



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
Terapia inmunológica frente a la adicción de
heroína/morfina.

Autor: Inés Vega Buceta

Fecha: Junio 2020 (retrasada a Julio)

Tutor: Profa. Dra. Estefanía Hernández Benito

RESUMEN

En el presente trabajo se explican las vacunas conjugadas frente a sustancias opioides tipo heroína y morfina, desarrolladas hasta el día de hoy, así como su repercusión. Las terapias frente al abuso de sustancias opioides usadas hoy en día presentan muchas desventajas, resaltando las reacciones adversas. Por ello, aparecen las terapias inmunológicas frente al abuso de este tipo de sustancias, destacando en este trabajo las vacunas conjugadas, al ser la terapia más desarrollada hasta el momento. Este tipo de vacunas se basan en unir la droga diana a un linker, el cual a su vez se une a la proteína carrier, para formar lo que se conoce como un hapteno. Una vez formado el inmunoconjugado, se formula con adyuvantes, y su inyección en un sujeto generará anticuerpos frente al hapteno. Las vacunas que se describen a lo largo del trabajo han mostrado buenos resultados, aunque todos en ensayos preclínicos. Es por ello que todavía queda un largo camino por recorrer, para conseguir la máxima eficacia de estas vacunas y que puedan ser empleadas como tratamiento en humanos, ya sean solas o en combinación con otros tratamientos.

Palabras clave: heroína, morfina, vacuna.

1 INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento frente a la adicción a opiáceos es alcanzar la supresión completa del comportamiento derivado del consumo de drogas, y una abstinencia a largo plazo en individuos adictos. La farmacología actual para tratar la adicción a heroína y morfina está diseñada para que los fármacos actúen sobre los mismos receptores opioides que la droga de adicción. Actualmente, se emplean, tres tipos de medicamentos que actúan a este nivel:

- 1) Agonistas μ , que actúan activando los receptores opioides, como es por ejemplo la metadona;
- 2) Agonistas μ parciales, que también activan los receptores opioides pero generan una respuesta menor, como es el caso de la buprenorfina;
- 3) Antagonistas μ , que bloquean los receptores e interfieren con los efectos de recompensa que causan los opioides, que son la naloxona y naltrexona ¹.

En este contexto, el tratamiento de desintoxicación aguda representa el enfoque farmacoterapéutico inicial y más utilizado actualmente ². Los tratamientos de desintoxicación son procesos terapéuticos destinados a conseguir la abstinencia, permitiendo al adicto prescindir del consumo del tóxico. Las pautas de desintoxicación clásicas se basan en la utilización de agonistas opiáceos, antagonistas alfa-2-adrenérgicos (clonidina) y tratamiento farmacológico sintomático ³.

Por otro lado, tras la desintoxicación, puede seguir el tratamiento de deshabitación, para lo cual se emplea la naltrexona, que es un antagonista opiáceo con nula actividad agonista. Este tipo de fármaco da lugar a diversas reacciones adversas, siendo las más comunes a nivel digestivo (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, etc.). Otros posibles efectos adversos descritos con menor frecuencia son: cefaleas, pérdida de apetito, vértigos, nerviosismo, fatiga, ansiedad, somnolencia, dificultad en conciliar el sueño, astenia, dolor articular y muscular, etc. Ocasionalmente se han descrito anomalías en la función hepática³.

Además, también son comunes los tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos como la metadona y la buprenorfina, siendo esto lo más común para mitigar el síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) o para prolongar dicha abstinencia ². Pero este tipo de fármacos

también producen efectos secundarios que la mayoría de veces llevan a un abandono del tratamiento. Por un lado, la metadona, al inicio es más frecuente que produzca sedación, euforia si se presenta sobredosificación, náuseas, vómitos, para los que se desarrolla tolerancia con gran rapidez. Pero el efecto adverso más grave que puede producir, en función de la dosis y la tolerancia del paciente, es la depresión respiratoria, que puede estar potenciado por el uso de otras sustancias como fármacos depresores del SNC o alcohol ³.

Por otro lado, la buprenorfina, también produce efectos adversos, que son comunes a los de los opiáceos. Produce menor grado de estreñimiento y menor riesgo de depresión respiratoria, pero en el caso de producirse es más difícil de revertir con antagonistas ³.

Por todo esto, el principal obstáculo, al que se enfrentan los tratamientos farmacológicos actuales contra el abuso de opiáceos, está relacionado con la toxicidad de los efectos secundarios, resultantes del uso a largo plazo de los agentes farmacológicos únicos o combinados descritos anteriormente ².

Debido a estas limitaciones farmacológicas se ha enfocado la terapia en otro sentido, como es por ejemplo, el desarrollo de terapias inmunológicas para tratar la adicción a la heroína y a la morfina. Dentro de dichas terapias inmunológicas, la más desarrollada es la vacuna conjugada, que es un tratamiento prometedor debido a su capacidad para generar anticuerpos IgG antidroga de alta afinidad. Estos anticuerpos generados son capaces de neutralizar dosis administradas de opiáceo, evitando así que actúe sobre los receptores en el cerebro ⁴.

Además, las vacunas conjugadas, funcionan como inmunoantagonistas mitigando la farmacodinámica del opiáceo, y presentan pocos efectos secundarios, ya que no modulan los receptores de drogas en el cerebro o incluso en la periferia. Los anticuerpos IgG generados por la vacuna tienen vidas medias largas; por lo tanto, su duración de acción es considerablemente más larga que los fármacos anteriormente explicados. Por último, las vacunas conjugadas son versátiles y, en teoría, pueden diseñarse para atacar cualquier droga o combinación de drogas⁴.

En cuanto al diseño de dichas vacunas conjugadas, debido a que las sustancias de abuso como la heroína y la morfina son pequeñas y carecen inherentemente de inmunogenicidad, se deben unir a una entidad inmunogénica para que el sistema inmunitario pueda reconocerlas, y generar anticuerpos frente a dichas drogas. Así, mediante química orgánica sintética, se puede unir un linker (cadena de origen variado cuya función es unir la droga diana a la proteína carrier) a la droga diana para crear lo que se conoce como un hapteno. La bioconjugación del hapteno a una proteína carrier, genera un inmunocojugado farmacológico. La formulación de dicho inmunocojugado con moléculas inmunoestimuladoras, como adyuvantes, completa el proceso de producción de la vacuna anti-droga, y su inyección en un sujeto generará anticuerpos frente al hapteno ⁴. Todo ello, aparece ilustrado en la Figura 1.

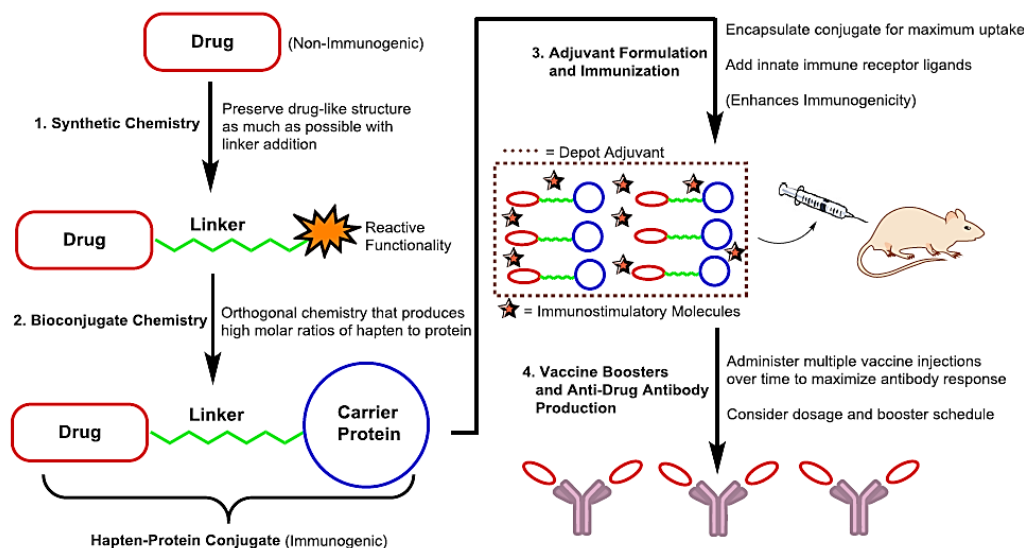


Figura 1. Diseño de vacunas conjugadas frente a drogas de abuso.⁴

El potencial terapéutico de las vacunas conjugadas frente a opiáceos tipo morfina y heroína fue demostrado por primera vez en 1974, en donde un conjugado formado por la unión de morfina y albúmina extraída de suero bovino (BSA), fue capaz de atenuar levemente la autoadministración de heroína en un mono rhesus⁵. Pero, desde entonces, la vacunación activa como terapia frente al abuso de sustancias no se siguió investigando, debido a la aparición de fármacos como la metadona.

