

Mecanismos de inmunotrombosis en la trombocitopenia trombótica inducida por vacunas (VITT) en comparación con la infección natural por SARS-CoV-2

Dennis McGonagle a bGabriele De Marco aCharles Bridgewood a

a

Instituto de Medicina Reumática y Musculoesquelética de Leeds (LIRMM), Universidad de Leeds, Leeds, Reino Unido

B

Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) Centro de Investigación Biomédica de Leeds (BRC), Hospitales Docentes de Leeds, Leeds, Reino Unido

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102662>

1 . Introducción

El programa mundial de vacunación contra el SARS-CoV-2 se ha visto obstaculizado por la aparición rara, e inicialmente inexplicable, de trombosis asociada a la vacuna, especialmente accidentes cerebrovasculares del territorio venoso u otras obstrucciones venosas, incluida la trombosis de la vena porta que se ha denominado trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna. (VITT) [[1],[2],[3]]. Estos efectos secundarios trombóticos infrecuentes recuerdan a la infección natural por SARS-CoV-2, asociada a su vez con inmunotrombosis pulmonar y sistémica que se manifiesta como: dolor de pecho, embolia pulmonar, infarto pulmonar, trombosis sistémica, incluyendo Trombosis venosa profunda (TVP), ictus, isquemia intestinal, cardíaca y renal que afecta tanto a territorios arteriales como venosos [4,5]. Sin embargo, la infección natural por SARS-CoV-2 está mediada por un virus de ARN monocatenario, mientras que la inmunotrombosis asociada a la vacuna está vinculada a las vacunas vectorizadas por adenovirus de ADN [2].

Una comprensión biológica más profunda de este fenómeno emergente tiene implicaciones de gran alcance, ya que la situación actual está vinculada a preocupaciones e incertidumbres tanto de la sociedad como del sector farmacéutico, e incluso a la adopción de prohibiciones gubernamentales absolutas [6]. Un modelo para comprender los mecanismos de la infección natural por SARS-CoV-2 y la inmunotrombosis asociada a las vacunas de proteína de pico de ADN es vital y este es especialmente el caso debido a las interacciones reportadas entre la proteína de pico y el sistema vascular. A continuación, explicamos brevemente la diferencia entre la inmunotrombosis natural relacionada con la infección por SARS-CoV-2 y los mecanismos inmunotrombóticos posteriores a la vacunación con ADN que comparten fuertes similitudes con la enfermedad autoinmune conocida como trombocitopenia inducida por heparina (TIH) [7], [8], [9], [10].

1.1 . Interacciones Spike proteína-ACE2: ¿no culpables de la inmunotrombosis asociada a la vacuna?

Un área obvia de superposición entre la infección natural por SARS-CoV-2 y las vacunas disponibles es la expresión de proteínas de pico [11]. En la infección viral natural, la proteína de pico del SARS-CoV-2 facilita el acceso de la célula huésped a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [12] y todas las vacunas disponibles, ya sean de ADN o de ARN, dan como resultado una proteína de pico expresión hacia la obtención de inmunidad protectora [13]. El receptor ACE2 es un componente clave del sistema renina-angiotensina (RAS) [14] y también influye en la función plaquetaria con

tanto las partículas del virus del SARS-CoV-2 como la desregulación plaquetaria mediada por proteínas puntuales como un denominador teóricamente común de la patología vascular entre la infección nativa y las vacunas [15]. Además, se ha propuesto una sólida justificación para la regulación a la baja de la expresión del receptor ACE2 endotelial mediada por proteínas de pico del SARS-CoV-2 que predispone al vasoespasmo y la inmunotrombosis [16]. Teóricamente, la regulación a la baja de ACE2 mediada por proteínas de pico de SARS-CoV-2 podría predisponer a la endotelio patía y la patología cardiovascular, aunque no específicamente a la trombosis, en entornos experimentales [17 , 18]. Sin embargo, la literatura sobre la ECA2 como un impulsor de los supuestos mecanismos inmunotrombóticos plaquetarios es contradictoria en relación con informes dispares sobre la expresión de la ECA2 plaquetaria [15 , 19]. Los datos clínicos disponibles sobre las dos vacunas de ARN SARS-CoV-2 dirigidas a proteínas de pico no se han relacionado con una inmunopatología trombótica , pero se debe reconocer que la expresión de la proteína ACE2 sistémica con todas las vacunas es probablemente insignificante. Se han notificado secuelas autoinmunes poco frecuentes y no trombóticas tras la vacunación con ARN predominante contra el SARS-CoV-2 [20].

