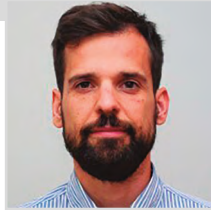


## La Beta-2 Glicoproteína no es solamente un autoantígeno



MANUEL SERRANO

Médico especialista en Inmunología

La Apolipoproteína H (ApoH) más conocida como Beta-2-glicoproteína (B2GP1) es la principal diana reconocida por el sistema inmune en el síndrome antifosfolípido (SAF), una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis de repetición y/o morbilidad gestacional en pacientes que presentan de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Para cumplir con los criterios de clasificación del SAF se requieren la en presencia de un criterio clínico (trombosis/morbilidad gestacional) y un criterio de laboratorio: Positividad de al menos uno de los siguientes AAF, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y anti B2GP1 (aB2GP1) de isotipo IgG o IgM. La positividad de los AAF se debe confirmar en una segunda determinación con al menos 12 semanas de intervalo de tiempo<sup>[1]</sup>.

B2GP1 es una proteína de 321 aminoácidos distribuidos en 5 dominios tipo Sushi. En su secuencia se han descubierto numerosas similitudes con numerosos microorganismos<sup>[2]</sup>. Se han descrito numerosas conformaciones de la molécula. Las más conocidas son la forma cerrada o circular, que es la predominante en la circulación, y la forma abierta, con forma de anzuelo, en “J”<sup>[3]</sup>. Pese a que su papel fisiológico aún no está completamente definido, se conocen algunas de sus funciones como la regulación de la coagulación (predominando su función anticoagulante) y su intervención en la eliminación de la circulación de microorganismos, células necróticas y cuerpos apoptóticos<sup>[4]</sup>.

Existen AAF patogénicos, relacionados con el SAF y también AAF no patogénicos que actúan como anticuerpos carroñeros (“scavenger”) ayudando en la limpieza de células muertas y microorganismos<sup>[5]</sup>. Por esa razón la identificación de los epítomos de la B2GP1 frente a los cuales van dirigidos los AAF asociados al SAF es un tema de creciente interés. Entre los epítomos

asociados a SAF que se han descrito destacan los dirigidos frente al dominio I en el caso de los isotipos IgG e IgM clásicos<sup>[6]</sup>, y frente a los dominios III y IV fundamentalmente para los isotipo IgA<sup>[7]</sup> aunque también se han descrito de isotipo IgG e IgM [2]. En este contexto, se ha visto que aquellos dirigidos frente a otras zonas, como el dominios V no se asocian con patología<sup>[8]</sup>, bien por actuar como carroñeros o por tratarse de un epifenómeno secundario a la activación de la respuesta inmune durante eventos infecciosos, ya sea por mimetismo molecular. Por esta razón es importante la confirmación de los AAF al menos 12 semanas después de su detección.

El mecanismo por el que los AAF producen la trombosis en el SAF aún no se conoce con exactitud. Se trata de una situación paradójica en la que pese a encontrarse simultáneamente en la sangre el antígeno (B2GP1) y los autoanticuerpos, no se desencadenan los eventos trombóticos, los cuales solo ocurren esporádicamente y en una pequeña proporción de los portadores de AAF<sup>[9]</sup>. Para explicar esta paradoja, la teoría más aceptada es la de los 2 golpes descrita por Meroni et al. La presencia de AAF (primer golpe) es necesaria aunque no suficiente para desencadenar una trombosis, sino que es necesario una activación endotelial, ya sea por infección o inflamación (un segundo golpe) que produciría una apertura de la B2GP1 exponiendo epítomos crípticos en la forma cerrada<sup>[10]</sup>.

La pandemia de COVID-19 ha supuesto la aparición de una nueva trombofilia adquirida. Algunos pacientes con COVID 19 desarrollan un estado de hipercoagulabilidad con formación de trombos fundamentalmente embolias pulmonares e Ictus. Esta situación aparece generalmente en formas severas aunque también puede aparecer en formas leves<sup>[11]</sup>.