No fue hasta 2006 cuando se volvió a investigar la terapia a través de las vacunas frente a la adicción de heroína y morfina⁶, desarrollo que ha continuado hasta nuestros días, y que se explicará en el presente trabajo.

2 OBJETIVOS

Describir y analizar, a través de una revisión bibliográfica, la terapia inmunológica estudiada en los últimos años, destinada a tratar la adicción a las sustancias opioides tipo heroína y morfina, así como su repercusión y posible utilidad futura.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos y documentación científica a través de buscadores como Pubmed, Google Scholar, Clinicaltrials.gov y nih.gov. Se han escogido aquellos artículos considerados más interesantes durante los últimos 5-10 años principalmente, destacando y profundizando más en aquellos cuyos resultados son más relevantes. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: *opioid, vaccine, opioid vaccine, heroin, morphine, heroin vaccine, morphine vaccine*.

4 RESULTADOS

Para comprender las vacunas conjugadas frente a sustancias opioides tipo heroína y morfina, hay que tener en cuenta que para conseguir una vacuna exitosa, se requiere la inducción de altos niveles de anticuerpos y que estos sean duraderos, así como que presenten alta afinidad por la heroína y sus metabolitos⁷, sobre todo una elevada afinidad por la 6-acetilmorfina (6-AM),

principal metabolito psicoactivo, que es capaz de provocar los mismos efectos que la heroína, es por ello que algunos autores describen la heroína como un profármaco (Figura 2). Además, se ha visto que tras la administración intravenosa de heroína, el metabolito principal en el cerebro es la 6-AM, y que la generación de anticuerpos frente a la 6-AM es crítica para el bloqueo de los efectos conductuales de la heroína⁸. Por ello, la mayoría de vacunas desarrolladas se centran en que estas induzcan anticuerpos, principalmente, frente a la 6-AM.

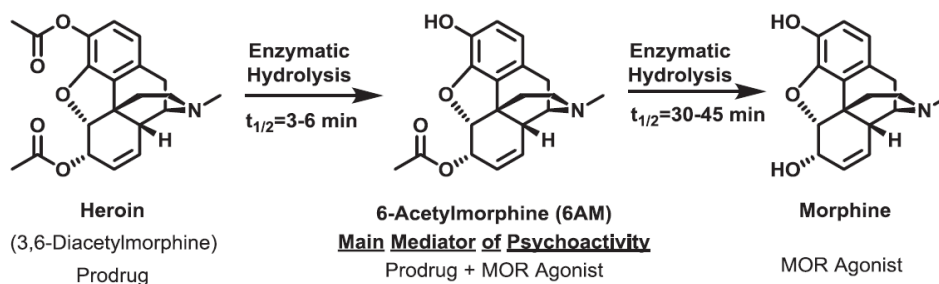


Figura 2. Metabolismo de la heroína⁴.

Por otro lado, otra de las consideraciones a seguir, es que los anticuerpos inducidos por estas vacunas no deben reaccionar de forma cruzada con las terapias para el abuso de opioides como la metadona, la buprenorfina y la naltrexona⁷, ya que este tipo de medicamentos se podrían usar en combinación con las vacunas para tratar la adicción. Además, para garantizar la seguridad clínica de estas vacunas, los anticuerpos tampoco deben reaccionar con los péptidos opioides endógenos como las encefalinas y las beta-endorfinas⁴. Así, los anticuerpos inducidos por las vacunas, que se van a explicar a continuación, cumplen con estas características.

Por último, para comprender mejor el diseño de las vacunas, la unión del hapteno, basado en heroína o morfina, a la proteína carrier se ha hecho principalmente por tres posiciones, o por el carbono 3, o por el carbono 6 o el nitrógeno del puente (Figura 3).

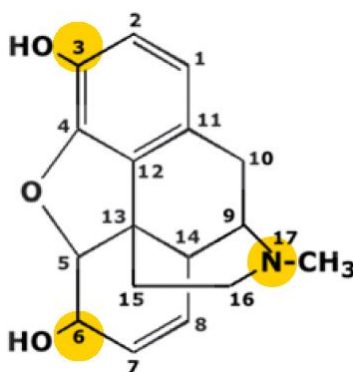


Figura 3. Estructura química de la morfina. En la ilustración aparecen señalados las principales posiciones de unión del hapteno a la proteína carrier².

La unión por el carbono 6 se ha visto que produce anticuerpos que reaccionan principalmente con la morfina y la 6-AM, pero menos con la heroína. Sin embargo, en los animales que fueron inmunizados con este tipo de vacunas, se vio que se inhibía la antinocicepción inducida por heroína, y la auto-administración de heroína en roedores, lo cual se cree que se debe a la rápida degradación de la heroína a 6-AM en la sangre. Por otro lado, la unión por el nitrógeno del puente, se ha visto que induce anticuerpos que producen una reacción cruzada con la heroína,

6-AM y morfina, y protege a los animales de los efectos de la heroína. Así, este tipo de haptenos se les denomina haptenos “dinámicos”, ya que se degradan rápidamente por deacetilación en los grupos acetilo C3 y C6, lo que resulta en la presentación al sistema inmune de la heroína y sus metabolitos principales; por lo que inducen anticuerpos frente a la heroína, la 6-AM y la morfina ⁹.

4.1 Anton y Leff. Vacuna Morfina-TT.

Anton y Leff retomaron el estudio de las vacunas anti-opioides en 2006 mediante la vacuna Morfina-TT (M-TT). Esta vacuna está formada por una morfina, la cual se une a la proteína carrier por el carbono 6 mediante un linker, compuesto por residuos alifáticos de átomos de carbono usando dos uniones amida estables. Además, como proteína carrier, emplean el toxoide tetánico (TT), siendo esta una proteína carrier altamente inmunogénica y apropiada para su uso humano (Figura 4). Como adyuvante emplearon hidróxido de aluminio ⁶.

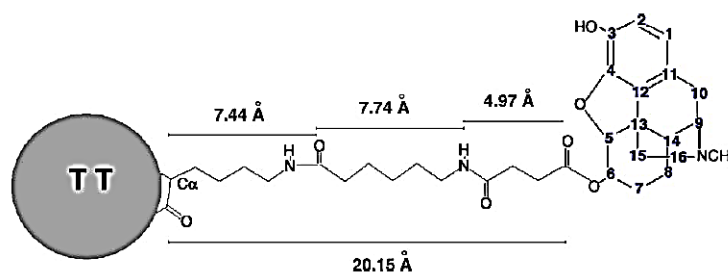


Figura 4. Estructura química de la vacuna Morfina-TT ⁶.

En el estudio se emplearon ratas macho adultas. La vacunación se realizó mediante inyección subcutánea. Tras la primera inyección, se realizaron de 7 a 8 inyecciones de refuerzo utilizando la misma dosis unitaria y coadyuvante, y se administraron durante un período de 14–16 semanas (una vez cada dos semanas).

En cuanto a los resultados, se observó un aumento progresivo en los niveles de anticuerpos específicos durante las cuatro inyecciones de refuerzos iniciales. Los niveles máximos de anticuerpos se alcanzaron después de la cuarta dosis de refuerzo, y se mantuvieron constantes durante un período de un año, con la administración periódica de dosis de refuerzo repetidas.

Además, observaron la caída de los niveles de anticuerpos, que alcanzó su nivel más bajo tras 120 días desde la última dosis de refuerzo. Pero se observó una rápida recuperación de los niveles máximos de anticuerpos, tras una dosis de refuerzo, en 5-14 días. Esto confirma que la vacuna M-TT es capaz de inducir memoria humoral frente a la morfina.

Respecto a la afinidad de los anticuerpos, estos reconocieron específicamente y de igual manera, a la 6-AM, la morfina-3-glucurónido (M-3-G) y la morfina-6-glucurónido (M-6-G) ⁶, siendo estos dos últimos metabolitos de la morfina, y solo siendo activo la M-6-G ¹⁰. Esto sugiere que la vacuna M-TT tiene capacidad inmunogénica para generar una respuesta humoral de anticuerpos anti-morfina de forma específica y equivalente.

