

Die Bedeutung von Poly(ethylenglykol)-Alternativen zur Überwindung der PEG-Immunogenität bei der Wirkstoffabgabe und Biokonjugation

[Thai Thanh Hoang Thi](#)¹, [Emily H Pilkington](#)², [Dai Hai Nguyen](#)^{3,4}, [JungSeokLee](#)⁵, [Ki Dong Park](#)⁶, [Nghia P Truong](#)²

- PMID: 32024289
- PMCID: [PMC7077443](#)
- DOI: [10.3390/polym12020298](#)

Abstrakt

Poly(ethylenglykol) (PEG) wird weithin als Goldstandard in der Biokonjugation und Nanomedizin verwendet, um die Blutkreislaufzeit zu verlängern und die Wirksamkeit von Medikamenten zu verbessern. Die Konjugation von PEG an Proteine, Peptide, Oligonukleotide (DNA, small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA)) und Nanopartikel ist eine etablierte Technik, die als PEGylierung bekannt ist, wobei PEGylierte Produkte in den letzten Jahrzehnten in Kliniken eingesetzt wurden. Es wird jedoch zunehmend erkannt, dass die Behandlung von Patienten mit PEGylierten Medikamenten zur Bildung von Antikörpern führen kann, die PEG spezifisch erkennen und daran binden (d. h. Anti-PEG-Antikörper). Anti-PEG-Antikörper werden auch bei Patienten gefunden, die nie mit PEGylierten Medikamenten behandelt wurden, aber PEG-haltige Produkte konsumiert haben. Folglich führt die Behandlung von Patienten, die Anti-PEG-Antikörper erworben haben, mit PEGylierten Medikamenten zu einer beschleunigten Blut-Clearance, geringer Medikamentenwirksamkeit, Überempfindlichkeit und in einigen Fällen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. In dieser kurzen Übersichtsarbeit stellen wir die aktuelle Literatur zusammen, um die Aufmerksamkeit der Polymerchemiker auf das Problem der PEG-Immunogenität bei der Verabreichung von Medikamenten und der Biokonjugation zu lenken und damit die Bedeutung der Entwicklung alternativer Polymere als Ersatz für PEG hervorzuheben. Mehrere vielversprechende, aber unvollkommene Alternativen zu PEG werden ebenfalls diskutiert. Um eine zufriedenstellende Alternative zu erreichen, sind weitere gemeinsame Anstrengungen von Polymerchemikern und Wissenschaftlern in verwandten Bereichen dringend erforderlich, um neue Alternativen zu PEG zu entwerfen, zu synthetisieren und zu bewerten.

Schlüsselwörter: PEG-Immunogenität; PEGylierung; Anti-PEG-Antikörper; Biokonjugation; Krebs; Drug Delivery; Nanomedizin; Impfstoff.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte haben.

Abbildungen

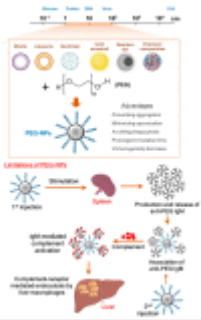


Abbildung 1

Unterschiedliche Materialien auf der Nanoskala:...

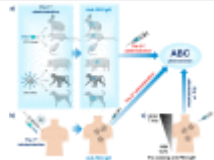


Abbildung 2

Wiederholte Verabreichung von PEGylierten Medikamenten...

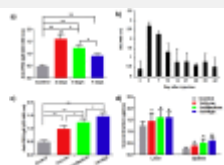


Abbildung 3

Anti-PEG IgM Produktion als...

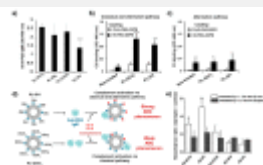


Abbildung 4

Produktion von Anti-PEG-IgM in...



Abbildung 5

Zusammenfassung der Faktoren, die...



Abbildung 6

Chemische Strukturen von synthetischen und...

Alle Zahlen (8)

Ähnliche Artikel

- [Antikörper gegen Polyethylenglykol im menschlichen Blut: Eine Literaturübersicht.](#)

Hong L, Wang Z, Wei X, Shi J, Li C. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020 Mar-Apr;102:106678. doi: 10.1016/j.vascn.2020.106678. Epub 2020 Jan 23.PMID: 31981619 Review.

