., Ji, X., Maecker, H. T., & Mignot, E. J.-M. (2018). Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(52). <https://doi.org/10.1073/pnas.1818150116>
- Marcotte, H., Piralla, A., Zuo, F., Du, L., Cassaniti, I., Wan, H., Kumagai-Braesh, M., Andréll, J., Percivalle, E., Sammartino, J. C., Wang, Y., Vlachiotis, S., Attevall, J., Bergami, F., Ferrari, A., Colaneri, M., Vecchia, M., Sambo, M., Zuccaro, V., ... Pan-Hammarström, Q. (2022). Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *IScience*, 25(2), 103743. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103743>
- Meckiff, B. J., Ladell, K., McLaren, J. E., Ryan, G. B., Leese, A. M., James, E. A., Price, D. A., & Long, H. M. (2019). Primary EBV Infection Induces an Acute Wave of Activated Antigen-Specific Cytotoxic CD4+ T Cells. *The Journal of Immunology*, 203(5), 1276–1287. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900377>
- Mentzer, A. J., Brenner, N., Allen, N., Littlejohns, T. J., Chong, A. Y., Cortes, A., Almond, R., Hill, M., Sheard, S., McVean, G., Aiello, A., Bangham, C., Borrow, R., Breuer, J., Brooks, T., Franceschi, S., Gkrania-Klotsas, E., Greenwood, B., Griffiths, P., ... Waterboer, T. (2022). Identification of host–pathogen–disease relationships using a scalable multiplex serology platform in UK Biobank. *Nature Communications*, 13(1), 1818. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29307-3>



- Minamitani, T., Yasui, T., Ma, Y., Zhou, H., Okuzaki, D., Tsai, C.-Y., Sakakibara, S., Gewurz, B. E., Kieff, E., & Kikutani, H. (2015). Evasion of affinity-based selection in germinal centers by Epstein–Barr virus LMP2A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(37), 11612–11617. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514484112>
- Moderna. (2022, January 15 ). Moderna Announces First Participant Dosed in Phase 1 Study of its mRNA Epstein-Barr Virus (EBV) Vaccine [Press release]. <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-First-Participant-Dosed-in-Phase-1-Study-of-its-mRNA-Epstein-Barr-Virus-EBV-Vaccine/default.aspx>
- \*Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., & Schätzl, H. (2013). *Molecular Virology*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1>
- Mulay, A., Konda, B., Garcia, G., Yao, C., Beil, S., Villalba, J. M., Koziol, C., Sen, C., Purkayastha, A., Kolls, J. K., Pociask, D. A., Pessina, P., de Aja, J. S., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Gomperts, B., Arumugaswami, V., & Stripp, B. R. (2021). SARS-CoV-2 infection of primary human lung epithelium for COVID-19 modeling and drug discovery. *Cell Reports*, 35(5), 109055. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109055>
- Müller, J. A., Groß, R., Conzelmann, C., Krüger, J., Merle, U., Steinhart, J., Weil, T., Koepke, L., Bozzo, C. P., Read, C., Fois, G., Eiseler, T., Gehrman, J., van Vuuren, J., Wessbecher, I. M., Frick, M., Costa, I. G., Breunig, M., Grüner, B., ... Kleger, A. (2021). SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*, 3(2), 149–165. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>
- \*Murata, T., Sugimoto, A., Inagaki, T., Yanagi, Y., Watanabe, T., Sato, Y., & Kimura, H. (2021). Molecular Basis of Epstein–Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses*, 13(12), 2344. <https://doi.org/10.3390/v13122344>
- \*Murphy, K. M., & Weaver, C. (2017). *Janeway's immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science
- Nunez-Castilla, J., Stebliankin, V., Baral, P., Balbin, C. A., Sobhan, M., Cickovski, T., Mondal, A. M., Narasimhan, G., Chapagain, P., Mathee, K., & Siltberg-Liberles, J. (2022). Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses*, 14(7), 1415. <https://doi.org/10.3390/v14071415>