1.2 . Inmunotrombosis inmunitaria innata del ARN viral en la neumonía grave por COVID-19

La trombosis capilar pulmonar difusa, arteriolar y venular es muy típica de la neumonía grave por SARS-CoV-2 [21 , 22]. Anteriormente denominamos el patrón de inmunotrombosis pulmonar asociada al SARS-CoV-2 como Coagulopatía Intravascular Pulmonar (PIC) y elegimos deliberadamente este acrónimo para diferenciar esta patología de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), la última de las cuales conduce a un consumo de plaquetas severo [23 , 24]. Cada vez se aprecia más que la infección endotelial directa por SARS-CoV-2 no es necesaria para la patología PIC [25 , 26], lo que apunta hacia los mecanismos de inmunidad innata que subyacen al estado protrombótico [[27] , [28] , [29] , [30]]. Un modelo contemporáneo para la neumonía grave por COVID-19 ha propuesto: i) que la infección natural por SARS-CoV-2 en yuxtaposición cercana a la circulación conduce a una inmunotrombosis temprana dirigida a la contención del ARN trombogénico del SARS-CoV-2; pero ii) que la alteración de la barrera alveolar-vascular en la neumonía grave por COVID-19 puede, en cambio, conducir a la circulación de desechos virales, incluido el ARN viral que se denomina “ARNemia” [31]. De hecho, en muchos estudios sobre la neumonía por COVID-19, el ARN viral del SARS-CoV-2 circulante a menudo es indetectable, lo que apunta hacia la eficacia de esta inmunotrombosis relacionada con el ARN para limitar el SARS-CoV-2 al parénquima pulmonar en casos de COVID-19 menos graves neumonía [32] . La falla de este mecanismo, en la neumonía grave por COVID-19, puede contribuir a la isquemia multiorgánica, que puede simular vasculitis, debido a la inmunotrombosis impulsada por el ARN viral que ha escapado de los pulmones y que puede acceder fácilmente a la circulación venosa sistémica (fig. 1) [24]. La trombosis del sistema nervioso central (SNC) en el COVID-19 grave es predominantemente arterial, pero las moléculas de ARN pueden atravesar directamente las redes capilares y luego desencadenar una trombosis del territorio venoso, una situación a la que contribuyen otros factores relacionados con la hipercoagulabilidad en el COVID-19 grave. neumonía (Fig.1).

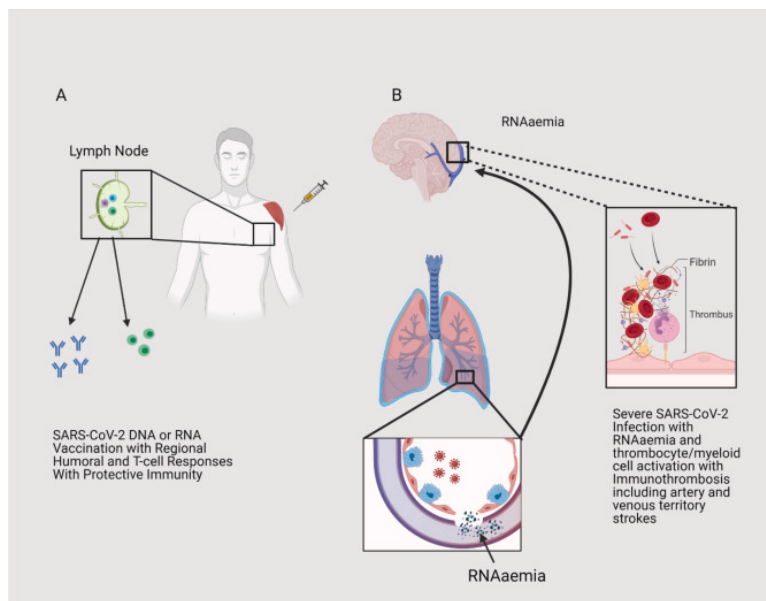


Figura 1 . Inmunotrombosis en la infección natural por SARS-CoV-2 y prevención de vacunas.

