

IgY-technology for sustainable development: A policy brief

Carlos Leónidas Leiva^{1,2}, Florencia Martino³, Clovis Freire¹, Pablo Chacana⁴

¹Technology and Innovation Policy Research Section, UNCTAD; ²AMGC-Chemistry Department, Vrije Universiteit Brussel; ³Servicio Antimicrobianos, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"; ⁴Instituto de Patobiología Veterinaria, UEDD INTA-CONICET

Abstract

IgY-technology (the production and extraction of specific IgY antibodies from egg yolk) is an innovative method to produce antibodies for therapy and prophylaxis. Many research groups have demonstrated that IgY is active against several pathogens or conditions, a fact that may support the design of novel, safe and effective health products. In fact, IgY-technology not only targets SDG 3 (Good health and well-being) but also SDG 9 (Industry, innovation, and infrastructure) and 17 (Partnerships for the goals) which offers an opportunity for developing countries to tackle current and future health challenges. Therefore, the aim of this policy brief is to provide an outline of empirical facts as well as a prospective work related to IgY-technology and the oral administration of egg yolk antibodies as prophylaxis and therapy in a wide range of infectious and non-communicable diseases.

Tecnología IgY para el desarrollo sostenible: Recomendaciones de políticas públicas

Resumen

La tecnología IgY (producción y extracción de anticuerpos específicos IgY a partir de la yema de huevo) es un método innovador para producir anticuerpos para terapia y profilaxis. Muchos grupos de investigación han demostrado que IgY es activo contra varios patógenos o condiciones, lo que puede respaldar el diseño de productos en salud que sean nuevos, seguros y efectivos. De hecho, la tecnología IgY no solo se enfoca en el ODS 3 (Salud y bienestar), sino también en el ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura) y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos), lo que ofrece una oportunidad para que los países en desarrollo aborden los desafíos de salud actuales y futuros. Por lo tanto, el objetivo de esta *policy brief* es proporcionar un resumen sobre experiencias, así como un trabajo prospectivo relacionado con la tecnología de IgY y la administración oral de anticuerpos de yema de huevo como profilaxis y terapia en una amplia gama de enfermedades infecciosas y no transmisibles.

Antibodies are proteins produced in response to antigens, such as viruses, bacteria, proteins, etc. Due to their ability to bind specific targets, they are widely used in research, diagnosis, therapy and prophylaxis. Most of the antibodies currently used are produced in small or large mammals such as mice, rabbits, or horses. However, production of antibodies in mammals can be difficult since some antigens may not elicit a strong immune response, or they may not be immunogenic at all. Therefore, there is an increasing interest in finding more efficient and economical techniques to produce them. One such method is IgY-technology which stands for the production, extraction and use of specific antibodies derived from the chicken's egg yolk (the so-called IgY) and represents an alternative to the conventional mammalian antibody production due to ethical, productive and economic advantages (Leiva et al, 2020) (Figure 1).

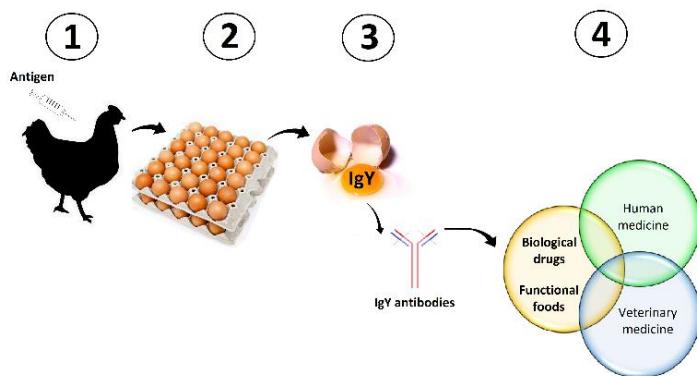


Figure 1. Overview of IgY production and its applications in health.
1: Chicken immunization; 2: Egg collection; 3: IgY purification; 4: Formulation of IgY-based product.

