

# INMUNOTERAPIA EN TRASTORNOS DERIVADOS DEL CONSUMO DE COCAÍNA



Inés Bascónes García  
Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

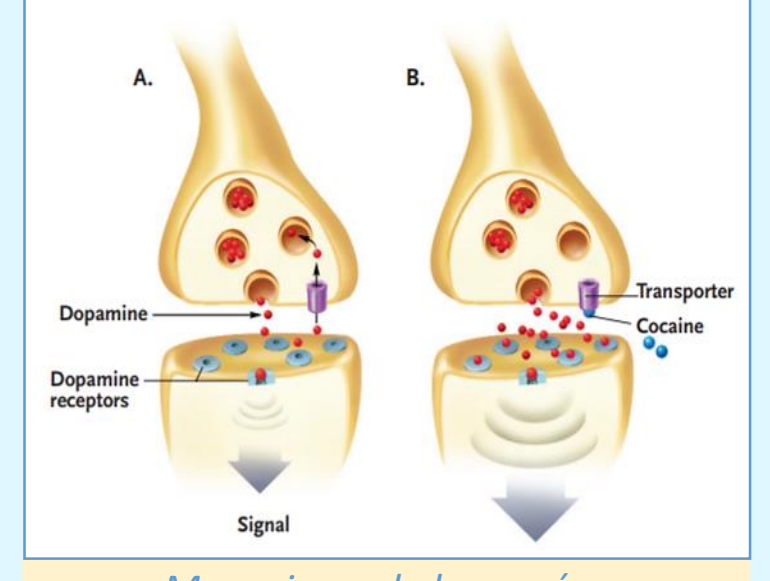


Erythroxylum coca

## INTRODUCCIÓN:

La cocaína es un alcaloide presente en las hojas de *Erythroxylum coca*. Se considera una amina simpaticomimética de acción indirecta debido a que inhibe la recaptación presináptica de la serotonina y dopamina, con repercusiones sobre el sistema nervioso central y sistema cardiovascular. Genera dependencia y produce aumento de la energía, euforia, insomnio, delirio, pánico e incluso psicosis, e infartos de miocardio.

Actualmente no hay un tratamiento adecuado para la deshabituación a la cocaína, y esto ha motivado el desarrollo de nuevas terapias como la inmunoterapia. Se han investigado diversas opciones dentro de las cuales abordaremos las vacunas anti-cocaína.



Mecanismo de la cocaína

## OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los avances en inmunoterapia frente a la adicción a la cocaína, concretamente la inmunización activa.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