- [\[Induktion von Anti-PEG-Immunitäten durch PEGylierung von Proteinen\].](#)

Shimizu T, Ishima Y, Ishida T. Yakugaku Zasshi. 2020;140(2):163-169. doi: 10.1248/yakushi.19-00187-5.PMID: 32009039 Japanese.

- [Anti-PEG-Antikörper verändern die Mobilität und Biodistribution von dicht PEGylierten Nanopartikeln im Schleim.](#)

Henry CE, Wang YY, Yang Q, Hoang T, Chattopadhyay S, Hoen T, Ensign LM, Nunn KL, Schroeder H, McCallen J, Moench T, Cone R, Roffler SR, Lai SK. Acta Biomater. 2016 Oct 1;43:61-70. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.019. Epub 2016 Jul 14.PMID: 27424083 **Freier PMC-Artikel.**

- [Protein-Polymer-Konjugation - der Weg über die PEGylierung hinaus.](#)

Qi Y, Chilkoti A. Curr Opin Chem Biol. 2015 Oct;28:181-93. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.08.009. Epub 2015 Sep 7.PMID: 26356631 **Freier PMC-Artikel.** Rezension.

- [Anti-PEG-Antikörper in der Klinik: Aktuelle Themen und über die PEGylierung hinaus.](#)

Zhang P, Sun F, Liu S, Jiang S. J Control Release. 2016 Dec 28;244(Pt B):184-193. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.06.040. Epub 2016 Jun 28.PMID: 27369864 **Freier PMC-Artikel.** Rezension.

[Alle ähnlichen Artikel anzeigen](#)

Zitiert von 16 Artikeln

- [Akustisch angetriebene Mikrobläschen ermöglichen die gezielte Verabreichung von microRNA-beladenen Nanopartikeln bei spontanen hepatozellulären Neoplasien in Hunden.](#)

Kumar SU, Telichko AV, Wang H, Hyun D, Johnson EG, Kent MS, Rebhun RB, Dahl JJ, Culp WTN, Paulmurugan R. *Adv Ther (Weinh)*. 2020 Dec;3(12):2000120. doi: 10.1002/adtp.202000120. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33415184

- [Modulation der M1/M2-Polarisation von Makrophagen mit Hilfe von Kohlenhydrat-funktionalisierten polymeren Nanopartikeln.](#)

Andrade RGD, Reis B, Costas B, Lima SAC, Reis S. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 28;13(1):88. doi: 10.3390/polym13010088. PMID: 33379389 **Kostenloser PMC-Artikel.** Rezension.

- [Entwicklung von Doxorubicin-verkapselnden und TRAIL-konjugierten Poly\(RGD\)-Proteinoid-Nanokapseln für Drug-Delivery-Anwendungen.](#)

Hadad E, Rudnick-Glick S, Itzhaki E, Avivi MY, Grinberg I, Elias Y, Margel S. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 16;12(12):2996. doi: 10.3390/polym12122996. PMID: 33339090 **Kostenloser PMC-Artikel.**

- [Building Blocks to Design Liposomal Delivery Systems.](#)

Juszkiewicz K, Sikorski AF, Czogalla A. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9559. doi: 10.3390/ijms21249559. PMID: 33334048 **Free PMC article.** Review.

- [Eine Untersuchung des Einflusses von PEG 400 und PEG-6-Capryl-/Caprinsäureglyceriden auf die dermale Abgabe von Niacinamid.](#)

Zhang Y, Lane ME, Moore DJ. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 4;12(12):2907. doi: 10.3390/polym12122907. PMID: 33291576 **Free PMC article.**

[Alle "Zitiert von"-Artikel anzeigen](#)