- \*Pacheco, Y., Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D. M., Chang, C., Gershwin, M. E., & Anaya, J.-M. (2019). Bystander activation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 103, 102301. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.06.012>
- Pantazi, I., Al-Qahtani, A. A., Alhamlan, F. S., Alotheid, H., Matou-Nasri, S., Sourvinos, G., Vergadi, E., & Tsatsanis, C. (2021). SARS-CoV-2/ACE2 Interaction Suppresses IRAK-M Expression and Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Production in Macrophages. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683800>
- \*Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet (London, England)*, 357(9270), 1777–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Pender, M. P., Csurhes, P. A., Burrows, J. M., & Burrows, S. R. (2017). Defective T-cell control of Epstein–Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clinical & Translational Immunology*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/cti.2016.87>

- Pers, J.-O., Bahane, H., Le Dantec, C., Foulquier, N., Alarcon-Riquelme, M. E., & Youinou, P. (2021). Geographic Location Determines Differentially Methylated Gene Expressions in Autoimmune Diseases. *Immuno*, 1(4), 529–544. <https://doi.org/10.3390/immuno1040037>
- Prasad, S., Kohm, A. P., McMahon, J. S., Luo, X., & Miller, S. D. (2012). Pathogenesis of NOD diabetes is initiated by reactivity to the insulin B chain 9-23 epitope and involves functional epitope spreading. *Journal of Autoimmunity*, 39(4), 347–353. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.04.005>
- Rathmann, W., Kuss, O., & Kostev, K. (2022). Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia*, 65(6), 949–954. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0>
- \*Regev, K., & Weiner, H. L. (2016). Immune Dysregulation in Multiple Sclerosis. In *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis* (pp. 15–27). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801914-6.00002-7>
- Reiterer, M., Rajan, M., Gómez-Banoy, N., Lau, J. D., Gomez-Escobar, L. G., Ma, L., Gilani, A., Alvarez-Mulett, S., Sholle, E. T., Chandar, V., Bram, Y., Hoffman, K., Bhardwaj, P., Piloco, P., Rubio-Navarro, A., Uhl, S., Carrau, L., Houhgton, S., Redmond, D., ... Lo, J. C. (2021). Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metabolism*, 33(11), 2174-2188.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>
- Remy, K. E., Mazer, M., Striker, D. A., Ellebedy, A. H., Walton, A. H., Unsinger, J., Blood, T. M., Mudd, P. A., Yi, D. J., Mannion, D. A., Osborne, D. F., Martin, R. S., Anand, N. J., Bosanquet, J. P., Blood, J., Drewry, A. M., Caldwell, C. C., Turnbull, I. R., Brakenridge, S. C., ... Hotchkiss, R. S. (2020). Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight*, 5(17). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329>
- \*Rojas, M., Restrepo-Jiménez, P., Monsalve, D. M., Pacheco, Y., Acosta-Ampudia, Y., Ramírez-Santana, C., Leung, P. S. C., Ansari, A. A., Gershwin, M. E., & Anaya, J. M. (2018). Molecular mimicry and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 95, 100–123. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2018.10.012>
- \*Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). *Adams and Victor's principles of neurology* (10th edition). McGraw-Hill Education Medical.
- Salmi, H., Heinonen, S., Hästbacka, J., Lääperi, M., Rautiainen, P., Miettinen, P. J., Vapalahti, O., Hepojoki, J., & Knip, M. (2022). New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood*, 107(2), 180–185. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321220>
- Sanadgol, N., Ramroodi, N., Ahmadi, G. A., Komijani, M., Moghtaderi, A., Bouzari, M., Rezaei, M., Kardi, M. T., Dabiri, S., Moradi, M., & Sanadgol, E. (2011). Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *The New Microbiologica*, 34(3), 263–274.