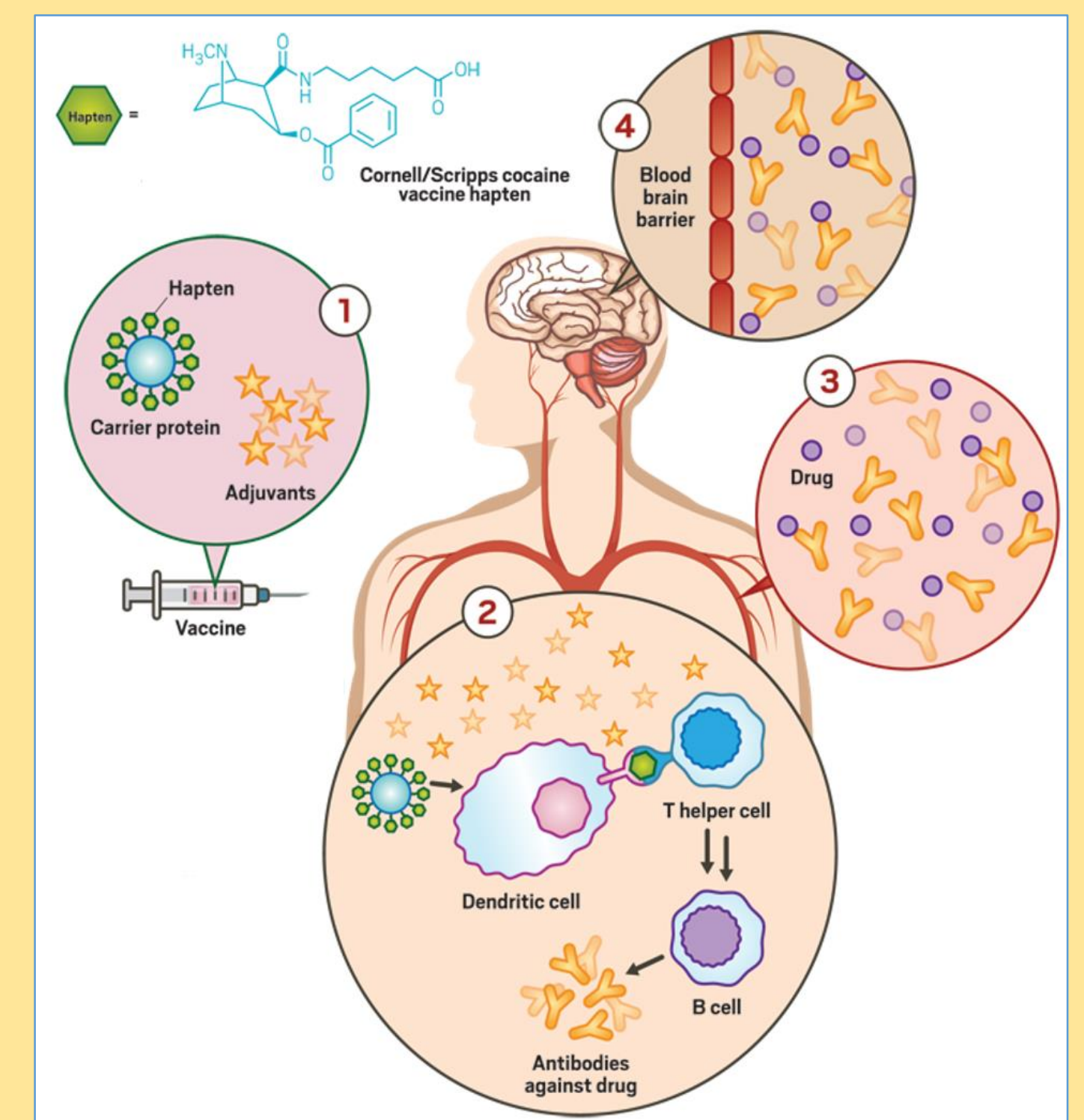
Búsqueda bibliográfica de artículos científicos en PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, utilizando palabras clave como "drug abuse immunotherapy", "cocaine vaccine", "cocaine immunization".