Por otro lado, en este estudio, también se exploró la eficacia de la inmunización activa con la vacuna M-TT para prevenir la readquisición de la autoadministración de heroína en ratas. Para ello, las ratas control y tratadas con la vacuna M-TT fueron entrenadas para auto-administrarse una dosis moderada de heroína (0.06 mg / kg por infusión), y se sometieron a un período de abstinencia mediante la sustitución de la droga por solución salina. Después fueron vacunadas y reexpuestas a una misma dosis unitaria de heroína. Como resultado obtuvieron, que, a diferencia de las ratas control, aquellas vacunadas con la vacuna M-TT, no recuperaron el comportamiento de toma de heroína durante los 15 días de prueba con la misma dosis de heroína. Aun así, el estudio destaca que las ratas no compensaron con la vacunación un aumento de la dosis de heroína.

Anton y Leff justifican la buena respuesta por la vacuna M-TT, al uso de una proteína carrier altamente inmunogénica como es el toxoide tetánico, y tanto a la naturaleza como a la longitud del linker, a través del cual la morfina se hapteniza y adquiere suficiente libertad espacial para convertirse en un inmunoconjugado, altamente antigénico e inmunogénico para el sistema inmune. Por lo tanto, estos autores realizaron un estudio preclínico con la vacuna M-TT con buenos resultados, que, aunque no continuó con su desarrollo, estableció un precedente para que otros investigadores desarrollaran otras vacunas, reabriendo esta línea de investigación.

4.2 Vacunas 6-glutaril-morfina-KLH y 6-glutaril-morfina-TFCS-KLH.

En 2011 un grupo de investigación de Pekín (China) ¹¹, publicó el desarrollo de la vacuna 6-glutaril-morfina-KLH. En este caso usaron como proteína carrier la KLH (de las siglas del inglés Keyhole Limpet Hemocyanin), la cual es una proteína aislada de un molusco, que presenta alto peso molecular y numerosos epítomos, lo que le confiere una importante inmunogenicidad. Además, presenta restos de lisina lo cual da lugar a numerosos grupos amino libres que permiten la unión del hapteno ¹². Como hapteno emplearon la 6-glutaril-morfina, el cual se une a la proteína carrier por el carbono 6 (Figura 5).

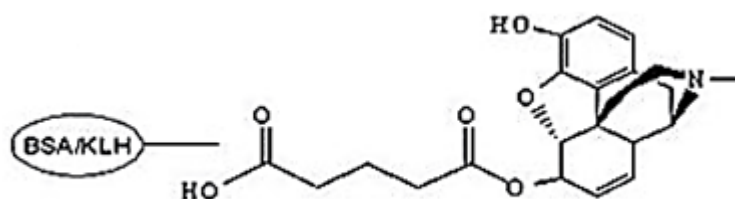


Figura 5. Estructura química de la vacuna 6-glutaril-morfina-KLH ¹¹.

El estudio se realizó con ratas macho. Así, en los días 0, 14, 28 y 42 los animales fueron inmunizados con la vacuna mediante administración intraperitoneal, y se empleó adyuvante completo e incompleto de Freud. Los niveles de anticuerpos específicos aumentaron progresivamente durante las cuatro inyecciones de refuerzo iniciales. Tras la última inyección, los niveles de anticuerpos disminuyeron de manera significativa y dependiente del tiempo.

En cuanto a la afinidad de los anticuerpos, estos mostraron especificidad por la heroína y reconocieron la morfina. En este caso no estudiaron la afinidad de los anticuerpos por la 6-AM.

Para demostrar los efectos de la vacunación, se estudiaron los niveles de dopamina en el núcleo accumbens tras la administración de morfina, la sensibilización locomotora por morfina y el restablecimiento de la autoadministración de heroína. En cuanto a los niveles de dopamina, tras la cuarta inmunización, las ratas recibieron una inyección de 10 mg/kg de morfina. Después de esto, se cuantificaron las concentraciones de dopamina en el núcleo accumbens, las cuales fueron menores en los animales inmunizados en comparación con los controles.

Respecto a la sensibilización locomotora, esta permite determinar la eficacia de la vacuna para prevenir el efecto psicomotor de la morfina. Para ello, las ratas fueron entrenadas para desarrollar esta sensibilización locomotora mediante la administración de morfina (10 mg / kg, s.c.). Tras esto, los animales fueron sometidos a un periodo de abstinencia, durante el cual fueron inmunizados con la vacuna o con KLH (controles) en cuatro ocasiones (días 15, 29, 43 y 57). Diez días después de la última inyección de refuerzo, los animales fueron sometidos a una inyección de morfina (10 mg / kg, s.c.), y se evaluó su actividad locomotora. Los resultados mostraron que la actividad locomotora en el grupo 6–glutaril–morfina–KLH, fue menor que en el grupo control después de la inyección de morfina, lo que demuestra que la sensibilización locomotora inducida por la morfina fue inhibida por la vacuna 6–glutaril–morfina–KLH.

Por último, estudiaron si la inmunización con la vacuna previene el restablecimiento de la autoadministración de heroína. Para ello las ratas fueron entrenadas para auto-administrarse heroína durante 10 días. Después de esto, se las sometió a un periodo de abstinencia, durante el cual fueron inmunizadas cuatro veces. Diez días después de la cuarta inmunización, las ratas recibieron una inyección de heroína (0,5 mg/kg, s.c.). Los resultados mostraron que se disminuía el restablecimiento de la auto-administración de heroína en las ratas inmunizadas, en comparación a los controles, aunque este efecto se redujo 25 días después de la última vacunación.

Por lo tanto, como conclusión, la vacuna 6–glutaril–morfina–KLH también demostró ser una buena candidata. Los autores destacan que, debido a que los anticuerpos disminuirán gradualmente después de la última inmunización, se requieren inyecciones de refuerzo repetidas de la vacuna para mantener una concentración sostenida de anticuerpos.

En 2015, el mismo grupo de investigación, publicó el desarrollo de la vacuna 6–glutaril–morfina–TFCS–KLH ¹³. Esta vacuna es una mejora de la anteriormente descrita, ya que se aumenta el largo del linker. Así, se emplea el mismo hapteno, 6–glutaril–morfina, y la misma proteína carrier (KLH), pero el linker contiene 6 átomos de carbono (Figura 6), siendo más largo, lo cual se cree que permite una mayor exposición de la estructura de la morfina y contribuye a un mayor reconocimiento de la morfina por los anticuerpos, presentando estos mayor afinidad.

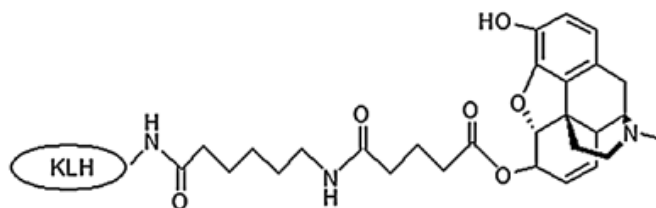


Figura 6. Estructura química de la vacuna 6–glutaril–TFCS–KLH ¹³.

El estudio fue similar al anterior, se emplearon ratas macho y estas fueron inmunizadas en los días 0, 14, 28 y 42, aunque la vía de administración en este caso fue subcutánea.

Así, en comparación con la vacuna anterior (6-glutaril-morfina-KLH)¹¹, la vacuna actual desencadenó una respuesta de anticuerpos con un nivel máximo 2 veces mayor y una persistencia más larga. Además, los títulos de anticuerpos alcanzaron el máximo más rápidamente, después de la tercera inmunización, mientras que con la vacuna anterior se alcanzó después de la cuarta inmunización. Asimismo, los niveles de anticuerpos decayeron más lentamente con la vacuna actual, siendo detectables durante al menos 2 meses después de la última inyección.

Respecto a la afinidad de los anticuerpos, estos mostraron ser específicos, de forma equivalente, por la morfina, la 6-AM y la heroína. Aunque ambas vacunas indujeron anticuerpos con afinidad por la morfina, la vacuna actual presentó un aumento de la afinidad de los anticuerpos frente a la heroína, lo que sugiere que esta vacuna puede tener una mejor aplicación para la adicción a la heroína. Aunque los procedimientos de inmunización activa y los adyuvantes no fueron los mismos entre los dos estudios, la vacuna actual mostró ser mejor al presentar mayor afinidad y mayores niveles máximos de anticuerpos.