Referenzen

1.
 1. Bré L.P., Zheng Y., Pêgo A.P., Wang W. Taking tissue adhesives to the future: Von traditionellen synthetischen zu neuen biomimetischen Ansätzen. *Biomater. Sci*. 2013;1:239-253. doi: 10.1039/C2BM00121G. - [DOI](#)
2.
 1. Suk J.S., Xu Q., Kim N., Hanes J., Ensign L.M. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2016;99:28-51. doi: 10.1016/j.addr.2015.09.012. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
3.
 1. Veronese F.M., Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov. Today*. 2005;10:1451-1458. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03575-0. - [DOI](#) - [PubMed](#)
4.
 1. Alconcel S.N.S., Baas A.S., Maynard H.D. FDA-zugelassene Poly(ethylenglykol)-Protein-Konjugat-Medikamente. *Polym. Chem*. 2011;2:1442-1448. doi: 10.1039/c1py00034a. - [DOI](#)
5.
 1. Xia Q., Zhang Y., Li Z., Hou X., Feng N. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: A novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharm. Sin. B*. 2019;9:675-689. doi: 10.1016/j.apsb.2019.01.011. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

Quelle: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024289/>
20210112 DT (<https://stopreset.ch>)

The Importance of Poly(ethylene glycol) Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation

[Thai Thanh Hoang Thi](#)¹, [Emily H Pilkington](#)², [Dai Hai Nguyen](#)^{3,4}, [Jung Seok Lee](#)⁵, [Ki Dong Park](#)⁶, [Nghia P Truong](#)²

Affiliations expand

- PMID: 32024289
- PMCID: [PMC7077443](#)
- DOI: [10.3390/polym12020298](#)

Free PMC article

Abstract

Poly(ethylene glycol) (PEG) is widely used as a gold standard in bioconjugation and nanomedicine to prolong blood circulation time and improve drug efficacy. The conjugation of PEG to proteins, peptides, oligonucleotides (DNA, small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA)) and nanoparticles is a well-established technique known as PEGylation, with PEGylated products have been using in clinics for the last few decades. However, it is increasingly recognized that treating patients with PEGylated drugs can lead to the formation of antibodies that specifically recognize and bind to PEG (i.e., anti-PEG antibodies). Anti-PEG antibodies are also found in patients who have never been treated with PEGylated drugs but have consumed products containing PEG. Consequently, treating patients who have acquired anti-PEG antibodies with PEGylated drugs results in accelerated blood clearance, low drug efficacy, hypersensitivity, and, in some cases, life-threatening side effects. In this succinct review, we collate recent literature to draw the attention of polymer chemists to the issue of PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation, thereby highlighting the importance of developing alternative polymers to replace PEG. Several promising yet imperfect alternatives to PEG are also discussed. To achieve a satisfactory alternative, further joint efforts of polymer chemists and scientists in related fields are urgently needed to design, synthesize and evaluate new alternatives to PEG.

Keywords: PEG immunogenicity; PEGylation; anti-PEG antibody; bioconjugation; cancer; drug delivery; nanomedicine; vaccine.

Conflict of interest statement

Authors declare that they have no conflicts of interest.

Figures

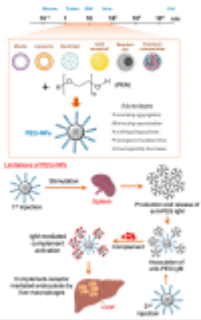


Figure 1

Different materials at the nanoscale:...

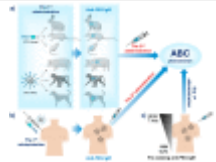


Figure 2

Repeated administration of PEGylated drugs...

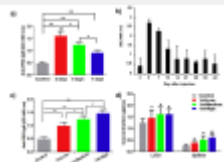


Figure 3

Anti-PEG IgM production as a...

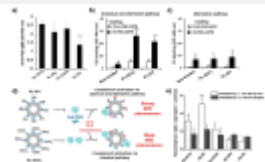


Figure 4

Production of anti-PEG IgM in...



Figure 5

Summary of the factors that...



Figure 6

Chemical structures of synthetic and...

All figures (8)

Similar articles

- [Antibodies against polyethylene glycol in human blood: A literature review.](#)

Hong L, Wang Z, Wei X, Shi J, Li C.J Pharmacol Toxicol Methods. 2020 Mar-Apr;102:106678. doi: 10.1016/j.vascn.2020.106678. Epub 2020 Jan 23.PMID: 31981619 Review.

- [\[Induction of Anti-PEG Immune Responses by PEGylation of Proteins\].](#)

Shimizu T, Ishima Y, Ishida T.Yakugaku Zasshi. 2020;140(2):163-169. doi: 10.1248/yakushi.19-00187-5.PMID: 32009039 Japanese.