A) Las vacunas de ARN y ADN contra el SARS-CoV-2 no están asociadas con la replicación viral y la RNAemia sistémica o la inmunotrombosis del territorio vascular pulmonar, ya que los inóculos de pequeños ácidos nucleicos están confinados al músculo y, por lo tanto, no están vinculados a la trombosis inmune innata mediada.

B) La infección natural por SARS-CoV-2 se asocia con una extensa inmunotrombosis capilar pulmonar, arteriolar pulmonar y territorio venular pulmonar en el COVID-19 grave. ARN virales una potente activación de la cascada de la coagulación y probablemente

contribuye al fenotipo de inmunotrombosis, incluidos los accidentes cerebrovasculares arteriales y venosos. Además, la neumonía grave por COVID-19 parece estar asociada con la ruptura de la barrera alveolar-capilar con acceso de ARN o ARN del SARS-CoV-2 que puede desencadenar una trombosis venosa inmune innata en múltiples órganos, incluido el cerebro. Por lo tanto, la RNAemia y la hipercoagulabilidad de la activación de las células inmunitarias innatas dentro del pulmón y otros factores en la neumonía grave por COVID-19 pueden predisponer a accidentes cerebrovasculares en el territorio venoso. Aunque la HIT también puede presentar accidentes cerebrovasculares arteriales y venosos, tiene un componente autoinmune distinto.

Experimentalmente, está bien establecido que el ARN intravascular puede activar la cascada de la coagulación proporcionando una plantilla de cofactor para la activación por contacto inducida por los factores XII / XI con una extensa inmunotrombosis intravascular dependiente de ARN [33]. Además, las células inmunes y las plaquetas se cruzan después de la activación y activación del virus del ARN plaquetario dentro del pulmón podría contribuir a la hipercoagulabilidad sistémica [34] (Fig. 1). Casos críticos de COVID-19 con trombocitopenia, algunos de los cuales tenían trombosis asociada, exhibieron activación plaquetaria sistémica , pero carecían de autoanticuerpos del factor plaquetario 4 (PF4), un hallazgo que se atribuyó a la activación plaquetaria mediada por el complejo inmune FcRγII [35], por lo que es distinto de HIT o VITT.

Las vacunas contra el SARS-CoV-2, ya sean basadas en ADN o ARN, previenen en general la neumonía grave que se asocia con complicaciones inmunotrombóticas locales y remotas, incluidos los accidentes cerebrovasculares (Fig. 1). El ARN del SARS-CoV-2 o las vacunas de proteína de pico de ADN vectorizado por adenovirus no están vinculados o están débilmente vinculados a la inmunotrombosis, ya que el ARN / ADN está presente solo en un grado limitado en el tejido muscular, por lo que es insuficiente para impulsar los mecanismos de

inmunotrombosis antes mencionados. ([Figura 1](#)). El acceso sistémico del ARN en la neumonía grave por COVID-19 proporciona una explicación para los accidentes cerebrovasculares del territorio arterial y venoso y el infarto del territorio venoso intestinal en ese entorno [[36](#) , [37](#)]. Los accidentes cerebrovasculares arteriales y venosos también son una característica de HIT donde existe una patología autoinmune fundamentalmente diferente a la inmunotrombosis grave relacionada con COVID-19. Como se establece más adelante, las interacciones electroquímicas entre la heparina o el ADN -ambos con carga negativa- y el autoantígeno PF4 cargado positivamente que se comparte entre HIT y VITT [[38](#)] se pueden utilizar para construir un modelo de VITT vinculado al contenido de ADN del adenovirus. vectores .

1.3 . Autoinmunidad hacia PF4 relacionada con el ADN en vacunas vectorizadas por adenovirus

Se debe enfatizar que las vacunas con vector de ADN virtualmente eliminan el desarrollo de patología PIC, por lo que se bloquea la trombosis mediada por ARN / inmunidad innata antes mencionada en la infección natural por SARS-CoV-2 con activación inmune sistémica con mecanismos de hipercoagulabilidad generalizados, evitando así la inmunotrombosis , con una gran reducción de la mortalidad relacionada con el SRAS-CoV-2 [[39](#)]. Sin embargo, la rara inmunotrombosis emergente asociada a la vacuna de ADN, denominada VITT, tiene una inmunopatología radicalmente diferente a la PIC y puede tener una incidencia entre 1 en 100.000 y una en un millón, aunque se necesitan más datos epidemiológicos [[40](#)].

