

Anticuerpos anti-PEG como explicación del COVID-19

Juan F. Gastón Añaños, Elisa M^a Sahún García; especialistas en Farmacia Hospitalaria

RESUMEN

Las cadenas de polietilenglicol (PEG) comparten estructuras químicas poliéter con los polímeros de manosa de la superficie de varios patógenos, entre ellos los coronavirus.

Los anticuerpos anti-polietilenglicol (anti-PEG) pueden unirse a los grupos manosa de los coronavirus e interferir en su endocitosis por las células del endotelio capilar alveolar, favoreciendo su entrada y posterior replicación, con un efecto "caballo de Troya" cuyo resultado es el inicio del COVID-19 grave.

La naturaleza de la interferencia inmunológica sería la de una reacción anafilactoide mediada por anticuerpos anti-PEG desencadenada contra antígenos de naturaleza poliéter, como los de la superficie de los coronavirus, que podría ser generada también por otras estructuras antigénicas similares, y ser prevenido por la ingestión de glucomanano.

Palabras clave: anticuerpos anti-PEG, interferencia inmunológica, polisorbato, polietilenglicol (PEG), COVID-19, coronavirus, manosa, glucomanano.

Anti-PEG antibodies as an explanation for COVID-19

SUMMARY

Polyethylene glycol (PEG) chains share polyether chemical structures with mannose polymers on the surface of several pathogens, including coronaviruses.

Anti-polyethylene glycol (anti-PEG) antibodies can bind to the mannose groups of coronaviruses and interfere with their endocytosis by the cells of the alveolar capillary endothelium, favoring their entry and subsequent replication, with a "Trojan horse" effect, the result of which is the onset of severe COVID-19.

The nature of the immunological interference would be that of an anaphylactoid reaction mediated by anti-PEG antibodies triggered against antigens of a polyether nature, such as those on the surface of coronaviruses, which could also be generated by other similar antigenic structures, and be prevented by the ingestion of glucomannan.

Key words: anti-PEG antibodies, immune interference, polysorbate, polyethylene glycol (PEG), COVID-19, coronavirus, mannose, glucomannan.