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

### VACUNAS DESARROLLADAS:

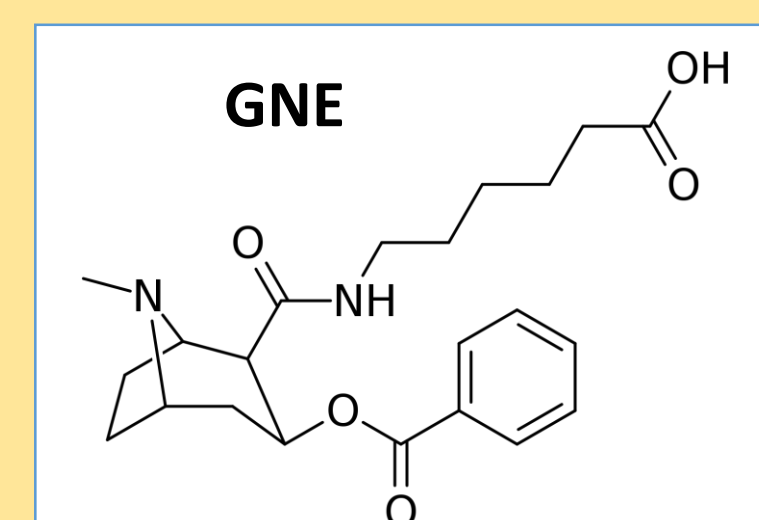
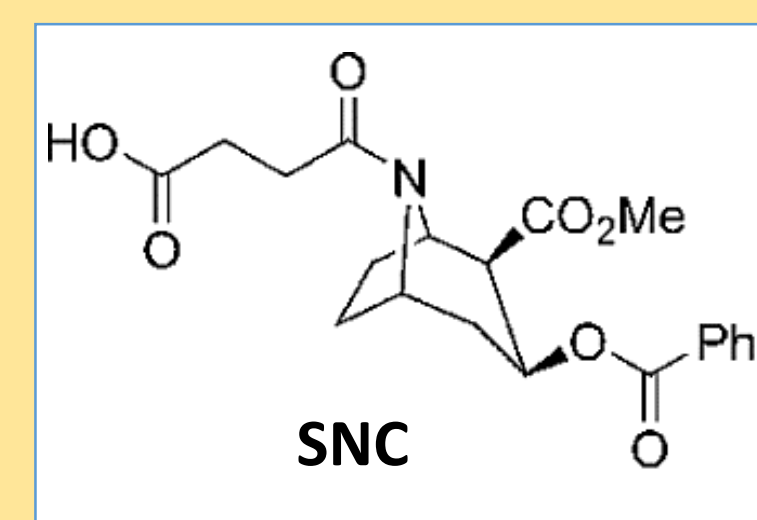
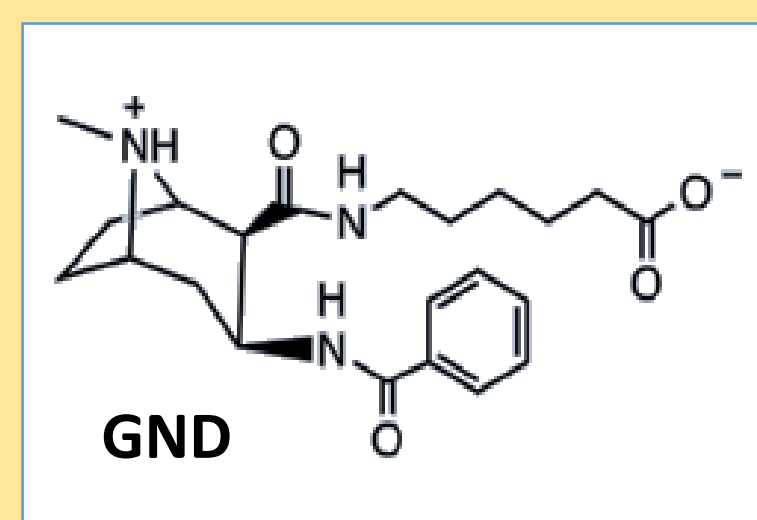
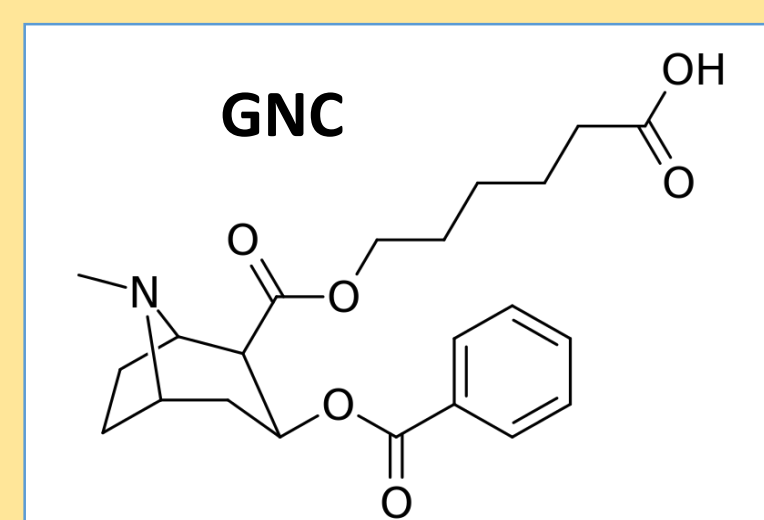
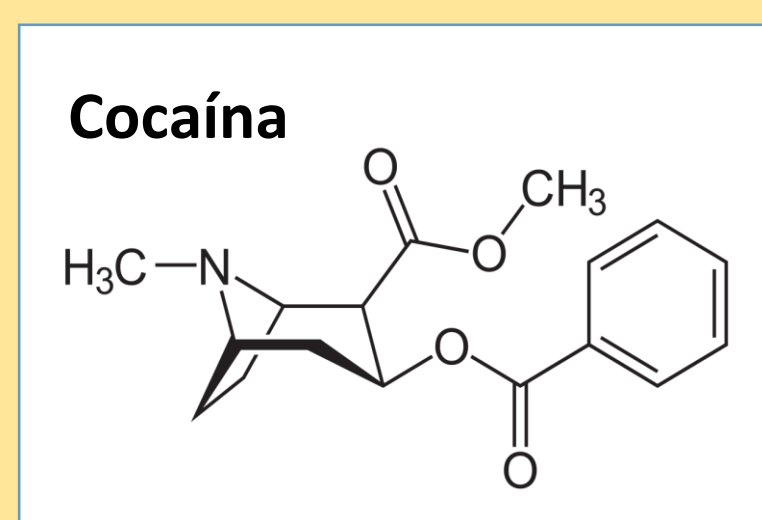
Nombre	Estructura		Ensayos
	Hapteno	Proteína transportadora	
Cocaína – KLH	Cocaína	KLH (Hemocianina de la lapa californiana)	Testada en ratas. Consigue reducir el efecto analgésico de la cocaína. Se generan algunos anticuerpos (Ac) de baja afinidad que no son útiles. Además se cuestiona la especificidad de los Ac generados y la síntesis del compuesto vacunal.
GNC – KLH	GNC	KLH	Testada en ratas. Se sustituye la cocaína por GNC, una molécula más estable que genera Ac más específicos. Disminuye un 80% la concentración de cocaína en tejido cerebral y la autoadministración, con un título de Ac de 1:24.000.
GND – KLH	GND	KLH	Testada en ratas. Los grupos amida del hapteno GND generan conjugados más estables y Ac más específicos. El título de Ac es similar al obtenido con GNC-KLH, pero son más duraderos y específicos, lo que supone una mejora.