El fenotipo emergente de VITT comparte muchas características clínicas, de laboratorio e inmunológicas con la HIT, la última de las cuales está bien revisada en otro lugar [[10](#)]. Estas características incluyen trombocitopenia, accidentes cerebrovasculares inusuales (incluidos los accidentes cerebrovasculares venosos) y la presencia de autoanticuerpos anti-PF4 [[41](#)]. Está bien establecido que la HIT es una enfermedad autoinmune que casi siempre se desarrolla después de la terapia con heparina , aunque los casos de VITT generalmente no han estado expuestos a la heparina. Otra característica común de HIT y VITT es la aparición temporal de inmunotrombosis asociada a PF4 después de 5 días de terapia con heparina [[7](#)] o vacunación con ChAdOx1 [[2](#) , [42](#)]. Se cree que el inicio rápido de este fenómeno autoinmune está relacionado con la sensibilización previa a PF4 en HIT y la cinética de VITT en relación con la trombosis sugiere una presensibilización de autoanticuerpos similar [[8](#) , [38](#) , [43](#)].

La PF4 es una proteína de unión a heparina y es el objetivo de la autoinmunidad en la HIT, siendo la interacción electroquímica entre la heparina cargada negativamente y la PF4 cargada positivamente para esta interacción [[41](#) , [44](#)]. La heparina nativa es bien conocida por sus propiedades inmunomoduladoras in vivo [[45](#)], pero los grandes complejos heparina-PF4, análogos a los complejos PF4-bacterianos, hacen que el PF4 sea inmunogénico a través de posibles cambios conformacionales en la molécula [[8](#)]. Fuera de su quimiocina y el papel de participación de la heparina, el PF4 derivado de megacariocitos y plaquetas también se une directamente a los lípidos polianiónicos en las paredes celulares de bacterias gram positivas y gram negativas, por lo que representa un componente importante de las respuestas inmunitarias innatas antibacterianas intravasculares [[46](#) , [47](#)]. La sepsis bacteriana polimicrobiana experimental se ha asociado con la activación de autoanticuerpos anti-PF4 hacia el aumento de la fagocitosis in vivo, con tales autoanticuerpos contra PF4

reportados en humanos normales y en sujetos con neumonía COVID-19 [46 , 48], aunque no existe evidencia de HIT o VITT en COVID-19 severo.

Otro aspecto clave de los autoanticuerpos de PF4 en la HIT es su naturaleza independiente de las células T y su corta vida media, perteneciendo a la clase de “autoanticuerpos naturales” que desempeña importantes funciones homeostáticas, incluida la fagocitosis [49]. Se cree que la fuente celular de estos autoanticuerpos contra PF4 a corto plazo en la HIT son las células B inmunes innatas, incluidas las células B de la zona marginal que abundan en el bazo, un órgano que filtra los microbios que acceden a la circulación sistémica [50]. En HIT, la participación de PF4 por los autoanticuerpos de PF4 en las células endoteliales decoradas con heparina finalmente sirve para involucrar y activar los receptores de plaquetas FcγII, con desgranulación de gránulos alfa de plaquetas, seguido de una mayor liberación de PF4 e inmunotrombosis progresiva [51], incluida la activación del complejo inmune autoanticuerpo-PF4 de las células mieloides [52 , 53]. Después del tratamiento con heparina para la enfermedad tromboembólica , el secuestro de heparina y el atrapamiento adicional de PF4 pueden causar la extensión del coágulo y una nueva tromboembolia [54]. Se ha deducido que las interacciones moleculares polianiónicas PF4 y los autoanticuerpos PF4 pueden ser una característica común de las respuestas inmunes naturales que se recapitula con la aplicación farmacológica de heparina [46].