- [Anti-PEG antibodies alter the mobility and biodistribution of densely PEGylated nanoparticles in mucus.](#)

Henry CE, Wang YY, Yang Q, Hoang T, Chattopadhyay S, Hoen T, Ensign LM, Nunn KL, Schroeder H, McCallen J, Moench T, Cone R, Roffler SR, Lai SK.Acta Biomater. 2016 Oct 1;43:61-70. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.019. Epub 2016 Jul 14.PMID: 27424083 **Free PMC article.**

- [Protein-polymer conjugation-moving beyond PEGylation.](#)

Qi Y, Chilkoti A.Curr Opin Chem Biol. 2015 Oct;28:181-93. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.08.009. Epub 2015 Sep 7.PMID: 26356631 **Free PMC article.** Review.

- [Anti-PEG antibodies in the clinic: Current issues and beyond PEGylation.](#)

Zhang P, Sun F, Liu S, Jiang S.J Control Release. 2016 Dec 28;244(Pt B):184-193. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.06.040. Epub 2016 Jun 28.PMID: 27369864 **Free PMC article.** Review.

[See all similar articles](#)

Cited by 16 articles

- [Acoustically Driven Microbubbles Enable Targeted Delivery of microRNA-Loaded Nanoparticles to Spontaneous Hepatocellular Neoplasia in Canines.](#)

Kumar SU, Telichko AV, Wang H, Hyun D, Johnson EG, Kent MS, Rebhun RB, Dahl JJ, Culp WTN, Paulmurugan R.Adv Ther (Weinh). 2020 Dec;3(12):2000120. doi: 10.1002/adtp.202000120. Epub 2020 Nov 12.PMID: 33415184

- [Modulation of Macrophages M1/M2 Polarization Using Carbohydrate-Functionalized Polymeric Nanoparticles.](#)
Andrade RGD, Reis B, Costas B, Lima SAC, Reis S. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 28;13(1):88. doi: 10.3390/polym13010088.PMID: 33379389 **Free PMC article.** Review.
- [Engineering of Doxorubicin-Encapsulating and TRAIL-Conjugated Poly\(RGD\) Proteinoid Nanocapsules for Drug Delivery Applications.](#)
Hadad E, Rudnick-Glick S, Itzhaki E, Avivi MY, Grinberg I, Elias Y, Margel S. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 16;12(12):2996. doi: 10.3390/polym12122996.PMID: 33339090 **Free PMC article.**
- [Building Blocks to Design Liposomal Delivery Systems.](#)
Juszkiewicz K, Sikorski AF, Czogalla A. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9559. doi: 10.3390/ijms21249559.PMID: 33334048 **Free PMC article.** Review.
- [An Investigation of the Influence of PEG 400 and PEG-6-Caprylic/Capric Glycerides on Dermal Delivery of Niacinamide.](#)
Zhang Y, Lane ME, Moore DJ. *Polymers (Basel)*. 2020 Dec 4;12(12):2907. doi: 10.3390/polym12122907.PMID: 33291576 **Free PMC article.**

[See all "Cited by" articles](#)

References

6.
 1. Bré L.P., Zheng Y., Pêgo A.P., Wang W. Taking tissue adhesives to the future: From traditional synthetic to new biomimetic approaches. *Biomater. Sci*. 2013;1:239–253. doi: 10.1039/C2BM00121G. - [DOI](#)
7.
 1. Suk J.S., Xu Q., Kim N., Hanes J., Ensign L.M. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2016;99:28–51. doi: 10.1016/j.addr.2015.09.012. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
8.
 1. Veronese F.M., Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov. Today*. 2005;10:1451–1458. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03575-0. - [DOI](#) - [PubMed](#)
9.
 1. Alconcel S.N.S., Baas A.S., Maynard H.D. FDA-approved poly(ethylene glycol)–protein conjugate drugs. *Polym. Chem*. 2011;2:1442–1448. doi: 10.1039/c1py00034a. - [DOI](#)
10.
 1. Xia Q., Zhang Y., Li Z., Hou X., Feng N. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: A novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharm. Sin. B*. 2019;9:675–689. doi: 10.1016/j.apsb.2019.01.011. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

Quelle: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024289/>

20210112 DT (<https://stopreset.ch>)