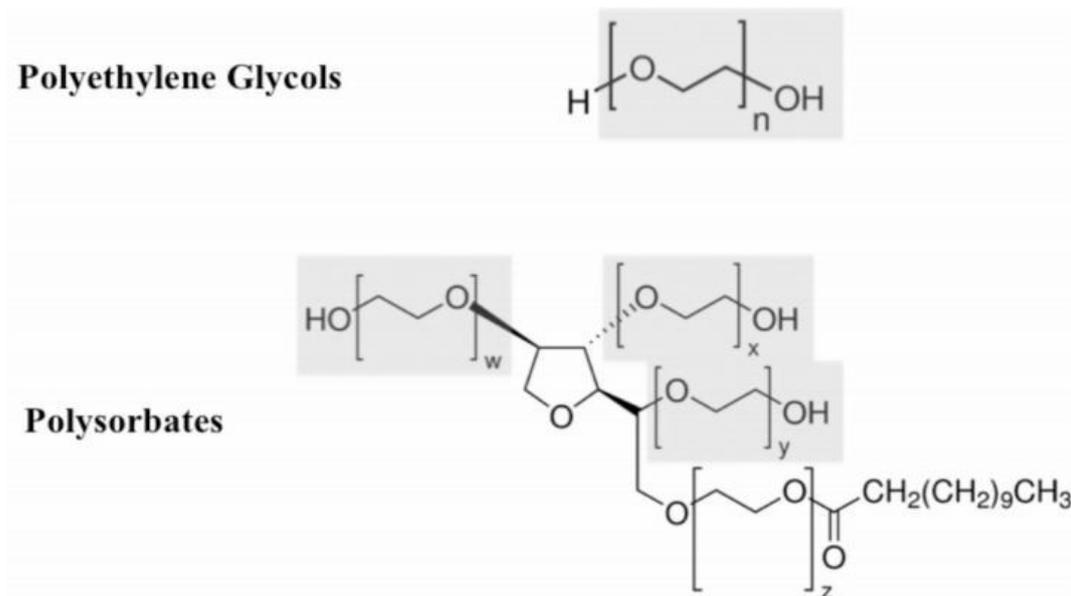
INTRODUCCIÓN

¿Por qué ante un mismo coronavirus unos individuos fallecen mientras otros permanecen asintomáticos? En un trabajo anterior, hallamos correlación entre el fallecimiento de pacientes por COVID-19 y la administración previa de vacunas antigripales con polisorbatos, postulando como mecanismo la posible interferencia inmunológica entre esos compuestos químicos y la respuesta ante los coronavirus (1).

Aquí, buscamos un nexo de relación entre los procesos inmunológicos observados en los pacientes graves por COVID-19 y los efectos inmunológicos de los PEG y sustancias afines.

POLISORBATOS, PEG Y ANTICUERPOS ANTI-PEG

Los polisorbatos y polietilenglicoles comparten grupos poliéter como epítipo químico repetitivo común, por lo que tienen reacciones cruzadas, y generan los mismos anticuerpos anti-polietilenglicol (anti-PEG) (2).

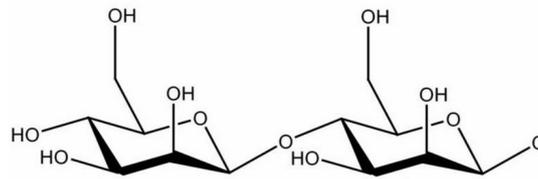


Se calcula que hasta un 72% de las personas sanas tienen anticuerpos anti-PEG, y un 7% en un nivel suficientemente alto como para predisponerlas a reacciones anafilácticas (3). Los anticuerpos anti-PEG son responsables de efectos secundarios inmunomediados producidos por fármacos pegilados (4).

Los anticuerpos IgM anti-PEG se generan en el bazo en un proceso independiente de células T de tipo 2 (TI-2), contactando los PEG con las células B de la zona marginal y entrecruzando sus anticuerpos de superficie (5). En el bazo puede darse también el cambio de isotipo de IgM a IgG (6), que explica la persistencia de ambos tipos de anticuerpos anti-PEG en parte de la población sana (7).

Los anticuerpos anti-PEG se generan contra las estructuras repetitivas sintéticas de cadena $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ presentes en la superficie de las micelas de polisorbatos y

octilfenoles y la de las micelas de nanopartículas pegiladas. Pero esas mismas cadenas se dan en polisacáridos naturales como los polímeros de manosa (mananos) presentes en glicoproteínas de la superficie externa de virus, bacterias y hongos (8):



Oligomanosa

Por tanto, los anticuerpos anti-PEG también podrán unirse a las manosas de la superficie externa de virus, bacterias y hongos en el caso de que éstos se encuentren en la sangre, y esa unión podrá desencadenar una reacción alérgica como la generada ante una inyección de PEG (9), que es una reacción anafilactoide con activación del complemento (10).

CORONAVIRUS Y ANTICUERPOS ANTI-PEG: EL EFECTO “CABALLO DE TROYA”

Los coronavirus puede invadir la conjuntiva (10) y pasar a las fosas nasales por el conducto lacrimal, y acceder a la circulación general a través del humor acuoso (11).

El coronavirus se replica casi exclusivamente en las células endoteliales capilares septales de los pulmones (12). La subunidad S1 de su glicoproteína espiga le permite interactuar con células que expresen como receptores tanto la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) como también las C-lectinas CD209L (L-SIGN) y CD209 (DC-SIGN) (13), pero la ACE2 se expresa en niveles muy bajos o nulos en el pulmón, y por tanto su papel no es relevante en el tropismo del coronavirus hacia el intersticio pulmonar (14).