1.4 . ADN como adyuvante de PF4 en VITT y cómo se superpone con la inmunotrombosis de HIT

Al igual que la heparina, el ADN bicatenario está cargado negativamente y forma complejos ADN-PF4, y esta adyuvante probablemente contribuya al desarrollo de autoanticuerpos y, en última instancia, a la trombosis en VITT. De hecho, el PF4 organiza el ADN polianiónico en complejos inmunes cristalinos líquidos que amplifican la producción de interferón de células dendríticas plasmocitoides (IFN) -α del receptor tipo Toll (TLR) 9 [55]. La capacidad del ADN para actuar como adyuvante es bien conocida en inmunología y puede subrayar la autoinmunidad generalizada contra las nucleoproteínas unidas al ADN en el LES en la autoinmunidad humana y experimental [[56] , [57] , [58]]. Sin embargo, los primeros 15 años de investigación experimental con vacunas de ADN no demostraron positividad de autoanticuerpos antinucleares (ANA) o enfermedad autoinmune [59], y esta rara complicación fue desenmascarada por los programas de vacunación masiva . Es de destacar que el reconocimiento de la autoinmunidad dirigida por PF4 en VITT condujo a la búsqueda del mismo autoanticuerpo en la neumonía grave por COVID-19, donde se han descrito múltiples autoanticuerpos, incluidos los autoanticuerpos anti-IFN y anti-células endoteliales [[60] , [61] , [62] , [63]]. Recientemente, se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra PF4 en aproximadamente el 8% de los casos de COVID-19, pero eran de baja magnitud en comparación con VITT y no estaban vinculados a fenotipos inmunotrombóticos [48], por lo que es probable que formen parte de la función conocida de PF4- *Anti* - Autoanticuerpos PF4 en inmunidad natural .

1.5 . Un camino diferente hacia la inmunotrombosis relacionada con PF4 en VITT

Basándonos en el papel electroquímico de PF-4 y heparina en HIT, proponemos un modelo en el que el ADN cargado negativamente que se sabe que interactúa con proteínas de histonas nucleares cargadas positivamente también interactúa con PF4, lo que conduce a la

internalización del complejo de ácido nucleico viral / PF4 mediante la presentación de antígeno. Células (APC) en el lugar de la inyección en el músculo. Por lo tanto, la HIT está relacionada intravascularmente con una trombosis previa, pero la VITT está relacionada extravascularmente con los mecanismos de tolerancia tisular fallidos (Fig. 2). El microtraumatismo tisular local , junto con el microhemorragia local y la actividad de las células inmunitarias, pondrán el ADN adenoviral en contacto con el PF4, seguido de la captación por las APC y luego por las células B de memoria comprometido en los ganglios linfáticos regionales, con un aumento sustancial de la producción de autoanticuerpos PF4 (Fig. 2). Sin embargo, la VITT es mucho más rara que la HIT y, a veces, la trombosis venosa tarda dos semanas en producirse, un tiempo que aumenta la posibilidad de una respuesta inmune primaria dependiente de células T, ya que en VITT no se ha demostrado la presensibilización de anticuerpos anti-PF4 [64 , 65]. A diferencia de la HIT, donde la lesión vascular debido a un coágulo ya está establecida y comúnmente está relacionada con la inmunotrombosis autoinmune, el autoanticuerpo PF4 en la VITT no tiene un nido de coágulo vascular preformado "específico de tejido", por lo que esto puede explicar por qué la inmunotrombosis es mucho menos común. .