SNC – BSA	SNC (succinil norcocaína)	BSA (Albúmina de suero bovino)	Testada en ratones. Se conjuga SNC con la proteína BSA, más inmunogénica que KLH. Se obtienen títulos de Ac de 1:100.000 y éstos reconocen tanto la cocaína como sus metabolitos activos.
TA – CD	SNC	rCTB (Derivado de la toxina colérica)	Testada en ratas y humanos en fase I, IIa, IIb y III. Se usa rCTB como proteína transportadora, segura en humanos. Los mejores resultados se obtuvieron con dosis altas repartidas en varias administraciones. Hay gran variabilidad individual, debido a la presencia de IgM frente a la cocaína previo a la vacunación. Infiere en gran medida la predisposición del paciente a abandonar el consumo. En fase III no se obtuvieron resultados concluyentes, aunque estos ensayos han supuesto un gran avance.
dAd5GNC	GNC	dAd5 (Proteína de adenovirus serotipo 5)	Testada en ratones. Se utiliza la proteína dAd5 por ser un potente inmunógeno. Los títulos de Ac fueron de $1.7 \cdot 10^5$ y los niveles de cocaína en cerebro un 41% menores.
dAd5GNE	GNE	dAd5	Testada en ratones. Se utiliza el hapteno GNE por ser más estable y se prevé una mejor respuesta inmunológica. Se obtienen títulos de $1:10^6$ . Las vacunas con adenovirus tienen gran potencial.