- \*Savage, P. A., Klawon, D. E. J., & Miller, C. H. (2020). Regulatory T Cell Development. *Annual Review of Immunology*, 38(1), 421–453. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100219-020937>
- \*Scott, D. K., O'Doherty, R. M., Stafford, J. M., Newgard, C. B., & Granner, D. K. (1998). The Repression of Hormone-activated PEPCK Gene Expression by Glucose Is Insulin-independent but Requires Glucose Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 273(37), 24145–24151. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.37.24145>

- Scully, M., Singh, D., Lown, R., Poles, A., Solomon, T., Levi, M., Goldblatt, D., Kotoucek, P., Thomas, W., & Lester, W. (2021). Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2202–2211. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
- \*Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Shinno, K., Banno, Y., & Kamimaki, I. (2023). Severe immune thrombocytopenia that developed immediately after COVID-19 in a school-aged patient: A case report. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1120093>
- \*Smatti, M. K., Cyprian, F. S., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., Almishal, R. O., & Yassine, H. M. (2019). Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*, 11(8), 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>
- Soldan, S. S., Berti, R., Salem, N., Secchiero, P., Flamand, L., Calabresi, P. A., Brennan, M. B., Maloni, H. W., Mcfarland, H. F., Lin, H.-C., Patnaik, M., & Jacobson, S. (1997). Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nature Medicine*, 3(12), 1394–1397. <https://doi.org/10.1038/nm1297-1394>
- Soldan, S. S., Su, C., Monaco, M. C., Yoon, L., Kannan, T., Zankharia, U., Patel, R. J., Dheekollu, J., Vladimirova, O., Dowling, J. W., Thebault, S., Brown, N., Clauze, A., Andrada, F., Feder, A., Planet, P. J., Kossenkov, A., Schäffer, D. E., Ohayon, J., ... Lieberman, P. M. (2024). Multiple sclerosis patient-derived spontaneous B cells have distinct EBV and host gene expression profiles in active disease. *Nature Microbiology*, 9(6), 1540–1554. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01699-6>
- \*Stathi, D., Triantafyllidis, K. K., Zafeiri, M., Karalliedde, J., & Kechagias, K. S. (2023). COVID-19 induced type 1 diabetes: A systematic review of case reports and series. *Journal of International Medical Research*, 51(11). <https://doi.org/10.1177/03000605231210403>
- \*Sundaresan, B., Shirafkan, F., Ripperger, K., & Rattay, K. (2023). The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*, 15(3), 782. <https://doi.org/10.3390/v15030782>
- Tanner, J., Weis, J., Fearon, D., Whang, Y., & Kieff, E. (1987). Epstein-barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. *Cell*, 50(2), 203–213. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90216-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90216-9)
- Tengvall, K., Huang, J., Hellström, C., Kammer, P., Biström, M., Ayoglu, B., Lima Bomfim, I., Stridh, P., Butt, J., Brenner, N., Michel, A., Lundberg, K., Padyukov, L., Lundberg, I. E., Svenungsson, E., Ernberg, I., Olafsson, S., Diltthey, A. T., Hillert, J., ... Kockum, I. (2019). Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(34), 16955–16960. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902623116>
- \*Tesmer, L. A., Lundy, S. K., Sarkar, S., & Fox, D. A. (2008). Th17 cells in human disease. *Immunological Reviews*, 223(1), 87–113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x>
- Thomas, O. G., Bronge, M., Tengvall, K., Akpınar, B., Nilsson, O. B., Holmgren, E., Hessa, T., Gafvelin, G., Khademi, M., Alfredsson, L., Martin, R., Guerreiro-Cacais, A. O., Grönlund, H., Olsson, T., & Kockum, I. (2023).

- Cross-reactive EBNA1 immunity targets alpha-crystallin B and is associated with multiple sclerosis. *Science Advances*, 9(20). <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg3032>
- Traugott, U., Reinherz, E. L., & Raine, C. S. (1983). Multiple sclerosis: Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages. *Journal of Neuroimmunology*, 4(3), 201–221. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(83\)90036-X](https://doi.org/10.1016/0165-5728(83)90036-X)
- \*Tsurumi, T., Fujita, M., & Kudoh, A. (2005). Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Reviews in Medical Virology*, 15(1), 3–15. <https://doi.org/10.1002/rmv.441>
- Unsworth, R., Wallace, S., Oliver, N. S., Yeung, S., Kshirsagar, A., Naidu, H., Kwong, R. M. W., Kumar, P., & Logan, K. M. (2020). New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*, 43(11), e170–e171. <https://doi.org/10.2337/dc20-1551>