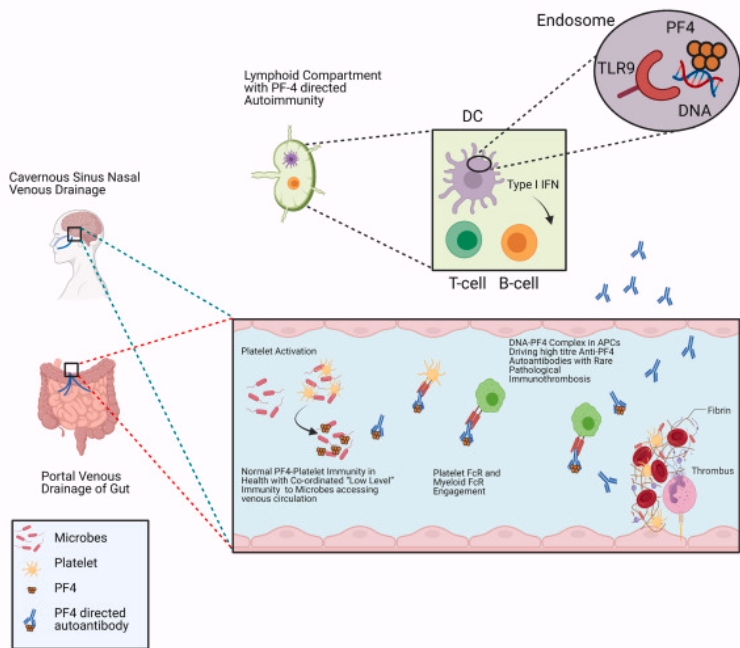


Figura 2 . Topografía vascular e inmune de VITT

La trombosis asociada a VITT es predominantemente venosa e involucra la circulación portal gastrointestinal y la circulación del seno venoso cerebral cavernoso . Ambos territorios venosos comparten la característica común de drenar el seno nasal y los intestinos, lo que permite el acceso de productos microbianos, virales y potencialmente toxinas a las redes endoteliales de los vasos que recubren. Las interacciones entre microbios y plaquetas con revestimiento de factor de plaquetas 4 (PF4) y autoanticuerpos "naturales" de PF4 / PF4 se cruzan con plaquetas y células mieloides que mantienen la inmunidad y la homeostasis restauración. La presencia de autoanticuerpos de títulos elevados contra PF4 en estos sitios específicos de tejido de susceptibilidad puede conducir a una respuesta inmune exagerada que incluye activación de plaquetas y neutrófilos, aumento del consumo de plaquetas y

trombosis. El secuestro de PF4 en presencia de autoanticuerpos anti-PF4 desencadena una amplia activación plaquetaria mediada por FcγII con mayor liberación de PF4 y más quimiotaxis de plaquetas y células inmunes, iniciando así la trombosis sistémica y el consumo de plaquetas que se basa en el modelo de activación inmunitaria de PF4 en HIT . La interacción entre las moléculas de heparina cargadas negativamente en las superficies endoteliales y el PF4 cargado positivamente en el entorno del coágulo podría aumentar aún más la inmunotrombosis.

Según este modelo, cualquier vacuna vectorizada por ADN puede conducir al mismo tipo de autoinmunidad en individuos susceptibles, que para muchas enfermedades autoinmunes es la población femenina más joven. Si es así, el tamaño de la carga útil de ADN y la participación de PF4 en los sitios de lesión microvascular podrían ser los determinantes clave. También es posible que el mecanismo de lesión tisular extravascular pueda estar asociado con respuestas de autoanticuerpos persistentes y dependientes de células T, a diferencia de las respuestas de autoanticuerpos de PF4 de corta duración en HIT.

1.6 . Otras Consideraciones

Si esta es una consecuencia fisicoquímica generalizada de la interacción ADN / PF4 en los sitios de inyección de la vacuna, entonces se podría esperar que todas las estrategias de administración de ADN basadas en adenovirus exhiban la misma patología VITT autoinmune rara en una amplia gama de entornos. Debe señalarse que se ha sugerido un papel de las proteínas adenovirales como un factor potencial en VITT [66]. Además, la infección del tracto respiratorio por adenovirus nativo puede estar asociada con trombocitopenia, a su vez relacionada con la participación viral de las plaquetas a través del receptor del virus Coxsackie A (CAR) [67 , 68] - aunque esto parece ser completamente distinto de la autoinmunidad observada en HIT y VITT. Además, las estrategias de terapia génica de adenovirus intravenosos se han asociado con inmunotrombosis grave, pero el número de casos fue pequeño y posiblemente relacionado con las propiedades procoagulantes de la interacción adenovirus / plaquetas [69].