Al igual que en el estudio anterior, para demostrar los efectos de la vacunación, se hicieron también tres experimentos: niveles de dopamina en el núcleo accumbens, sensibilidad locomotora y el restablecimiento de la auto-administración de heroína. Estos experimentos se realizaron de una forma similar al anterior estudio, empleando las mismas dosis de morfina y heroína. Los resultados fueron también similares al estudio anterior, ya que se vio una disminución significativa en los niveles de dopamina inducida por la morfina, lo que refleja que la vacuna redujo la entrada de morfina al cerebro. Además, la vacunación también disminuyó la expresión de la sensibilización locomotora inducida por la morfina y el restablecimiento de la auto-administración de heroína. Cabe destacar los resultados de las pruebas de restablecimiento de heroína, que indicaron que el comportamiento de búsqueda de heroína se inhibió al menos 25 días después de la última inmunización, lo que refleja un efecto más duradero que la vacuna anterior. Esto concuerda con la mayor afinidad de los anticuerpos, que puede indicar una mejor prevención de las recaídas.

Por lo tanto, como conclusión, la vacuna 6-glutaril-morfina-TFCS-KLH, probó ser incluso mejor candidata que la vacuna anterior para ser aplicada en el tratamiento de la adicción de opioides tipo morfina y heroína. Sin embargo, aun teniendo en cuenta los buenos resultados que se obtuvieron, no se continuó el desarrollo de esta vacuna.

4.3 Vacuna 6-SM-KLH.

Therese A. Kosten y su grupo de investigación publicaron en 2013 el desarrollo de la vacuna 6-succinil-morfina-KLH (6-SM-KLH)¹⁴. La estructura de esta vacuna es similar a las anteriores, empleando como proteína carrier la KLH y como hapteno la 6-succinil-morfina. La unión del hapteno a la proteína carrier es por el carbono 6 (Figura 7). Como adyuvante emplearon sales de aluminio.

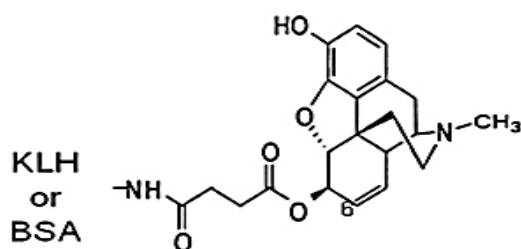


Figura 7. Estructura química de la vacuna 6-SM-KLH ¹⁴

En el estudio emplearon ratas masculinas que fueron vacunadas vía intramuscular a tiempo 0, en la semana 3 y en la semana 6. Tras la segunda y última inyección de refuerzo, los niveles de anticuerpos aumentaron, alcanzando el máximo en la semana 18, y luego disminuyeron durante las siguientes semanas.

Respecto a los anticuerpos, estos se unieron a la morfina, 6-AM, M-3-G y M-6-G. Estos anticuerpos mostraron alta afinidad por la morfina y 6-AM y una especificidad moderada por la M-6-G.

Para demostrar los efectos de la vacuna, se realizaron 3 experimentos: la prueba de condicionamiento de preferencia de lugar (CPL o CPP de las siglas en inglés), la prueba de la retirada de la cola (tail flick test) y la prueba de la placa caliente (hot plate test).

La prueba CPL permite conocer las propiedades motivacionales de las drogas, en este caso la morfina. Este experimento se realizó durante las semanas 4 y 6 de la vacunación. Los resultados mostraron que en las ratas vacunadas disminuyó significativamente su interés por la morfina.

La prueba de la retirada de la cola y la prueba de la placa caliente sirven para ver los efectos antinociceptivos de la morfina. Así, se observó que estos efectos antinociceptivos de la morfina se redujeron significativamente en las ratas vacunadas, tanto en la prueba de la retirada de la cola como en la prueba de la placa caliente.

Consecuentemente, la vacuna 6-SM-KLH es otra buena candidata al mostrar buenos resultados en los niveles y afinidad de los anticuerpos, en las pruebas de los efectos antinociceptivos y en la prueba CPL. Cabe destacar esta última prueba, ya que los autores remarcan que este es el primer estudio, hasta el momento, que examinó los efectos funcionales de la vacuna usando el condicionamiento de preferencia de lugar (CPL). Aun así, esta vacuna no continuó su desarrollo.

4.4 Hapteno Her dinámico

En 2011, el Dr. Kim D. Janda y su grupo de investigación en el Instituto de Investigación The Scripps Research Institute (TSRI) en California, Estados Unidos, publicaron el desarrollo de las vacunas Her-KLH y Mor-KLH ¹⁵. En este estudio se probaron dos haptenos diferentes, uno basado en la heroína (Her-KLH) (Figura 8, 11b) y otro en la morfina (Mor-KLH) (Figura 8, 12b). En este caso como proteína carrier emplearon también la KLH, pero su unión al hapteno es por el nitrógeno del puente. Como adyuvante se emplearon sales de aluminio.

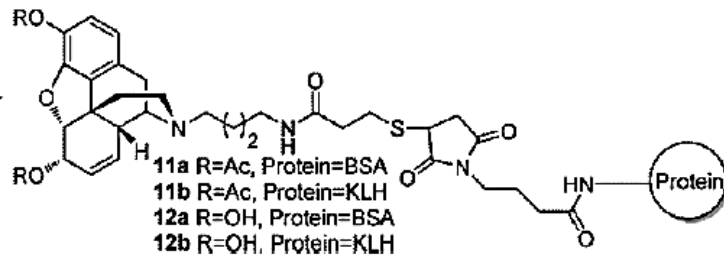


Figura 8. Estructura química de las vacunas Her-KLH (11b) y Mor-KLH (12b) ¹⁵.

El hapteno de la vacuna Her-KLH contiene ésteres en las posiciones 3 y 6 (Figura 8, 11b), los cuales, según la hipótesis de los investigadores, se hidrolizan lentamente a pH y temperatura fisiológicos, lo que permite la presentación al sistema inmune de múltiples epítopos, incluyendo la heroína, la 6-AM y la morfina, lo que lleva a una respuesta de anticuerpos específicos y heterogéneos. Esto es, lo que se describió al principio de este apartado, como un “hapteno dinámico”. En cambio, el hapteno de la vacuna Mor-KLH no contiene ésteres lábiles (Figura 8, 12b), siendo un “hapteno verdadero”, proponiendo los investigadores que esta vacuna produciría anticuerpos específicos frente a la morfina.

El estudio se realizó en ratas macho y se hicieron 6 inmunizaciones en total en los días 0,12, 28, 53, 108 y 151, por vía subcutánea o intraperitoneal. Tras la tercera inyección o segundo refuerzo, se alcanzaron los máximos títulos de anticuerpos para ambas vacunas, siendo mayor para la vacuna Mor-KLH que para la Her-KLH. Para observar la velocidad de caída de los anticuerpos, después de la cuarta inyección, se dejó un periodo de no vacunación, en el cual se observó una caída de los niveles de anticuerpos, pero todavía eran niveles aceptables para las dos vacunas. Posteriormente a este periodo, se volvió a inmunizar a las ratas, observado un aumento de los títulos de anticuerpos después de 8 días, lo que demuestra la capacidad de ambas vacunas para regenerar los niveles después de un periodo de interrupción de la vacunación.

En cuanto a la afinidad de los anticuerpos, la vacuna Her-KLH mostró generar anticuerpos con alta afinidad por la 6-AM y menor afinidad por la heroína y la morfina. Por otro lado, la vacuna Mor-KLH provocó la generación de anticuerpos con alta afinidad por la morfina y menor afinidad por la heroína, pero no se unieron a la 6-AM.

Para demostrar la potencia de la respuesta de la vacuna, se hicieron 2 experimentos: uno para ver los efectos nociceptivos mecánicos, para lo cual se usaron filamentos de von Frey; y otro para observar los efectos nociceptivos térmicos, lo cual se hizo mediante la prueba de la placa caliente. Para ello, administraron una dosis de 1 mg/kg de heroína a las ratas tras la cuarta inyección de la vacuna. Como resultados se obtuvieron que, en las ratas

vacunadas con la vacuna Her-KLH, se inhibían los efectos antinociceptivos inducidos por la heroína, al mostrar una respuesta similar a la respuesta base. En cambio, las vacunadas con la vacuna Mor-KLH, mostraron que se inhibían los efectos antinociceptivos térmicos, en comparación con los controles, pero aun así la respuesta fue significativamente elevada desde el inicio, y la sensibilidad mecánica no se vio alterada.

Además, también analizaron la capacidad de la vacunas para bloquear la autoadministración de heroína. Así, las ratas vacunadas con la vacuna Her-KLH mostraron una inhibición de la autoadministración de heroína, hecho que no se dio en las ratas vacunadas con la vacuna Mor-KLH.