Obtention of polyclonal antibodies in mammals is often related to painful and stress-causing procedures since they are extracted from the blood. In contrast, IgY antibodies can be obtained directly from the egg yolks without bleeding of the birds, which greatly reduces animal harm and distress. In fact, ECVAM, a leading European institute for alternatives to the use of animals in experimentation, has strongly advocated for the use of IgY as an alternative to mammalian antibodies.

On the other hand, laying hens are able to produce and concentrate between 50 and 100 mg/egg in less than a month after the immunization, which yields an average production of 22.5 g of IgY per year. Moreover, procedures and supplies needed to produce polyclonal antibodies could be cheaper if chickens were used as antibody source instead of mammals (Pereira et al, 2018).

The aim of this policy brief is to provide an outline of empirical facts as well as a prospective work related to IgY-technology and the oral administration of egg yolk antibodies as prophylaxis and therapy in a wide range of infectious and non-communicable diseases.

IgY for communicable diseases: the cases of multi-resistant bacteria and SARS-CoV-2

Antimicrobial resistance is a growing global challenge and IgY-technology can be used to address this issue by obtaining alternative products to antibiotics. For instance, in Canada, patients that have failed to respond to antibiotic treatments for *C. difficile* infection were treated with oral IgY powder for 10 days and significantly improved their clinical symptoms. These results allowed proceeding with a Phase II trial which is expected to be completed in 2024 (NCT04121169).

More recently, IgY against SARS-CoV-2 was produced and evaluated at the clinical level. *In vitro* results showed that the antibodies were efficient to neutralize current pathogenic variants while a phase 1 study carried out in Australia showed a good safety profile of a product consisting in intranasal drops containing specific IgY (NCT04567810). This suggests that IgY could be a prophylactic or therapeutic tool until vaccination against prevalent variants becomes available worldwide.

IgY for non-communicable diseases: the cases of gut imbalance and celiac disease

Dysbiosis is the imbalance in the enteric microbiota which may contribute to the development of intestinal disease. For this case, IgY was produced to promote the differential growth of beneficial bacteria and was administered orally to patients (NCT02972463). The food supplement containing IgY against several human-relevant bacteria showed improvement in intestinal integrity and reduced microbiome imbalance.

On the other hand, the only way to prevent symptoms of celiac disease is by a strict gluten-free diet, which can be burdensome for patients. To address this, capsules containing IgY to inhibit toxic gluten were produced, and a phase II trial to study the efficacy of these capsules has been carried out (NCT03707730).

Prospects

Currently, 27 companies are involved in marketing of IgY products for human and veterinary medicine. The top 5 countries account for 60% of the total of the companies (Figure 2). However, besides developed countries and China, only two companies are from developing economies, namely, Argentina and India.

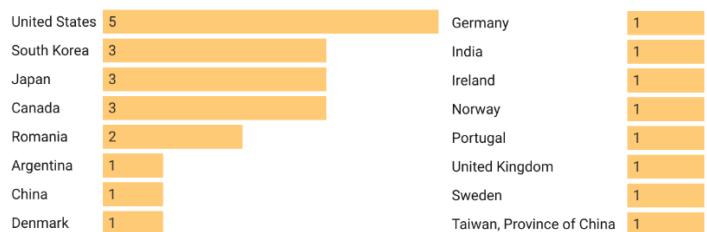


Figure 2. Nr. of IgY-related companies in the health sector worldwide (Yakhkeshi et al, 2022).

Considering regulation issues, local and regional authorities play a key role in the registration of IgY-based compositions either as biological drugs or functional foods. It seems that the latter would be relatively simple to achieve, accomplishing most of the standard requests that are needed for registration. Anyhow, the concepts of functional/supplemented foods or nutraceuticals are often poorly defined and vary between the laws and regulations of each country or region. Overall, it is likely that the use and application of IgY will support the design of novel, safe and effective biologicals for the treatment and prophylaxis of a wide range of infectious and non-communicable diseases.