Se afirma que la mimetización molecular entre la proteína de pico y los epítopos de PF4 es teóricamente posible, pero no se ha demostrado la reactividad cruzada de anticuerpos , por lo que es poco probable que este mecanismo esté relacionado con la trombosis [48]. Además, el contenido de la vacuna, incluidos los contaminantes de proteínas, puede tener poco impacto en este modelo, pero el número de copias de ADN de la proteína de punta podría ser relevante, al igual que los agentes cargados, incluido el EDTA que podría tener un impacto en las interacciones PF4-ADN. El hecho de que VITT no se observe con las vacunas de ARN del SARS-CoV-2, donde se producen microlesiones por aguja con liberación de ARN propio, aboga por un papel clave para el ADN viral en VITT. El autoadn, que normalmente es liberado por neutrófilos NETotic (trampas extracelulares de neutrófilos) en los sitios de posible lesión, se citrulina rápidamente, lo que conduce al reequilibrio de la carga eléctrica al eliminar las interacciones fisicoquímicas entre el ADN y la proteína catiónica [70]. Es probable que esto también explique la menor magnitud de la generación de autoanticuerpos anti-PF4 en el COVID-19 grave, donde la inmunotrombosis con NETosis es común pero no se ha demostrado una inmunopatología de VITT o HIT [35].

1.7 . ¿Por qué la inusual inmunotrombosis del territorio venoso en VITT?

¿Por qué la autoinmunidad de PF4 está restringida a cuencas de drenaje venoso discretas en lugar de generalizarse, ya que el autoanticuerpo asociado a la enfermedad putativa tiene acceso a toda la superficie del endotelio luminal? Conceptualizamos esto en términos del continuo de la enfermedad inmunológica de la inflamación contra uno mismo, en el que muchas enfermedades autoinmunes tienen importantes factores específicos del sitio que subrayan la topografía y localización de la enfermedad [71]. Es de destacar que los territorios de drenaje venoso del seno esplácnico y cavernoso comparten la característica común de drenar los tejidos de la barrera intestinal y respiratoria, interactuando ellos mismos fuertemente con los virus / microbiota y protegiendo contra el acceso de posibles toxinas y adyuvantes a la circulación (Fig.2).

En consecuencia, la activación endotelial -o microdaño- en estos sitios facilita la activación inmune innata local hacia la homeostasis y reparación de la barrera endotelial (Fig. 2). Entran en esta etapa desde el intestino o el territorio de drenaje del tejido nasal los microbios, donde el recubrimiento por PF4 y anti-PF4 puede contribuir a la inmunidad normal y la eliminación de antígenos. La presencia de autoanticuerpos anti-PF4 de alto título

en estos entornos, que es secundario a los complejos PF4-ADN que activan la respuesta de las células B, desencadena una inmunopatología similar a la observada en la HIT, pero por supuesto el daño vascular intrínseco.-a diferencia de las TVP habituales en HIT- es mínima o de baja magnitud. En la TIH, el papel de los factores específicos del sitio en la trombosis venosa también está bien establecido, dado que esto ocurre típicamente en sitios de trombosis venosa profunda preexistente o canulación venosa , con extensión debido a la interacción local endotelial-heparina-PF4 en fisiología normal. que se desregula en presencia de autoanticuerpos [10].

1.8 . Implicaciones del modelo para las vacunas de ADN del SARS-CoV-2

Se ha propuesto que la eliminación de la proteína de pico por Ad26.COV2 · S (vectorizada por adenovirus) puede ser relevante para comprender la inmunotrombosis, mientras que la vacuna ChAdOx1 no elimina la proteína de pico [48]. De acuerdo con nuestro modelo que vincula similitudes electroquímicas entre el ADN y la heparina, ambos involucrados en el compromiso de PF4, entonces el principio central que predispone a la inmunotrombosis es la capacidad inherente de PF4 para actuar como un sensor de ADN. Si este modelo es correcto, entonces el tamaño de la carga útil de ADN de las vacunas vectorizadas por adenovirus, en lugar de la proteína codificada real o los elementos estructurales virales, podría ser clave para comprender esta respuesta autoinmune hasta ahora enigmática y rara. Además, se han notificado títulos altos de autoanticuerpos anti-PF4 en sujetos más jóvenes, generalmente mujeres [48], apoyando la teoría de la autoinmunidad para esta rara complicación de VITT, mientras que la trombosis relacionada con el ARN en el COVID-19 natural severo afecta a sujetos mayores y con mayor frecuencia a hombres ([Tabla 1](#)).