Por lo tanto, la vacuna Her-KLH produce una respuesta inmune con altos títulos de anticuerpos y afinidad por la 6-AM y, en menor medida, por la heroína. Esto bloquea la autoadministración de heroína en las ratas. Por otro lado, la vacuna Mor-KLH también produce una respuesta inmune con altos títulos de anticuerpos pero principalmente por la morfina, lo que hace que no sea eficaz para prevenir la autoadministración de heroína.

Así, como conclusión, los autores muestran una potencial vacuna, la vacuna Her-KLH, al producir títulos altos y mantenidos que se pueden alcanzar con un mínimo número de inyecciones. Los investigadores conjeturan que si se consiguiesen los mismos niveles de anticuerpos específicos en humanos, esta vacuna se podría usar como tratamiento sinérgico en la adicción a opioides tipo heroína.

Tras este estudio, este grupo de investigación continuó desarrollando esta vacuna, presentado trabajos en 2012¹⁶, 2013¹⁷, 2014¹⁸ y 2017¹⁹. En el estudio de 2012¹⁶, se investiga de una manera más específica el hapteno Her, comparándolo con otro hapteno más estable, en el que el grupo 3-acetilo se sustituye por 3-acetamida. El anterior hapteno, aunque genera anticuerpos con alta especificidad y afinidad por la heroína y la 6-AM, es bastante inestable (97h de vida media), lo que hace que deba ser congelado o inyectado justo después de su preparación. Es por esto que los autores investigan un nuevo hapteno similar al anterior pero más estable, lo cual se consigue cambiando el grupo 3-acetilo por 3-acetamida, ya que esto permite que sea menos lábil. Así, la vacuna 3-acetamida mostró resistencia a la hidrólisis, pero, por otro lado, los anticuerpos generados presentaron una afinidad significativamente menor que el hapteno Her por la 6-AM, lo que limita su potencial terapéutico como vacuna frente a la heroína. Esto demuestra que la naturaleza dinámica del anterior hapteno es esencial para la eficacia de esta vacuna.

En el estudio de 2013¹⁷ se investiga en mayor profundidad la vacuna Her-KLH, realizando más ensayos que prueben su utilidad como vacuna.

En el estudio de 2014¹⁸ se estudian otros adyuvantes y vías de administración. En concreto, se descubre que se obtiene una mejor inmunogenicidad del hapteno Her-KLH en ratas mediante la administración intraperitoneal. Respecto a los adyuvantes, observaron una mejora de la respuesta humoral Th1 y Th2 gracias a la combinación de sales de aluminio y CpG ODN 1826, que es un agonista de los receptores tipo Toll-9 (TLR9).

En el estudio realizado en 2017¹⁹ por este mismo grupo de investigación, se mantiene el mismo hapteno “Her”, pero cambian el linker y la proteína carrier por el toxoide tetánico (TT). Así, al comienzo de la investigación se realiza un estudio de optimización proponiendo 4 haptenos (Figura 9), que presentan diferentes separadores y los comparan entre sí para ver cuál presenta mejor actividad. El resultado de este estudio de optimización

fue la identificación de una vacuna que contenía el inmunoconjugado HerCOOH-TT (Figura 9, 2), y los adyuvantes CpG ODN 1826 y sales de aluminio.

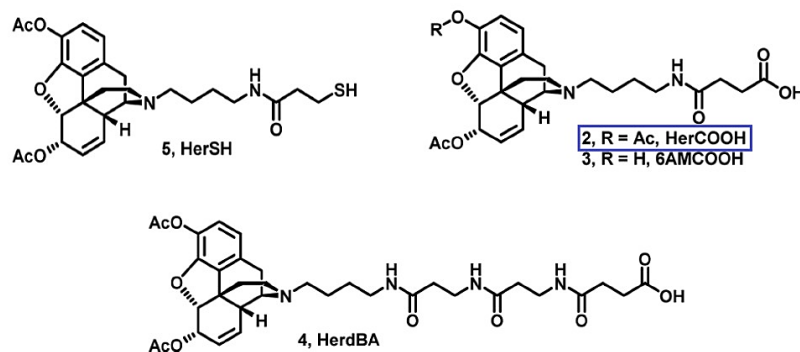


Figura 9. Estructura química de los haptenos HerCOOH, 6AMCOOH, HerdBA y HerSH, desarrollados en el estudio de optimización ¹⁹.

Aun así, desde el punto de la eficacia, los inmunoconjugados 6 AMCOOH-TT (Figura 9, 3) y HerCOOH-TT se comportaron de manera similar, lo que quiere decir que el hapteno Her probablemente se hidroliza in vivo casi por completo al hapteno 6AM. Según los autores, este resultado no es inesperado dada la alta labilidad del grupo 3-acetilo, y esto está demostrado por el hecho de que los anticuerpos muestran afinidad en el siguiente orden: 6-AM > heroína >> morfina. Además, la probable hidrólisis del 3-acetilo del hapteno Her corrobora la naturaleza dinámica de la vacuna, como se había planteado previamente ¹⁵, aunque el grupo 6-acetilo probablemente permanece mayormente intacto dada la baja afinidad por la morfina.

El estudio se realizó en ratones y en primates no humanos (PNH), en concreto, en monos rhesus. Así, para probar la durabilidad de la vacuna, se desarrolló un experimento durante 37 semanas en ratones, haciendo un primer periodo de vacunación, tras el cual, se alcanzaron los máximos niveles de anticuerpos. Se vacunaron vía intraperitoneal. Después de este periodo se dejó un tiempo de 3 meses de no vacunación, en el cual disminuyeron los títulos de anticuerpos. Luego se volvió a vacunar a los ratones en los meses 5 y 8, donde los niveles de anticuerpos volvieron a aumentar. Además, se vio el efecto de la vacunación mediante la prueba de la placa caliente y la prueba de la inmersión de la cola. Este experimento probó que la vacuna tenía una eficacia robusta y duradera.

Después de esta prueba, se comenzó el estudio en PNH, para ello, como evaluación inicial, se realizó un estudio piloto en dos monos rhesus (M1,2) que recibieron la vacuna, mientras que un tercer mono (M3) fue el control. Después de tres inyecciones por vía intramuscular, se observó una respuesta significativa y consistente de los anticuerpos IgG en los monos vacunados, mientras que en el mono control no se observaron anticuerpos.

Tras este experimento inicial, se extendió el estudio a un cuarto mono (M4). Así, a los tres monos anteriores y a este nuevo cuarto mono se les administró la vacuna. Todos ellos produjeron una respuesta de IgG alta y duradera. Curiosamente, los dos monos que recibieron la vacuna en el estudio piloto (M1,2) mostraron títulos significativamente más altos, que el mono control (M3) o el cuarto mono que no había recibido nada (M4). Esto indica que durante el primer estudio se estableció memoria inmunológica en los monos M1

y M2. Además, el estudio de afinidad de los anticuerpos mostró una afinidad constante por el metabolito 6-AM.

Por lo tanto, la vacuna HerCOOH-TT es eficaz en modelos preclínicos básicos de ratón y en PNH en un amplio rango de dosis de heroína estudiadas (0,01, 0,032, 0,1 y 1 mg/kg).

Los investigadores indican que se deben realizar estudios futuros que involucren modelos de PNH más avanzados y ensayos clínicos, para dilucidar la verdadera utilidad terapéutica de esta vacuna, así como de otras vacunas frente a opioides.

En un estudio realizado en 2019 (20), se comparó esta vacuna con la naltrexona donde, como resultado, se vio que la vacuna HerCOOH-TT es menos efectiva, pero más selectiva, que la naltrexona crónica para atenuar la antinocicepción de heroína en ratas.

Actualmente, este grupo de investigación continúa el estudio de este tipo de vacunas frente a drogas de adicción en el The Scripps Research Institute y en Cessation Therapeutics.

4.5 Vacuna Morfina-KLH.

En 2012, un grupo de investigación de la Universidad de Minnesota, presentó la vacuna Morfina-KLH (M-KLH) ⁸. El hapteno que presenta esta vacuna es el M(Gly)₄ (Figura 10) y se conjugó con la proteína carrier KLH por el carbono 6.

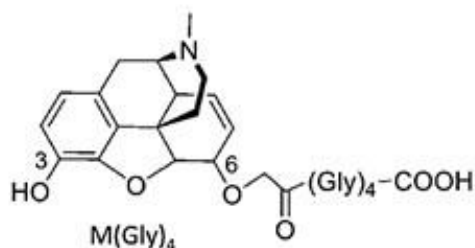


Figura 10. Estructura química del hapteno M(Gly)₄ ⁸.

