

Anticuerpos anti-PEG: el “caballo de Troya” que explica el COVID-19

Juan F. Gastón Añaños, Elisa M.^a Sahún García

RESUMEN

Los polisorbatos y los polietilenglicoles (PEG) tienen en común una parte repetitiva de su estructura química, y dejan en nuestro cuerpo una misma huella inmunológica: los anticuerpos anti-polietilenglicol (anti-PEG).

El hecho de que los coronavirus compartan dichas estructuras puede provocar que los anticuerpos anti-PEG actúen como "caballos de Troya", introduciendo a los coronavirus en las células del endotelio capilar alveolar, donde se replicarán causando el COVID-19 grave.

INTRODUCCIÓN

¿Por qué ante un mismo coronavirus unos individuos fallecen mientras otros permanecen asintomáticos? El enigma de la variabilidad en la gravedad del COVID-19 sigue abierto.

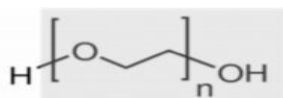
En un trabajo anterior (1), hallamos correlación entre el fallecimiento de pacientes por COVID-19 y la administración previa de polisorbatos, postulando como mecanismo la posible interferencia inmunológica entre esos compuestos químicos y los coronavirus.

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.

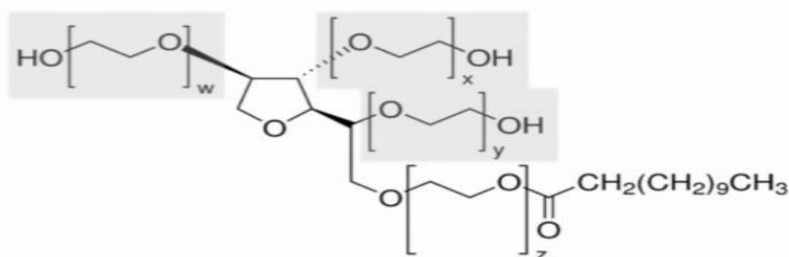
POLISORBATOS, PEG Y ANTICUERPOS ANTI-PEG

Los polisorbatos y polietilenglicoles, usados ampliamente en cosmética y farmacia, no son inertes inmunológicamente. Ambos compuestos comparten grupos poliéter como epítipo químico repetitivo común, por lo que tienen reacciones cruzadas, y está bien documentada la alergia a ambos, la cual está mediada por anticuerpos anti-PEG (2).

Polyethylene Glycols



Polysorbates



Se calcula que hasta un 72% de las personas sanas tienen anticuerpos anti-PEG, y que un 7% los tienen en un nivel suficientemente alto como para predisponerlas a reacciones anafilácticas (3).

En la pegilación, una técnica de conjugación de fármacos con PEG, los efectos secundarios inmunomediados producidos son achacados también a los anticuerpos anti-PEG (4).

La formación de los anticuerpos anti-PEG es un proceso independiente de células T de tipo 2 (TI-2), con un primer paso en el que el fármaco pegilado contacta en el bazo con las células B de la zona marginal y entrecruza sus anticuerpos de superficie, lo que desencadena la producción de anticuerpos IgM anti-PEG. En posteriores administraciones, los anticuerpos anti-PEG inducidos se unen al fármaco pegilado en la circulación y activan proteínas del complemento, que los opsonizan para su eliminación por las células de Kupffer hepáticas (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).

C-LECTINAS, PROTEÍNA ESPIGA Y ANTICUERPOS ANTI-PEG: EL EFECTO “CABALLO DE TROYA”

La subunidad S1 de la glicoproteína espiga del coronavirus 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) (8).

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 (9).

Las C-lectinas son proteínas de membrana que forman parte de la inmunidad innata, la primera línea de defensa contra los virus. Actúan como receptores que reconocen patrones específicos de carbohidratos de manosa en la envoltura viral (10). Las C-lectinas forman parte también del receptor de la lectina de unión a manosa (MBL).

El coronavirus se replica casi exclusivamente en las células endoteliales capilares septales de los pulmones (11). A diferencia de la ACE2, la lectina CD209L sí que se expresa altamente en esas mismas células endoteliales, así como en las de otros vasos sanguíneos pequeños y medios, y en vasos y células tubulares renales (12).

En unos individuos, las C-lectinas de las células endoteliales septales se unen a su ligando, la proteína espiga del coronavirus, provocando su endocitosis e internalización, y su posterior degradación proteosómica. El individuo permanece asintomático.

En cambio, en otros individuos, la interacción de esas mismas células endoteliales con los coronavirus es radicalmente diferente, pues su endocitosis no provoca la posterior degradación, sino la entrada del coronavirus y su replicación en su interior, iniciando la neumonía intersticial que caracteriza al COVID-19 grave.

Si las lectinas y los coronavirus son los mismos, ¿qué es lo que puede variar?

Nuestra teoría propone que si hay anticuerpos anti-PEG circulantes en la sangre de un individuo, pueden unirse a los antígenos polivalentes repetitivos típicos de la superficie de los virus, como las proteínas espiga de los coronavirus. Esta unión coronavirus-anticuerpos anti-PEG interfiere en la formación de los complejos lectina-coronavirus y 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.

Esa endocitosis “anómala” de la glucoproteína espiga provoca la activación directa de la vía de la lectina del complemento, con depósitos extensos del complejo terminal C5b-9, así como de C4d y de MASP2 en los capilares alveolares, los cuales han sido observados en las lesiones microvasculares trombóticas (13).

Tras la replicación, la posterior lisis viral y celular libera pseudoviriones con proteínas espiga que a través de la circulación se unen a los receptores ACE2 en otras partes del cuerpo como hígado, riñón y cerebro, activando también allí el complemento y dañando el endotelio microvascular, e induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias típica del COVID-19 grave (11).

CONCLUSIÓN: INTERFERENCIA INMUNOLÓGICA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PEG

La preexistencia en la sangre de un individuo de anticuerpos anti-PEG, generados en una exposición previa a PEG ó polisorbatos con patrones químicos repetitivos similares a las estructuras superficiales virales, 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 epítopes 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 explicaría que la vacunación antigripal de 2019, que contenía polisorbato y era por tanto capaz de generar anticuerpos anti-PEG, se convirtiera en un factor de riesgo para contraer después el COVID-19 grave y fallecer para personas mayores con un sistema inmune no 100% eficiente.

Otros muchos productos cosméticos y farmacéuticos son susceptibles de generar anticuerpos anti-PEG. Así, los fármacos a base de ARN mensajero que contienen nanopartículas pegiladas, y que van dirigidos a que el cuerpo humano fabrique la proteína espiga y luego genere anticuerpos contra ella, 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.

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 (14).

Finalmente, ¿puede bloquearse la interferencia?

Teóricamente sí. Las C-lectinas tienen especificidad por los grupos manosa, y el manano puede bloquear su unión a ligandos manosilados (15). Por tanto, el bloqueo competitivo de los receptores de las lectinas en su unión a la proteína espiga mediante la administración oral de manano, sustancia con propiedades inmunomoduladoras conocidas, es una alternativa profiláctica a estudiar, natural y casi inocua.

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, Jacobs TM, McCallen JD, 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, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. 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, Allacher P, de la Rosa M, 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. 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>
9. Hikmet F et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology* doi: 10.15252/msb.20209610
10. 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>
11. Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, 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.
12. 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>
13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, 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>.
14. Gillespie, L, Roosendahl, P, 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>
15. Engering A, Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, et al. The dendritic cell-specific adhesion receptor DC-SIGN internalizes antigen for presentation to T cells. *J Immunol* 2002;168:2118-26; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.5.2118>