En cambio, la lectina CD209L sí que se expresa altamente en células endoteliales pulmonares, y en las de otros vasos sanguíneos pequeños y medios, y en vasos y células tubulares renales (15). Las C-lectinas son proteínas de membrana que actúan como receptores que reconocen patrones específicos de carbohidratos de manosa en la envoltura viral (16), a los que se unen provocando la endocitosis e internalización del virus, y su posterior degradación proteosómica. Es el proceso normal en los individuos sanos, asintomáticos.

Pero si el individuo tiene anticuerpos anti-PEG, éstos pueden unirse a los coronavirus e interferir en la formación de los complejos lectina-coronavirus, y en su direccionamiento para su degradación por el proteosoma, produciendo un efecto “caballo de Troya”, a consecuencia del cual el coronavirus se libera en el interior de la célula endotelial, donde podrá replicarse.

Esa endocitosis “anómala” de la glucoproteína espiga provocará la activación directa de la vía de la lectina del complemento, con depósitos extensos de C5b-9, C4d y MASP2 en los capilares alveolares, observados en lesiones microvasculares trombóticas (17). Sería por tanto un caso de reacción anafilactoide, mediada por el complemento.

Tras la replicación, la posterior lisis viral y celular liberará a la circulación pseudoviriones con proteínas espiga que podrán también unirse a los anticuerpos anti-PEG presentes, de forma que al alcanzar receptores ACE2 de otros órganos como hígado, riñón y cerebro, activarán también allí el complemento, dañando el endotelio microvascular e induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias típica del COVID-19 grave (12).

DISCUSIÓN: INTERFERENCIA INMUNOLÓGICA POR ANTICUERPOS ANTI-PEG COMO EXPLICACIÓN DEL COVID-19 GRAVE

La preexistencia en la sangre de un individuo de anticuerpos anti-PEG por una exposición previa a PEG ó polisorbatos, puede hacerle susceptible a un fallo en su defensa natural frente a los coronavirus, produciéndose una interferencia inmunológica: el COVID-19 grave.

La unión de dichos anticuerpos a epítomos de los coronavirus provoca una reacción cruzada entre la inmunidad adquirida frente a los PEG y la inmunidad innata contra los virus, interfiriendo en su endocitosis y neutralización por las células endoteliales, y abriéndoles el paso hacia su interior, donde podrán replicarse iniciando el COVID-19 grave.

Este mecanismo explica que la vacunación antigripal de 2019, que contenía polisorbato generador de anticuerpos anti-PEG, se convirtiera en un factor de riesgo para contraer después el COVID-19 grave y fallecer en personas mayores no 100% inmunoeficientes (1).

Por otra parte, fármacos dirigidos a promover la síntesis de proteína espiga y anticuerpos contra ella, y que incorporan en su formulación PEG o polisorbatos, podrían estar a la vez generando anticuerpos anti-PEG. Esos anticuerpos podrían unirse a la proteína espiga sintetizada y plantear otra interferencia, que podría estar detrás de las reacciones “postvacunación” que se están observando, constituyendo un “COVID-19 sin coronavirus”.

El mecanismo de la interferencia inmunológica por anticuerpos anti-PEG podría afectar además a la endocitosis de otros virus que comparten la vía de entrada de las lectinas, como el Ebola, o que pueden usarla aunque no sea su vía preferente, como el de la gripe (18).

Siendo la base de la interferencia inmunológica una reacción anafilactoide mediada por anticuerpos anti-PEG desencadenada contra antígenos de naturaleza poliéter, que pueden ser víricos o químicos, pueden plantearse posibles estrategias terapéutica de bloqueo.