En el estudio se emplearon ratas macho, que fueron vacunadas para los experimentos iniciales de distribución de heroína y 6-AM en los días 0, 21, 42, 64 y 86, aunque, como los máximos niveles de anticuerpos se alcanzaron después de 3 vacunaciones, en los experimentos de comportamiento posteriores se omitieron las dos últimas vacunaciones. La administración fue por vía intraperitoneal empleando el adyuvante de Freud, o por vía subcutánea empleando sales de aluminio.

En cuanto a la afinidad de los anticuerpos, estos mostraron ser específicos por la heroína, la 6-AM, la morfina y la M-6-G.

Por otro lado, para observar los efectos de la vacunación se realizaron 2 experimentos, uno para ver la anti-nocicepción inducida por la heroína, y el otro para ver la actividad locomotora. Para el primer experimento se empleó la prueba de la placa caliente y una dosis 1 mg/kg de heroína. Como resultados, se vio que la vacunación con M-KLH fue efectiva para reducir la anti-nocicepción inducida por heroína, ya que se redujo significativamente la latencia de la respuesta a heroína.

Para el segundo experimento, se administró una dosis de 0,25mg/kg de heroína y se vio la actividad locomotora de las ratas vacunadas y sin vacunar. Así, se vio que las ratas vacunadas con M-KLH tenían una actividad locomotora inducida por heroína sustancialmente más baja, en comparación con los controles.

Por lo tanto, los hallazgos de esta vacuna M-KLH sugieren que la unión de los anticuerpos, generados por la vacuna, a la 6-AM, es crítica para el bloqueo de los efectos conductuales de la heroína, y que se necesitan niveles séricos relativamente altos de anticuerpos específicos de opioides para producir un bloqueo sustancial, hecho que ya se había explicado con anterioridad en este apartado. Hay que tener en cuenta que las ratas tienen mayor actividad esterasa en su plasma que los humanos, lo que complica la extrapolación de estos datos entre especies, pero que puede explicar porque hay mayores niveles de heroína y menores niveles de 6-AM en humanos.

Este grupo de investigación continuó el estudio de esta vacuna presentando trabajos en 2014 ²¹ y 2018 ²². El trabajo de 2014 se centra en evaluar los efectos de la vacuna M-KLH en la adquisición, mantenimiento y restablecimiento de la auto-administración de heroína en ratas, y en la distribución de la heroína y sus metabolitos. Los hallazgos fueron que la vacunación bloqueaba la auto-administración de heroína, y los efectos de la vacunación estaban relacionados con la dosis de heroína. Por lo tanto, concluyen, que la vacunación presenta un papel potencial en el tratamiento de la adicción a la heroína, y que el metabolito 6-AM es un mediador clave de los efectos reforzadores de la heroína.

En el estudio de 2018 ²² se investigó la eficacia de la vacuna M-KLH (administración vía intramuscular y sales de aluminio como adyuvante) y la vacuna OXY-KLH, que es una vacuna frente a la oxicodona. Así, se vio que tanto la vacuna OXY-KLH como la vacuna M-KLH redujeron la distribución de droga al cerebro, después de la administración de dosis bajas de opioides, pero las vacunas solo fueron mínimamente efectivas (OXY-KLH) o ineficaces (M-KLH) contra las dosis más altas de opioides. Esto se puede explicar ya que a alta dosis de droga habría un exceso de ella, por lo que los anticuerpos no tendrían suficiente capacidad de unión para unirse a toda la droga. Además, la vacuna M-KLH tuvo un efecto protector frente a la depresión respiratoria, inducida por dosis bajas de heroína. Por lo tanto, la vacuna M-KLH podría ser eficaz para reducir los efectos de heroína en algunas personas con trastorno por consumo de heroína, pero es probable que sea menos eficaz en aquellos que abusan de dosis muy altas.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico de fase 1 con ambas vacunas, M-KLH y OXY-KLH ²³.

4.6 Vacunas DiAmHap, MorHap y 6-AmHap

El Dr. Gary Matyas y su grupo en el Instituto de Investigación Walter Reed Army han desarrollado una serie de vacunas frente a la heroína. En 2014 presentaron un estudio en el que crearon dos haptenos hidrolíticamente estables, basados en presuntas similitudes faciales estructurales con la heroína y sus metabolitos activos²⁴. Estos haptenos son, por un lado, el DiAmHap (Figura 11, 4), un hapteno unido a la proteína carrier por el nitrógeno del puente que presenta una cara frontal similar a la heroína. Por otro lado, está el MorHap (Figura 11, 5), un hapteno unido a la proteína carrier por el carbono 6, que presenta una cara frontal similar a la 6-acetilmorfina y la morfina. Como proteína carrier se empleó el toxoide tetánico (TT) y como adyuvante liposomas que contienen monofosforil lípido A [L (MPLA)].

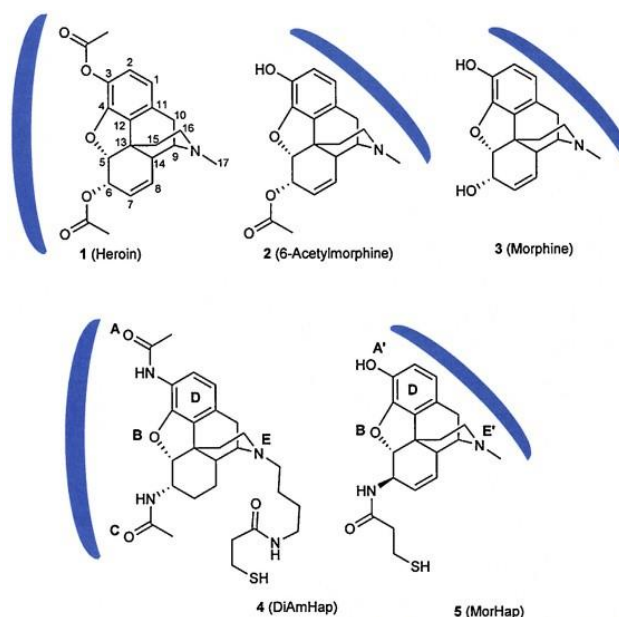


Figura 11. Estructura química de opiáceos (1,2,3) y haptenos (4,5). Los arcos azules indican las hipotéticas "caras" que se presentan al sistema inmune²⁴.

En este estudio se centraron en inducir la reactividad cruzada de tipo 1, lo cual radica en las múltiples superficies tridimensionales, o "caras" que puede presentar el hapteno al sistema inmune. Al conjugar el hapteno a través de un linker a la proteína carrier, dicho hapteno presenta una libertad de movimiento restringida, lo que lleva a una "cara frontal" relativamente fija para la inducción de anticuerpos, y una "cara posterior" bloqueada estéricamente, que no puede inducir anticuerpos. Así, en base a las caras moleculares disponibles en los opiáceos y las caras frontales presentadas por los haptenos (Figura 11), plantearon la hipótesis de que el compuesto designado como DiAmHap podría inducir anticuerpos reactivos con los grupos 3,6-diacetil de la heroína. Por el contrario, el compuesto designado como MorHap podría inducir anticuerpos reactivos con las caras análogas de 6-AM o morfina.

En el estudio emplearon ratones que fueron inmunizados vía intramuscular en las semanas 0 y 6.

Así, cada uno de los haptenos indujo anticuerpos que mostraban reactividad cruzada tipo 1, con la heroína y cada uno de sus metabolitos, en el caso del hapteno DiAmHap; o con 6-acetilmorfina y morfina pero no heroína, en el caso del hapteno MorHap.

Los autores concluyen que el hapteno DiAmHap, debido a los altos niveles y las altas afinidades aparentes de los anticuerpos inducidos por dicho hapteno, parece que DiAmHap se manifiesta como un hapteno, potencialmente útil, para inducir títulos altos de un amplio espectro de anticuerpos para heroína, 6-acetilmorfina y morfina.

Por otro lado, observaron la inhibición de la antinocicepción inducida por la heroína. Para ello emplearon la prueba de la placa caliente en la que se vio que todos los ratones inmunizados con MorHap, y 7 de 8 inmunizados con DiAmHap, inhibieron los efectos antinociceptivos de la heroína.