Se han publicado numerosos estudios con una elevada prevalencia de AAF en estos pacientes, sin embargo,



hasta el momento no se ha visto una asociación clara de estos anticuerpos con los eventos trombóticos, reforzando la idea del epifenómeno<sup>[12]</sup>.

Recientemente, nuestro grupo realizó un estudio para elucidar el rol de los AAF en los pacientes ingresados por COVID-19 severo y aunque no encontramos ninguna asociación estadística entre la presencia de AAF y las complicaciones de COVID-19 (incluyendo eventos trombóticos), observamos que estos pacientes presentaban unos niveles de B2GP1 muy inferiores a la población general de la misma edad. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes fallecidos por COVID-19 tienen una expresión muy reducida del gen de B2GP1<sup>[13]</sup>. La presencia de niveles bajos de B2GP1 se asoció sobre todo con la aparición de insuficiencia ventilatoria, destacando que ninguno de los pacientes con niveles normales de B2GP1 requirió asistencia ventilatoria<sup>[14]</sup>.

La presencia de células apoptóticas las cuales expresan fosfatidilserina en la membrana plasmática es un potente activador de la cascada de la coagulación. La elevada tasa de apoptosis secundaria a la infección aguda por SARS-CoV2, provocaría un exceso de cuerpos apop-

tóticos<sup>[15]</sup>. La neutralización de éstos y la retirada de los desechos celulares implicaría un fuerte consumo de B2GP1, que unido a la reducida expresión génica, produciría una deficiencia de la proteína por lo que no se podría realizar su función fisiológica, especialmente el control de la coagulación.

Por ello surge una nueva hipótesis, además del bloqueo funcional de B2GP1 por la presencia de anticuerpos también podría observarse una carencia de las funciones anticoagulantes de la B2GP1, debida a la falta de disponibilidad por el elevado consumo y/o por hipoproducción de la proteína. Se trataría de un estado de hipercoagulabilidad similar al del SAF pero independiente de la presencia de AAF.

El conocimiento adquirido durante la pandemia COVID-19 podría aportar nuevos conocimientos aplicables al estudio de las coagulopatías, como el SAF. Tradicionalmente, el SAF ha girado en torno al “eje” de los AAF, sin embargo, como se ha visto, la B2GP1 podría también jugar un papel clave en estados de hipercoagulabilidad. No obstante, para confirmar dicha hipótesis, se deben hacer nuevos estudios con mayor población.

## REFERENCIAS

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
- Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I *et al.* Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*, 2002;109:797-804.
- Agar C, van Os GM, Morgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT *et al.* Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2010;116:1336-43.
- McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V *et al.* The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*, 2020;39:100610.
- Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Franceschini F, Meroni PL, Tincani A. Antiphospholipid antibodies mediate autoimmunity against dying cells. *Autoimmunity*, 2013;46:302-6.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E *et al.* Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of beta2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*, 2015;13:782-7.
- Serrano M, Martínez-Flores JA, Norman GL, Naranjo L, Morales JM, Serrano A. The IgA Isotype of Anti-beta2 Glycoprotein I Antibodies Recognizes Epitopes in Domains 3, 4, and 5 That Are Located in a Lateral Zone of the Molecule (L-Shaped). *Front Immunol*, 2019;10:1031.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Bison E, Denas G *et al.* Antibodies to Domain 4/5 (Dm4/5) of beta2-Glycoprotein 1 (beta2GP1) in different antiphospholipid (aPL) antibody profiles. *Thromb Res*, 2015;136:161-3.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2009;68:1428-32.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*, 2011;7:330-9.
- Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*, 2021;46:100742.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open*, 2021;7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;383:120-8.
- Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, Bravo-Gallego LY, Diaz-Simon R, Garcinuno S *et al.* Beta-2-Glycoprotein-I Deficiency Could Precipitate an Antiphospholipid Syndrome-like Prothrombotic Situation in Patients With Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatol*, 2021;3:267-76.
- Li S, Zhang Y, Guan Z, Li H, Ye M, Chen X *et al.* SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduct Target Ther*, 2020;5:235.