- Vaid, R., Mendez, A., Thombare, K., Burgos-Panadero, R., Robinot, R., Fonseca, B. F., Gandasi, N. R., Ringlander, J., Hassan Baig, M., Dong, J.-J., Cho, J. Y., Reinius, B., Chakrabarti, L. A., Nystrom, K., & Mondal, T. (2023). Global loss of cellular m6A RNA methylation following infection with different SARS-CoV-2 variants. *Genome Research*, 33(3), 299–313. <https://doi.org/10.1101/gr.276407.121>
- van den Boom, L., Kostev, K., Kuss, O., Rathmann, W., & Rosenbauer, J. (2022). Type 1 diabetes incidence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic in Germany. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 193, 110146. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110146>
- \*van Langelaar, J., Rijvers, L., Smolders, J., & van Luijn, M. M. (2020). B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00760>
- \*Vedantam, D., Poman, D. S., Motwani, L., Asif, N., Patel, A., & Anne, K. K. (2022). Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.26714>
- Vickers, C., Hales, P., Kaushik, V., Dick, L., Gavin, J., Tang, J., Godbout, K., Parsons, T., Baronas, E., Hsieh, F., Acton, S., Patane, M., Nichols, A., & Tummino, P. (2002). Hydrolysis of Biological Peptides by Human Angiotensin-converting Enzyme-related Carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 14838–14843. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200581200>
- \*Wagner, C. A., Roqué, P. J., & Goverman, J. M. (2020). Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1). <https://doi.org/10.1084/jem.20190460>
- Wan, L., Gao, Q., Deng, Y., Ke, Y., Ma, E., Yang, H., Lin, H., Li, H., Yang, Y., Gong, J., Li, J., Xu, Y., Liu, J., Li, J., Liu, J., Zhang, X., Huang, L., Feng, J., Zhang, Y., ... Zhong, H. (2022). GP73 is a glucogenic hormone contributing to SARS-CoV-2-induced hyperglycemia. *Nature Metabolism*, 4(1), 29–43. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00508-2>
- Wander, P. L., Lowy, E., Beste, L. A., Tulloch-Palomino, L., Korpak, A., Peterson, A. C., Kahn, S. E., & Boyko, E. J. (2022). The Incidence of Diabetes Among 2,808,106 Veterans With and Without Recent SARS-CoV-2 Infection. *Diabetes Care*, 45(4), 782–788. <https://doi.org/10.2337/dc21-1686>
- Wang, E. Y., Mao, T., Klein, J., Dai, Y., Huck, J. D., Jaycox, J. R., Liu, F., Zhou, T., Israelow, B., Wong, P., Coppi, A., Lucas, C., Silva, J., Oh, J. E., Song, E., Perotti, E. S., Zheng, N. S., Fischer, S., Campbell, M., ... Ring, A. M.

- (2021). Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*, 595(7866), 283–288. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>
- \*Wang, L., Wang, F., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- \*Woodmansey, C., McGovern, A. P., McCullough, K. A., Whyte, M. B., Munro, N. M., Correa, A. C., Gatenby, P. A. C., Jones, S. A., & de Lusignan, S. (2017). Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*, 40(11), 1486–1493. <https://doi.org/10.2337/dc17-0542>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Yin, R., Melton, S., Huseby, E. S., Kardar, M., & Chakraborty, A. K. (2024). How persistent infection overcomes peripheral tolerance mechanisms to cause T cell–mediated autoimmune disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(11). <https://doi.org/10.1073/pnas.2318599121>
- \*Young, L. S., & Rickinson, A. B. (2004). Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nature Reviews Cancer*, 4(10), 757–768. <https://doi.org/10.1038/nrc1452>
- Zhang, H., Du, F., Cao, X., Feng, X., Zhang, H., Wu, Z., Wang, B.-F., Zhang, H., Liu, R., Yang, J., Ning, B., Chen, K., & Huang, Z. (2021). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients out of Wuhan from China: a case control study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05897-z>
- Zhang, Q., Meng, Y., Wang, K., Zhang, X., Chen, W., Sheng, J., Qiu, Y., Diao, H., & Li, L. (2021). Inflammation and Antiviral Immune Response Associated With Severe Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.631226/FULL>
- Zhang, Y., Bharathi, V., Dokoshi, T., de Anda, J., Ursery, L. T., Kulkarni, N. N., Nakamura, Y., Chen, J., Luo, E. W. C., Wang, L., Xu, H., Coady, A., Zurich, R., Lee, M. W., Matsui, T., Lee, H., Chan, L. C., Schepmoes, A. A., Lipton, M. S., ... Wong, G. C. L. (2024). Viral afterlife: SARS-CoV-2 as a reservoir of immunomimetic peptides that reassemble into proinflammatory supramolecular complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(6). <https://doi.org/10.1073/pnas.2300644120>
- Zhang, Y., Zhang, Z., Xiao, S., Tien, J., Le, S., Le, T., Jan, L. Y., & Yang, H. (2017). Inferior Olivary TMEM16B Mediates Cerebellar Motor Learning. *Neuron*, 95(5), 1103–1111.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.010>