Este grupo siguió con la investigación de ambos haptenos. Por un lado en junio de 2014 publicaron un estudio del hapteno DiAmHap ⁹, en el cual se proponen 3 haptenos diferentes, teniendo todos en común que en las posiciones C3 y C6 no hay funciones esteres lábiles. De los 3 haptenos el que demostró mejores resultados fue el DiAmHap, ya que se consiguieron niveles altos de anticuerpos en ratones inmunizados, además que estos anticuerpos parecen tener mayor afinidad que los obtenidos con los otros haptenos. Además, los ratones inmunizados con DiAmHap estuvieron mejor protegidos de los efectos antinociceptivos de la heroína.

Por otro lado, en 2015 publicaron un estudio del hapteno MorHap, en el cual prueban dicho hapteno con dos proteínas carrier, el toxoide tetánico (TT) y el CRM197 (toxina diftérica modificada para no ser tóxica), usando como adyuvante L (MPLA) ²⁵.

Así, la inmunización de ratones con MorHap, acoplado a TT o CRM197, proporcionó niveles de IgG muy altos y duraderos (0.2 - 1.5 mg / mL). Los niveles máximos de anticuerpos fueron similares para ambas proteínas carriers. Los anticuerpos mostraron afinidades altas para la 6-AM y la morfina pero no para la heroína, como ya se había visto en el primer estudio.

Para observar los efectos de esta vacuna en los ratones, se vio si los efectos de la heroína eran inhibidos. Para ello emplearon la prueba de la retirada de la cola y la prueba de la placa caliente. Como resultados se vio que, los ratones vacunados con MorHap-TT, mostraron una inhibición significativa de la antinocicepción inducida por heroína, en comparación con los ratones control en ambas pruebas. En general, la inhibición de la antinocicepción inducida por heroína provocada por la vacuna MorHap-TT fue mayor y más duradera, que la obtenida por la vacuna MorHap-CRM197, por lo que el toxoide tetánico es la proteína carrier de elección para las vacunas basadas en el hapteno MorHap.

Por lo tanto, ambos haptenos, aun teniendo mecanismos de acción diferentes, son buenos candidatos para una vacuna frente a sustancias opioides tipo heroína y morfina.

Por último este grupo de investigación presentó en 2018 otro hapteno, el 6-AmHap, el cual se une a la proteína carrier, el toxoide tetánico en este caso, por el carbono 3 (Figura 12) ⁷. Además, este hapteno lo comparan con el hapteno MorHap. Como adyuvante emplearon también L (MPLA).

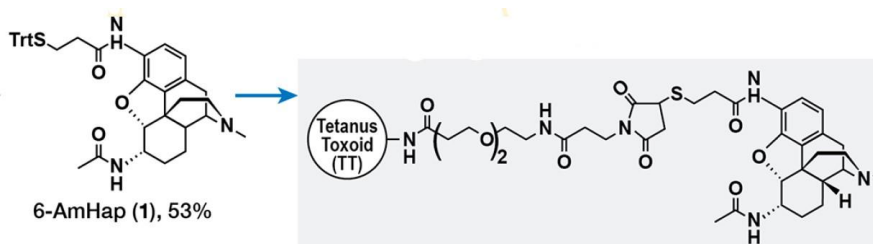


Figura 12. Estructura química del hapteno 6-AmHap y su unión con el toxoide tetánico para formar la vacuna 6-AmHap-TT ⁷.

Después de tres vacunaciones por vía intramuscular, se observaron niveles altos de IgG tanto para MorHap-TT como para 6-AmHap-TT. Durante el período de 6 semanas desde la semana 8 hasta la semana 14, hubo una disminución de estos niveles de anticuerpos. Después de la inmunización en la semana 14, los niveles de IgG fueron restaurados para ambas vacunas.

Respecto a la afinidad de los anticuerpos, los anticuerpos inducidos por 6-AmHap-TT presentaron mayor afinidad, que los anticuerpos inducidos por MorHap-TT contra la heroína y sus metabolitos. Además, a diferencia de los anticuerpos inducidos por el hapteno MorHap, los anticuerpos inducidos por el hapteno 6-AmHap reaccionaron de manera cruzada a muchos otros medicamentos opioides que son recetados y de los que también se abusa como codeína, oxicodona, hidrocodona e hidromorfona.

Para observar la eficacia de ambas vacunas realizaron la prueba de la retirada de la cola, en la cual se vio que ambas vacunas proporcionaron una inhibición significativa de la antinocicepción inducida por heroína. También realizaron una prueba de locomoción, en la cual vieron que los ratones de ambos grupos vacunados suprimieron significativamente la hiperlocomoción inducida por heroína, en comparación con los animales control no vacunados. No hubo diferencias significativas, entre los animales que recibieron 6-AmHap-TT y MorHap-TT, en su capacidad para bloquear los efectos de heroína en ambos ensayos. Estos resultados indicaron que, ambas vacunas, proporcionaron una protección similar y potente en la administración de heroína en ratones.

Por lo tanto, este estudio sugiere que la vacuna 6-AmHap-TT debería ser más eficaz que la vacuna MorHap-TT, debido a la mayor afinidad de los anticuerpos inducidos por la primera vacuna. Según los investigadores, la vacuna 6-AmHap-TT tiene un gran potencial como inmunoterapéutico para la adicción a la heroína y otros opioides, que puede traducirse de manera fácil y efectiva en humanos, como un enfoque sinérgico para tratar los trastornos de abuso de sustancias.

Cabe destacar otro estudio de este grupo de investigación, en el que se combina la administración de la vacuna MorHap-TT con una vacuna frente al virus VIH ²⁶, el cual demuestra la utilidad de combinar vacunas frente al abuso de drogas con otras líneas de tratamiento, lo que puede beneficiar a los pacientes y sus comorbilidades.

5 DISCUSIÓN

Las vacunas conjugadas frente a la adicción de sustancias opioides tipo heroína y morfina pueden ser un buen tratamiento, ya que presentan menos efectos adversos que los tratamientos que se emplean hoy en día para las adicciones a opioides. Además, estas vacunas son un tratamiento versátil y rentable, ya que se pueden combinar con los tratamientos empleados hoy en día, o, incluso, se pueden realizar vacunas bivalentes frente a dos drogas de abuso como oxicodona y morfina²⁷, o heroína y fentanilo^{28,29}. Asimismo, se espera que este tipo de vacunas puedan dar una protección más duradera, y que se requieran menos dosis que con los tratamientos actuales³⁰.

La eficacia de este tipo de vacunas depende de muchas variables, tanto de la propia vacuna como del paciente al que sería administrada. Estas variables son: diseño de la vacuna, su composición, régimen y vía de administración, volumen de distribución y perfil farmacocinético de la vacuna; estado del sistema inmune del paciente, la edad, el sexo, el tipo y la dosis de droga de adicción³⁰. Estas variables darán lugar a anticuerpos con mayor o menor afinidad y especificidad, lo que a su vez llevará a una mayor o menor eficacia de la vacuna.

Respecto a los estudios explicados, la comparación entre ellos es difícil, ya que cada uno ha seguido un protocolo diferente. Así, unos han realizado mayor número de inmunizaciones que otros, han empleado diferentes adyuvantes y vías de administración, y los experimentos para observar la eficacia de la vacuna son también diferentes. Es por ello que, como todos los estudios han tenido buenos resultados finales, es difícil discernir cual es mejor que otro.

El estudio de Anton y Leff⁶ desataca por ser el primero en publicarse, después de unos años en los que esta línea de investigación se abandonó, y por servir de base para otros investigadores.

Los estudios del grupo de investigación de Pekín (China)^{11, 13} y de Therese A. Kosten¹⁴ proponen vacunas similares, aunque son los que menos repercusión han tenido, tal vez por proponer una composición de la vacuna un tanto básica, tanto por la estructura del hapteno como por los adyuvantes utilizados.

Los estudios del Dr. Kim Janda y su grupo de investigación^{15, 16,17, 18, 19} han tenido mayor repercusión, ya que proponen un hapteno único, de naturaleza dinámica, el cual ha dado buenos resultados. Además, es el único grupo que ha llegado a investigar con su vacuna en primates no humanos.

Por su puesto, hay que recalcar la vacuna M-KLH, del grupo de investigación de la Universidad de Minnesota^{8, 21, 22}, la cual es la única que ha pasado a ensayos clínicos.

El Dr. Gary Matyas y su grupo de investigación también han propuesto vacunas que han tenido bastante repercusión, ya que destaca lo forma de proponer los haptenos según las “caras” que se presentan al sistema inmune²⁴. Esto permite formular haptenos más específicos para diferentes tipos de drogas de abuso, ya que en base a las caras moleculares disponibles en los opiáceos y las caras frontales presentadas por los haptenos, se puede formular un hapteno específico de heroína o de morfina.