Así, el α -glucomanano es un polímero natural de manosa con propiedades inmunomoduladoras conocidas (19) y prácticamente inocuo. Tras su administración oral, el polisacárido llegará al lumen intestinal y puede ser captado por las células dendríticas, dado que éstas tienen receptores de manosa (20). Esas células dendríticas sufrirán una activación no inflamatoria (21), y podrán presentar los antígenos manosilados de forma óptima a los linfocitos T en los tejidos linfoides asociados a la mucosa, ganglios linfáticos mesentéricos o Placas de Peyer, hacia donde las células dendríticas activadas migran. Mediante el reconocimiento de los residuos de manosa, los linfocitos estimulados podrán proliferar y generar respuestas inmunes específicas neutralizantes (22).

REFERENCIAS

1. Gastón JF, Sahún EM, Martínez A. Posible causa de la pandemia: Interferencia inmunológica entre el polisorbato de la vacuna antigripal adyuvada y los coronavirus (Version 30/09/2020). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4540603>
2. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1533-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706272>
3. Yang Q et al. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. *Analytical Chemistry*. 2016 Dec;88(23):11804-11812. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03437.
4. Verhoef JJ et al. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. *Drug Discov Today*. 2014 Dec;19(12):1945-52. doi: 10.1016/j.drudis.2014.08.015. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25205349.
5. Ishida T, Kiwada H. Anti-polyethyleneglycol antibody response to PEGylated substances. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(6):889-91. doi: 10.1248/bpb.b13-00107. PMID: 23727911.
6. Puga I, Cerutti A, Montserrat C. Modulación del cambio de isotipo de las inmunoglobulinas por señales del sistema inmunitario innato. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013. DOI:10.1016/j.semreu.2013.09.003.
7. Lubich C et al. The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm Res*. 2016 Sep;33(9):2239-49. doi: 10.1007/s11095-016-1961-x. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27271335.
8. Weiszhar Z et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci*. 2012 Mar 12;45(4):492-8. doi: 10.1016/j.ejps.2011.09.016. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21963457.
9. Ganson NJ et al. Pre-existing anti-polyethylene glycol antibody linked to first-exposure allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated RNA aptamer. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1610-1613.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.034. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26688515; PMCID: PMC5819876.
10. Coors EA et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Dec;95(6):593-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61024-1. PMID: 16400901.
11. Sommer A. Humans, Viruses, and the Eye—An Early Report From the COVID-19 Front Line. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):578–579. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1294
12. Magro CM et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol*. 2021 Feb;50:151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33248385; PMCID: PMC7553104.
13. Soh WT et al. The N-terminal domain of spike glycoprotein mediates SARS-CoV-2 infection by associating with L-SIGN and DC-SIGN. *bioRxiv* 2020.11.05.369264; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.05.369264>
14. Hikmet F et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology* doi: 10.15252/msb.20209610
15. Amraie R et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells. *bioRxiv* 2020.06.22.165803; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165803>
16. Domínguez-Soto A. Regulación de la expresión y función de las lectinas mieloides DC-SIGN y LSECtin [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas. Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I; 2008. <http://hdl.handle.net/10261/164039>
17. Magro C et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
18. Gillespie L et al. Endocytic function is critical for influenza A virus infection via DC-SIGN and L-SIGN. *Sci Rep* 6, 19428 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep19428>
19. Serrano-Gómez D et al. (2007). AM3 Modulates Dendritic Cell Pathogen Recognition Capabilities by Targeting DC-SIGN. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 51. 2313-23. 10.1128/AAC.01289-06.
20. Eamon P et al. The carbohydrate-recognition domain of Dectin-2 is a C-type lectin with specificity for high mannose, *Glycobiology*, Volume 16, Issue 5, May 2006, Pages 422–430, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwj077>
21. Porporatto C et al. La modulación del sistema inmune de mucosas con polisacáridos. Bases para una atractiva alternativa en terapia. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [Internet]. 2007;41(2):203-211. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541203>
22. Watanabe Y et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*. 2020 Jul 17;369(6501):330-333. doi: 10.1126/science.abb9983. Epub 2020 May 4. PMID: 32366695; PMCID: PMC7199903.