Policy recommendations

IgY-technology not only targets SDG 3 (Good health and well-being) but also SDG 9 (Industry, innovation and infrastructure) and 17 (Partnerships for the goals). This offers an opportunity for developing countries to tackle current and future health challenges. Therefore, we propose some principles that could assist policy-makers in the development and deployment of IgY-technology:

- Design a legal framework for the development of functional foods. In this case, for example, since many years Japan has maintained a regulated category of “food for specific health uses”, which may be the closest approximation to functional foods as a legal concept.
- Provide the definition of the active pharmaceutical ingredient (e.g., if it is the whole egg, the soluble fraction of the yolk, or even IgY extracts) as this becomes a mandatory step for approval. For instance, spray-dried egg products containing specific IgY have been registered as veterinary biologicals for oral use in Argentina and Canada.
- Foster partnerships for public promotion of IgY-technology intended to boost innovation in the private sector. In Argentina, the unique IgY-related company is also a public-private technology-based company.
- Encourage interdisciplinary research to address unmet medical needs. For instance, combining the strengths of IgY with nanotechnology for drug delivery or even with other products such as probiotics, may increase effectiveness of alternative compositions to address antimicrobial resistance.
- Align STI and industrial policies to attract food and pharma companies into the use of IgY-technology. In Africa, the highest egg-producing country is Nigeria, which, given the high technification of the industry, may favour the adoption of IgY-technological capacities.
- Leverage global egg-processing and trade to foster IgY-technology. In particular, egg powder or liquid egg processing allows easy storage and dosage of IgY-related products. Moreover, this technology can expand the use of egg yolk into

new products while also may encourage export diversification in developing countries.

[Español]

Los anticuerpos son proteínas producidas en respuesta a antígenos, como virus, bacterias, proteínas, etc. Debido a su capacidad para unirse a objetivos específicos, son ampliamente utilizados en investigación, diagnóstico, terapia y profilaxis. La mayoría de los anticuerpos actualmente utilizados son producidos en pequeños o grandes mamíferos como ratones, conejos o caballos. Sin embargo, la producción de anticuerpos en mamíferos puede resultar compleja ya que algunos antígenos pueden provocar una respuesta inmunológica débil o no ser inmunogénicos. Por lo tanto, existe un interés en encontrar técnicas más eficientes y económicas para producirlos. Uno de esos métodos es la tecnología IgY, que implica la producción, extracción y uso de anticuerpos específicos derivados de la yema de huevo de gallinas (conocidos como IgY) y representa una alternativa a la producción convencional de anticuerpos en mamíferos debido a sus ventajas éticas, productivas y económicas (Leiva et al, 2020) (Figura 1).

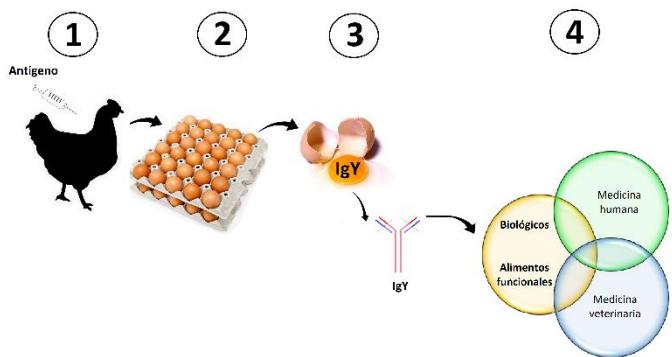


Figura 1. Descripción general de la producción de IgY y sus aplicaciones en salud. 1: Inmunización de gallinas ponedoras; 2: Recolección de huevos; 3: Purificación de IgY; 4: Formulación de productos basados en IgY.