	Neumonía COVID-19	PEGAR	VITT
Mecanismo de trombosis	ARNemia ¿ Embolia del territorio de la vena pulmonar?	Desgranulación plaquetaria en sitios de trombosis relacionada con trombosis o lesión de la pared del vaso	Degranulación de plaquetas en territorio venoso que drenan las cuencas microbianas desencadenadas por interacciones microbianas PF4
Edad	Mayor - Masculino		Mujer más joven
Autoanticuerpos PF4	8% Nivel bajo informado y es posible que no active directamente las plaquetas Activación plaquetaria por otros complejos inmunes	Título alto	Muy frecuentes títulos altos

Andamio de aniones para PF4	Ninguno	Heparina (que actúa en la vasculatura y en las células B de la zona marginal del bazo)	ADN bicatenario (que actúa en los ganglios linfáticos provocando la ruptura de la tolerancia)
Ubicación de la trombosis	Se informó venoso predominante arterial	Venosa y arterial	Venoso
Otros autoanticuerpos	Rol múltiple pero patogénico discutible	No	No
Evento iniciador	Múltiples mecanismos, incluida la activación de la coagulación por ARN.	-Alesión de la pared vascular con interacción de heparina PF4	1) Unión endovascular de PF4 de microbios 2) Interacción extravascular ADN-PF4 en los sitios de "lesión por pinchazo de aguja"
Auxiliar	ARN	Grandes complejos de heparina-PF4	Complejos virales de ADN-PF4 ¿ No hay evidencia de autocomplejos de ADN-PF4?
Territorio Vascular Primario	Trombosis sistémica secundaria primaria intravascular pulmonar: arterial y venosa	Intravascular en los sitios del coágulo, típicamente TVP, pero también arterial	Seno cavernoso o trombosis venosa portal ¿No ocurriría con las vacunas de ADN inhaladas?

2 . Conclusiones

La trombosis venosa / hemorragia del territorio venoso en el COVID-19 grave puede estar relacionada con los efectos tromboticos del ARN viral circulatorio y una miríada de factores de hipercoagulabilidad relacionados con la activación inmunitaria sistémica , incluida la activación de las plaquetas y de las células inmunitarias [72 , 73]. Una pregunta interesante que surge está relacionada con la rareza de la trombosis venosa en la infección grave por SARS-CoV-2 y VITT después de la vacunación. En primer lugar, se ha informado que la trombosis venosa, incluida la TVP, es muy común en la infección grave por SARS-CoV-2 y la escasez relativa de trombosis venosa cerebral.con accidente cerebrovascular probablemente se relaciona con los principios establecidos de estasis venosa y flujo lento en las

extremidades inferiores para la TVP. Para VITT, la rareza extrema probablemente se refiere a mecanismos bien establecidos de tolerancia inmunológica a las proteínas propias, siendo la tolerancia comparativamente difícil de romper. Otros factores incluyen el pequeño tamaño de los inóculos de ADN en las vacunas relevantes con una combinación inadecuada de ADN-PF4 para romper la tolerancia [74]. Las posibilidades de que el ARN o el ADN –en las magnitudes que actualmente suministran los inóculos de vacunas– accedan a la circulación sistémica en cantidades suficientes para desencadenar una inmunopatología similar parecen insignificantes. Las vacunas de ARN utilizan varios receptores de reconocimiento de patrones, incluido TLR7, mientras que las vacunas de ADN utilizan casi exclusivamente TLR9, vinculado al desarrollo de la inmunidad humoral y celular contra la proteína de pico [75]. Proponemos que la interacción viral ADN-PF4 puede ser un componente de la inmunidad innata antiviral, similar a este concepto de inmunidad innata intravascular bacteriana [46]. La inyección de adenovirus y el microangrado pueden unir el ADN viral y el PF4 en el espacio extracelular, seguidos de la APC captación y, raramente, conduce a una enfermedad autoinmune, especialmente en sujetos más jóvenes. Si las sutiles diferencias en la carga de ADN en las diferentes vacunas del vector del SARS-CoV-2 u otros factores pueden influir en esta rara autoinmunidad emergente, espera delimitación. Este modelo tiene implicaciones para el futuro de todas las vacunas inyectables basadas en ADN.

Agradecimientos

DM, GDM y CB cuentan con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica de Leeds (LBRC) del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR). Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las del Servicio Nacional de Salud (NHS) (Reino Unido), el NIHR o el Departamento de Salud (Reino Unido).