### MECANISMO DE ACCIÓN:



Mecanismo de acción de las vacunas anti-cocaína

1. La vacuna se compone del hapteno unido a la proteína transportadora, y de adyuvantes que ayudan a que el sistema inmune responda a la vacuna.
2. La vacuna estimula la respuesta inmune y se activan linfocitos B que producen anticuerpos específicos frente a la droga, en este caso la cocaína.
3. Al consumir esa droga de abuso, los anticuerpos en sangre se unen a ella formando un complejo antígeno-anticuerpo.
4. Este complejo es demasiado grande e impide así que la cocaína atraviese la barrera hematoencefálica, no entra al sistema nervioso central y no es capaz de producir los efectos centrales perjudiciales. La ausencia de esos refuerzos a nivel central hace que disminuya su consumo.



Diferentes haptenos utilizados en el desarrollo de vacunas anti-cocaína: Cocaína, GNC, GND, SNC y GNE

## CONCLUSIONES:

- Existe un problema en cuanto a tratamientos efectivos contra la adicción a cocaína.
- El tratamiento de adicciones a drogas de abuso con inmunoterapia es un campo prometedor.
- El tratamiento con vacunas puede ser una alternativa a la terapia actual.
- Las vacunas estimulan la producción de anticuerpos anti-cocaína. Cuando el paciente consume cocaína, los anticuerpos se unen a ella impidiendo su paso a través de la barrera hematoencefálica.
- El problema principal de estas vacunas es que no son eficaces en todos los pacientes, y además es necesaria la predisposición del paciente a abandonar el consumo.
- Se han conseguido grandes avances en este campo, aunque hace falta seguir investigando para poder aplicarlas en humanos, donde no han sido aún efectivas.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Bagarati, O., Forman, L. J., Howes, A., & Whittle, P. (1992). A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology*, 23(3), 173-179.
2. Del Campo, Miguel, Arancibia, S., Nova, E., Salazar, J., González, A., Méndez, B., & Becker, M. I. (2011). Hemocianina, una herramienta inmunológica de la biomedicina actual. *Revista médica de Chile*, 139(2), 236-246.
3. Gallacher, G. (1994). A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis? *Immunopharmacology*, 27(1), 79-81.
4. Carrera, M. R. A., Ashley, J. A., Parsons, L. H., Wirsching, P., Koob, G. F., & Janda, K. D. (1995). Suppression of psychomotor effects of cocaine by active immunization. *Nature*, 378(6558), 727.
5. Salazar-Juárez, A., Barbosa Méndez, S., Jurado, N., Munguía, A., & Antón, B. (2015). Inmunoprotección activa contra cocaína. *Salud mental*, 38(6), 441-447.
6. Bagarati, O. (1994). Reply to Dr. Gallacher. *Immunopharmacology*, 27(1), 82-83.
7. Gallacher, G. (1994). Reply to Dr. Bagarati's reply. *Immunopharmacology*, 27(1), 84.
8. Carrera, M. R. A., Ashley, J. A., Zhou, B., Wirsching, P., Koob, G. F., & Janda, K. D. (2003). Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(11), 6202-6206.
9. Carrera, M. R. A., Ashley, J. A., Wirsching, P., Koob, G. F., & Janda, K. D. (2003). A second generation vaccine protects against the psychomotor effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(11), 6202-6206.
10. Sakurai, M., Wirsching, P., & Janda, K. D. (1996). Design and synthesis of a cocaine-diamide hapten for vaccine development. *Tetrahedron letters*, 37(11), 5479-5482.
11. Katsukawa, K. M. (2003). Anti-cocaine vaccines: antibody protection against relapse. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(2), 213-218.
12. Fox, B. S., Katsukawa, K. M., Edwards, M. A., Black, K. M., Bollinger, B. K., Botka, A. J., ... & Gefter, M. L. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature medicine*, 2(10), 1129.
13. Salazar-Juárez, A., Barbosa Méndez, S., Jurado, N., Munguía, A., & Antón, B. (2015). Inmunoprotección activa contra cocaína. *Salud mental*, 38(6), 441-447.
14. Katsukawa, K. M., Collins, S. L., Lipman, E. G., Bond, J., Giovannoni, K., & Fox, B. S. (2000). Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology*, 148(3), 251-262.
15. Katsukawa, K. M., Collins, S. L., Bond, J., & Fox, B. S. (2001). Time course of changes in cocaine self-administration behavior in rats during immunization with the cocaine vaccine PC-1020. *Psychopharmacology*, 153(3), 334-340.