La obtención de anticuerpos policlonales en mamíferos usualmente está relacionada con procedimientos dolorosos y estresantes, ya que se extraen a partir de muestras de sangre. En cambio, los anticuerpos IgY se pueden obtener directamente de las yemas de huevo sin realizar sangrías a las aves, lo que reduce el daño y el estrés animal. De hecho, ECVAM, un instituto europeo líder en alternativas al uso de animales en experimentación, ha abogado firmemente por el uso de IgY como alternativa a los anticuerpos policlonales producidos en mamíferos.

Por otro lado, las gallinas ponedoras pueden producir y concentrar entre 50 y 100 mg/huevo en menos de un mes luego de la inmunización, lo que permitiría obtener una producción promedio de 22,5 g de IgY por

año. Además, los procedimientos y suministros necesarios para producir anticuerpos policlonales suelen ser más económicos si se usaran a las aves como fuente de anticuerpos en lugar de mamíferos (Pereira et al, 2018).

El objetivo de este *policy brief* es proporcionar un resumen de las experiencias así como un trabajo prospectivo relacionado con la tecnología IgY y la administración oral de anticuerpos de yema de huevo como profilaxis y terapia en una amplia gama de enfermedades infecciosas y no transmisibles.

IgY para enfermedades infecciosas: bacterias multirresistentes y SARS-CoV-2

La resistencia antimicrobiana es un desafío global creciente y la tecnología IgY puede ser utilizada para abordar este problema mediante la obtención de productos alternativos a los antibióticos. Por ejemplo, en Canadá, pacientes que no respondieron a tratamientos con antibióticos para la infección por *C. difficile* fueron tratados con polvo oral de IgY durante 10 días y mostraron una mejora significativa en los síntomas clínicos. Estos resultados permitieron continuar con un ensayo de fase II que se completará hacia 2024 (NCT04121169).

Más recientemente, se produjo y evaluó clínicamente IgY contra el SARS-CoV-2. Los resultados *in vitro* demostraron que los anticuerpos IgY neutralizaron eficazmente las variantes patógenas actuales, mientras que un estudio de fase 1, llevado a cabo en Australia, se observó un perfil de seguridad bueno para un producto que consiste en gotas intranasales con IgY específicas (NCT04567810). Esto sugiere que IgY podría ser una herramienta profiláctica o terapéutica hasta que la vacunación contra las variantes prevalentes se encuentre disponible a nivel global.

IgY para enfermedades no transmisibles: desequilibrio intestinal y enfermedad celíaca

La disbiosis es el desequilibrio en la microbiota entérica que puede contribuir al desarrollo de enfermedades intestinales. En este caso, se produjo IgY para promover el crecimiento diferencial de bacterias beneficiosas y se administró oralmente en pacientes (NCT02972463). El suplemento alimenticio con IgY específica contra bacterias relevantes en humanos permitió una mejora en la integridad intestinal y una reducción del desequilibrio en el microbioma.

Por otro lado, la única forma de prevenir los síntomas de la enfermedad celíaca es a través de una dieta

estricta sin gluten, lo que puede resultar difícil para los pacientes. Para abordar esto, se produjeron cápsulas que contienen IgY para inhibir el gluten, y se llevó a cabo un ensayo de fase II para estudiar la eficacia de dichas cápsulas (NCT03707730).

Perspectivas

Actualmente, hay 27 empresas que se dedican a la comercialización de productos basados en IgY tanto en medicina humana como veterinaria. Los cinco primeros países representan el 60% del total de las empresas (Figura 2). Sin embargo, más allá de los países desarrollados y China, solo dos empresas son de economías en desarrollo como, por ejemplo, Argentina e India.