Por lo tanto, las vacunas explicadas han tenido buenos resultados, y cualquiera de ellas sería buena candidata para ser usada como tratamiento en humanos, aunque solo una de ellas, la M-KLH, ha pasado a ensayos clínicos. Esto puede que se deba a que los resultados de los

ensayos clínicos con otras vacunas frente a drogas de adicción como la cocaína y la nicotina, mostraron que solo una parte de los sujetos inmunizados logró un nivel suficiente de anticuerpos³⁰. Además, se vio que la alta variabilidad individual y los títulos de anticuerpos insuficientes, llevaron a una eficacia clínica limitada de dichas vacunas³⁰. Esto puede que haya llevado a un retraso del desarrollo de las vacunas frente a opiáceos tipo heroína y morfina.

Además, este tipo de vacunas frente a drogas de abuso todavía se conocen poco, desde un punto de vista inmunológico, en comparación con las vacunas frente a enfermedades infecciosas³⁰. Es por ello que todavía queda un largo camino por recorrer, para conseguir la máxima eficacia de estas vacunas y que puedan ser empleadas como tratamiento en humanos, ya sean solas o en combinación con otros tratamientos.

6 CONCLUSIONES

Las vacunas conjugadas frente al tratamiento del abuso de opiáceos tipo heroína y morfina ofrecen una estrategia prometedora frente a los tratamientos actuales, basado principalmente en su selectividad y en su mayor duración, en comparación con los tratamientos que se emplean hoy en día.

Es necesario unificar los protocolos y los parámetros de evaluación de eficacia para todos los estudios que se realicen, y así poder establecer una comparativa entre ellos, dando a conocer su verdadera eficacia comparativa.

Todas las vacunas descritas han demostrado buenos resultados en estudios preclínicos, aunque los resultados en ensayos clínicos están por ver.

En definitiva, aunque los resultados son prometedores, se necesitan más estudios para desarrollar vacunas lo más efectivas posibles, así como ensayos en humanos para conocer su verdadera utilidad para el tratamiento de abuso de opiáceos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Cuáles son los tratamientos para el trastorno por consumo de heroína? | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. [citado el 5 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/la-heroina/cuales-son-los-tratamientos-para-el-trastorno-por-consumo-de-heroina>
2. Anton B, Salazar A, Flores A, Matus M, Marin R, Hernandez JA, et al. Vaccines against morphine/heroin and its use as effective medication for preventing relapse to opiate addictive behaviors. Hum Vaccin. 2009;5(4):214–29.
3. Fernández Miranda J, Pereiro Gómez C. Guía clínica para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Vol. 19, Adicciones: Revista de sociodrogalcohol. 2007. 7–118.
4. Bremer PT, Janda KD. Conjugate vaccine immunotherapy for substance use disorder. Pharmacol Rev. 2017;69(3):298–315.
5. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. Nat 252. 1974;708–10.

6. Anton B, Leff P. A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine*. 2006;24(16):3232–40.
7. Sulima A, Jalah R, Antoline JFG, Torres OB, Imler GH, Deschamps JR, et al. A Stable Heroin Analogue That Can Serve as a Vaccine Hapten to Induce Antibodies That Block the Effects of Heroin and Its Metabolites in Rodents and That Cross-React Immunologically with Related Drugs of Abuse. *J Med Chem*. 2018;61(1):329–43.
8. Raleigh MD, Pravetoni M, Harris AC, Birnbaum AK, Pentel PR. Selective effects of a morphine conjugate vaccine on heroin and metabolite distribution and heroin-induced behaviors in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;344(2):397–406.
9. Li F, Cheng K, Antoline JFG, Iyer MR, Matyas GR, Torres OB, et al. Synthesis and immunological effects of heroin vaccines. *Org Biomol Chem*. 2014;12(37):7211–32.
10. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jan;41(1):116–22.
11. Li QQ, Luo YX, Sun CY, Xue YX, Zhu WL, Shi HS, et al. A morphine/heroin vaccine with new hapten design attenuates behavioral effects in rats. *J Neurochem*. 2011;119(6):1271–81.
12. klhsite - Home [Internet]. [citado el 14 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.klhsite.com/>
13. Li QQ, Sun CY, Luo YX, Xue YX, Meng SQ, Xu LZ, et al. A conjugate vaccine attenuates morphine- and heroin-induced behavior in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(5):1–11.
14. Kosten TA, Shen XY, O'Malley PW, Kinsey BM, Lykissa ED, Orson FM, et al. A morphine conjugate vaccine attenuates the behavioral effects of morphine in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;45:223–9.
15. Stowe GN, Vendruscolo LF, Edwards S, Schlosburg JE, Kaushik K, Schulteis G, et al. A vaccine strategy that induces protective immunity against heroin. *J Med Chem*. 2011;54(14):5195–204.
16. Bremer PT, Janda KD. Investigating the effects of a hydrolytically stable hapten and a Th1 adjuvant on heroin vaccine performance. *J Med Chem*. 2012;55(23):10776–80.
17. Schlosburg JE, Vendruscolo LF, Bremer PT, Lockner JW, Wade CL, Nunes AAK, et al. Dynamic vaccine blocks relapse to compulsive intake of heroin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9036–41.
18. Bremer PT, Schlosburg JE, Lively JM, Janda KD. Injection route and TLR9 agonist addition significantly impact heroin vaccine efficacy. *Mol Pharm*. 2014;11(3):1075–80.
19. Bremer PT, Schlosburg JE, Banks ML, Steele FF, Zhou B, Poklis JL, et al. Development of a Clinically Viable Heroin Vaccine. *J Am Chem Soc*. 2017;139(25):8601–11.

20. Schwienteck KL, Blake S, Bremer PT, Poklis JL, Townsend EA, Negus SS, et al. Effectiveness and selectivity of a heroin conjugate vaccine to attenuate heroin, 6-acetylmorphine, and morphine antinociception in rats: Comparison with naltrexone. *Drug Alcohol Depend.* 2019;204.
21. Raleigh MD, Pentel PR, Lesage MG. Pharmacokinetic correlates of the effects of a heroin vaccine on heroin self-Administration in rats. *PLoS One.* 2014;9(12):1–19.
22. Raleigh MD, Laudendach M, Baruffaldi F, Peterson SJ, Roslawski MJ, Birnbaum AK, et al. Opioid dose-And route-dependent efficacy of oxycodone and heroin vaccines in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;365(2):346–53.
23. Comer S, Pravetoni M. Phase 1a/1b Clinical Trials of Multivalent Opioid Vaccine Components.
24. Matyas GR, Rice KC, Cheng K, Li F, Antoline JFG, Iyer MR, et al. Facial recognition of heroin vaccine opiates: Type 1 cross-reactivities of antibodies induced by hydrolytically stable haptenic surrogates of heroin, 6-acetylmorphine, and morphine. *Vaccine.* 2014;32(13):1473–9.
25. Jalah R, Torres OB, Mayorov A V, Li F, Jacobson AE, Rice KC, et al. Efficacy, but not antibody titer or affinity, of a heroin hapten conjugate vaccine correlates with increasing hapten densities on tetanus toxoid, but not on CRM197 carriers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(6):1041–53.
26. Torres OB, Matyas GR, Rao M, Peachman KK, Jalah R, Beck Z, et al. Heroin-HIV-1 (H2) vaccine: Induction of dual immunologic effects with a heroin hapten-conjugate and an HIV-1 envelope V2 peptide with liposomal lipid A as an adjuvant. *Vaccines.* 2017;2(1):1–7.
27. Pravetoni M, Raleigh MD, Le Naour M, Tucker AM, Harmon TM, Jones JM, et al. Co-administration of morphine and oxycodone vaccines reduces the distribution of 6-monoacetylmorphine and oxycodone to brain in rats. *Vaccine.* 2012;30(31):4617–4624.
28. Hwang CS, Smith LC, Natori Y, Ellis B, Zhou B, Janda KD. Improved Admixture Vaccine of Fentanyl and Heroin Hapten Immunoconjugates: Antinociceptive Evaluation of Fentanyl-Contaminated Heroin. *ACS Omega.* 2018;3(9):11537–43.
29. Hwang CS, Smith LC, Natori Y, Ellis B, Zhou B, Janda KD. Efficacious Vaccine against Heroin Contaminated with Fentanyl. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(6):1269–75.
30. Pravetoni M, Comer SD. Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose. *Neuropharmacology.* 2019;158:107662.