16. Kinney, B. M., Kosten, T. R., & Olson, F. M. (2010). Anti-cocaine vaccine development: Expert review of vaccines. *9(9)*, 1109-1114.
17. Kosten, T. R., Rosen, M., Bond, J., Settles, M., Roberts, J. S. C., Shields, J., ... & Fox, B. (2002). Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, 20(7-8), 1196-1204.
18. Martelli, B. A., Mitchell, E., Poling, J., Gosalski, K., & Kosten, T. R. (2005). Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biological psychiatry*, 58(2), 158-165.
19. Heekin, R. D., Shorter, D., & Kosten, T. R. (2017). Current status and future prospects for the development of substance abuse vaccines. *Expert review of vaccines*, 16(11), 1067-1077.
20. Martelli, B. A., Orson, F. M., Poling, J., Mitchell, E., Rossier, R. D., Gardner, T., & Kosten, T. R. (2009). Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Archives of general psychiatry*, 66(10), 1116-1123.
21. Haney, M., Gaudensino, E. W., Jiang, L., Collins, E. D., & Folini, R. W. (2010). Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Biological psychiatry*, 67(1), 59-65.
22. Kosten, T. R., Domingo, C. B., Shorter, D., Orson, F., Green, C., Somoza, E., ... & Tompkins, D. A. (2014). Vaccine for cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug and alcohol dependence*, 140, 42-47.
23. Orson, F. M., Rossier, R. D., Shen, X., Lopez, A. Y., Wu, Y., & Kosten, T. R. (2013). Spontaneous development of IgM anti-cocaine antibodies in rabbit cocaine users: effect on IgG antibody responses to a cocaine-chitosan toxin B conjugate vaccine. *The American journal on addictions*, 22(1), 169-174.
24. Kibbey-Frere, Rodolfo (2016). *Inmunología: Inmunopatología y fundamentos clínico-terapéuticos*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Corpus Libros Médicos y Científicos.
25. Kinney, B. M., Kosten, T. R., & Orson, F. M. (2010). *Active immunotherapy for the treatment of Cocaine Dependence: Drugs of the future*, 35(4), 303.
26. Carfora, A., Cassandro, P., Feola, A., La Sala, F., Petrella, R., & Borriello, R. (2018). Ethical implications in vaccine pharmacotherapy for treatment and prevention of drug of abuse dependence. *Journal of Bioethical Inquiry*, 1-11.
27. Shen, X., & R. Kosten, T. (2013). Immunotherapy for drug abuse. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 12(8), 876-879.
28. Maslin-Chorro, I., Balboa, J., Marreros-Sant, L., & Noguea, S. (2011). *Toxicología clínica*. Madrid, España: Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A.
29. Lizaola, J., Moro, M. A., & Lorenzo, P. (2002). *Cocaina: aspectos farmacológicos*. Adicciones, 14(1), 57-64.
30. Fiszbein, J., Arriño, J., & Medavilla, A. (2014). *Farmacología humana (6a edición)*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Masson.
31. Fowler, J. S., Volkow, N. D., Kassad, C. A., & Chang, L. (2007). *Imaging the addicted human brain: Science & practice perspectives*, 3(2), 4.
32. Preti, A. (2007). *New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse*. *Addiction*, 102(12), 133-151.
33. Montoya, I. D. (2008). *Inmunoterapias para las adicciones a las drogas*. Adicciones, 20(2).
34. Torres, M. (2018). *Vacunas against addictive drugs push forward despite past failures*. *Chemical & Engineering News*, 96(8), 18-21.
35. Salazar-Juárez, A., Barbosa Méndez, S., Jurado, N., & Antón, B. (2016). *Los ensayos involucrados en el metabolismo de la cocaína: Una nueva aproximación farmacológica para el tratamiento de la adicción por sobredosis de cocaína*. *Salud mental*, 39(6), 311-320.
36. Hicks, M. J., De Bruijn, P., Rosenburg, J. B., Davidson, J. S., Moreno, A. J., Janda, K. D., ... & Worsgall, S. (2011). Cocaine analog coupled to disrupted adenovirus: a vaccine strategy to evoke high-titer immunity against addictive drugs. *Molecular Therapy*, 19(3), 612-621.
37. Koob, G. J., Hicks, M., Wee, S., & Roseberry, J. P. De, B., M. Kaminsky, S., ... & G Crystal, R. (2011). Anti-cocaine vaccine based on coupling a cocaine analog to a disrupted adenovirus. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 10(8), 899-904.