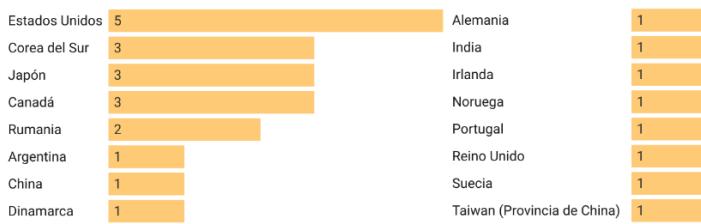


Figura 2. Número de compañías relacionadas con IgY en el sector de la salud a nivel mundial (Yakhkeshi et al, 2022).

Teniendo en cuenta la cuestión regulatoria, las autoridades locales y regionales juegan un papel clave en el registro de las composiciones basadas en IgY, ya sea como biológicos o alimentos funcionales. En este sentido, sería relativamente más sencillo obtener el registro como alimentos funcionales, cumpliendo la mayoría de los requisitos necesarios. Sin embargo, los conceptos de alimentos funcionales o nutracéuticos usualmente no se encuentran o bien varían entre las leyes y regulaciones de cada país o región. En conclusión, es probable que el uso y la aplicación de IgY fomente el diseño de nuevos productos biológicos que sean seguros y efectivos para el tratamiento y la profilaxis de distintas enfermedades infecciosas y no transmisibles.

Recomendaciones de políticas públicas

La tecnología IgY no solo se enfoca en el ODS 3 (Salud y bienestar), sino también en el ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura) y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos). Esto ofrece una oportunidad para que los países en desarrollo aborden los desafíos en salud actuales y futuros. Por lo tanto, proponemos algunos principios que podrían ayudar a los tomadores de decisiones en el desarrollo e instalación de la tecnología IgY:

- Diseñar un marco legal para el desarrollo de alimentos funcionales. En este caso, por ejemplo, desde hace muchos años, Japón ha mantenido una categoría regulada de "alimentos para usos específicos de la salud", que puede ser la aproximación más cercana a los alimentos funcionales como concepto legal.
- Proporcionar la definición del ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, si es el huevo entero, la fracción soluble de la yema o incluso si son extractos de IgY) ya que esto se convierte en un paso obligatorio para su aprobación. Por ejemplo, productos de huevo secos por pulverización que contienen IgY específicas se han registrado como biológicos veterinarios para uso oral tanto en Argentina como en Canadá.
- Fomentar asociaciones para la promoción pública de la tecnología IgY destinada a impulsar la innovación en el sector privado. En Argentina, la única empresa relacionada con IgY también es una empresa de base tecnológica público-privada.
- Fomentar la investigación interdisciplinaria para abordar necesidades no satisfechas en salud. Por ejemplo, combinar las fortalezas de IgY con, por ejemplo, la nanotecnología para la administración de medicamentos, o incluso con otros productos como probióticos, puede aumentar la efectividad de composiciones alternativas para combatir la resistencia antimicrobiana.
- Alinear las políticas en Ciencia, Tecnología e Innovación y las políticas industriales para atraer a empresas de alimentos y farmacéuticas hacia la adopción y uso de la tecnología IgY. En África, el país con mayor producción de huevos es Nigeria, por lo que dada la alta tecnificación

de la industria, podría favorecer la adopción de capacidades en relación al uso de la tecnología IgY.

- Aprovechar el procesamiento y comercio de huevos a nivel global para fomentar la tecnología IgY. En particular, el procesamiento de huevo, tanto en polvo como en líquido, permite el almacenamiento y la dosificación sencilla de los productos basados en IgY. Además, esta tecnología puede expandir el uso de la yema de huevo en nuevos productos como así también fomentar la diversificación de las exportaciones en países en desarrollo.

References/ Referencias

- Leiva et al, 2020, IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine: A review of patents and clinical trials, Int Immunopharmacol, 81: 1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106269>
- Pereira et al, 2019, Egg yolk antibodies (IgY) and their applications in human and veterinary health: A review, Int Immunopharmacol, 73: 293-303.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.015>
- Yakhkeshi et al, 2022, Trends in industrialization and commercialization of IgY technology, Front Immunol, 13: 1-8.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991931>