

¿Cuánto falta para la vacuna antinicotina?

J.I. de Granda Orive

Servicio de Neumología. Hospital General Básico de la Defensa de Valencia. Valencia. España.

La noción de que podría utilizarse un enfoque inmunoterapéutico para el tratamiento de las adicciones se evaluó por primera vez hace 25 años^{1,2}. Estos estudios observaron que anticuerpos específicos contra la heroína, bien inducidos tras vacunación, bien administrados pasivamente, podían alterar la conducta de autoadministración en monos. Es recientemente cuando se está observando un esfuerzo en la investigación y el desarrollo de vacunas en humanos para el tratamiento de la adicción a la nicotina, que en la actualidad se encuentra en fase de ensayo clínico³.

La nicotina es el componente adictivo del cigarrillo. Una vez inhalado el humo, el efecto placentero se produce en segundos por su rápida absorción y llegada al cerebro⁴. Por lo tanto, reducir o enlentecer la distribución de la nicotina al cerebro podría ser útil como estrategia de tratamiento.

Desde los modelos animales de la vacuna a los humanos

Los anticuerpos drogoespecíficos constituyen un arma potencial para alterar la acción de la droga al ligarse a ella extracelularmente, con lo que disminuyen su concentración y distribución a los tejidos. Igualmente los anticuerpos podrían actuar como reservorio, a saber: una vez introducida la droga en el organismo, se ligarían a ella y evitarían sus efectos. La utilización de inmunoterapia para alterar los efectos del comportamiento inducidos por drogas se estudió por primera vez en monos entrenados para autoadministrarse heroína. Tanto la inmunización activa (producción de anticuerpos) como la pasiva (infusión pasiva de antisuero heroínoespecífico) reducían la autoadministración de heroína^{1,2}. Más recientemente, se ha observado que la inmunización de ratas frente a la cocaína reduce la activación locomotora inducida por la droga⁵ e incluso su administración⁶.

La nicotina presenta una relación droga-anticuerpo favorable. Se ha descrito cómo los inmunógenos pueden provocar la aparición de anticuerpos nicotínicos

en animales⁷. Se ha podido comprobar que una única fracción clínicamente relevante de nicotina (0,03 mg/kg, equivalente a fumarse 2 cigarrillos) se liga al anticuerpo en el suero⁸. La distribución de la nicotina en el cerebro de ratas, por lo tanto, se reduce un 38%⁹. Tanto la inmunización activa como la pasiva modifican los efectos farmacocinéticos y farmacológicos de la nicotina, reducen la distribución en el cerebro, atenúan la respuesta del aparato cardiovascular y del locomotor a la nicotina¹⁰, incluso en infusión continua⁹. Se ha comprobado que las ratas inmunizadas no se autoadministran nicotina¹¹, y esta inmunización suprime la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*¹². Incluso ambos tipos de inmunización mitigan el síndrome de abstinencia en ratas dependientes¹³.

Recientemente 2 vacunas antinicotina han entrado en la fase I de desarrollo clínico: la TA-NIC, desarrollada por Xenova Research Ltd. (Cambridge, Reino Unido)¹⁴, y la NicVaxTM, desarrollada por Nabi Biopharmaceuticals (Rockville, MD, EE.UU.). La primera se ha utilizado en un ensayo clínico con 60 voluntarios sanos (50 fumadores y 10 controles) en el que se compararon 2 dosis y 4 dosificaciones diferentes. Los primeros datos se presentaron en las reuniones anuales del College on Problems of Drug Dependence (Quebec City, Canadá, 2002)¹⁵ y de la Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) celebrada en Padua, Italia, el año 2003¹⁶, con la conclusión de que la vacuna TA-NIC es inmunogénica y segura. La vacuna NicVaxTM, que se presentó en la reunión europea de la SRNT celebrada en Santander el año 2002¹⁷ y también en la reunión anual de la SRNT de 2003 (Padua, Italia)¹⁸, se ha utilizado en un ensayo de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 20 sujetos sanos y en el que se encontró que la vacuna es segura, bien tolerada y produce una cantidad suficiente de anticuerpos antinicotina específicos. En ambos casos, el paso siguiente será conocer si dichos anticuerpos son capaces de ayudar a dejar de fumar a los adictos¹⁹.

Mecanismos de acción

La vacuna contra la nicotina produce la formación de anticuerpos específicos que ligan, con gran afinidad, la nicotina en el plasma y líquidos extracelulares, de modo que impiden su acceso al cerebro, sin efectos

Correspondencia: Dr. J.I. de Granda Orive.
Cavanilles, 43, 7.º E. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: igo01m@saludalia.com

Recibido: 30-3-2004; aceptado para su publicación: 20-4-2004.

secundarios. Las moléculas así formadas son demasiado grandes para atravesar la barrera cefalorraquídea, pero también –y no se conoce del todo el mecanismo– reducen la velocidad de acceso de la nicotina al cerebro. En respuesta, en parte, a lo anterior, en un reciente trabajo de Satoskar et al²⁰ se estudió, mediante la comparación entre un grupo que recibió nicotina inyectada a dosis pautadas y otro en el que se aportaba en perfusión continua, el posible mecanismo por el cual la vacuna afectaba a la distribución de la nicotina en el cerebro y en otros órganos de la economía. Entre los resultados de este trabajo destaca que los efectos de la vacuna varían notablemente dependiendo de los tejidos. La distribución al cerebro de la nicotina se reduce en todo momento, así como a otros tejidos, aunque menos, pero se incrementa en la grasa corporal y en los pulmones. Esto indicaría que la vacuna actúa tanto ligando como secuestrando la nicotina presente en el suero y redirigiéndola a otros tejidos. Por otro lado, se observó que la formación de anticuerpos es mayor de la esperada, con lo que aumenta su capacidad de unión a la nicotina en 2 o 3 veces.

Es conocido que la vacuna reduce la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*¹², lo cual es clave en el desarrollo de la dependencia. Por otro lado, mediante la inmunización pasiva a ratas se ha observado que se reduce el efecto excitador de la nicotina sobre el aparato locomotor¹⁰. Es evidente que la vacunación suavizaría los efectos de la nicotina²¹ al disminuir la habilidad de las ratas para distinguir entre una dosis de nicotina y una de suero salino y reducir los síntomas del síndrome de abstinencia^{13,20,21}. Lo anterior apunta a que la vacuna tendría cierto valor para la prevención de las recaídas, al evitar el refuerzo positivo en el cerebro de la nicotina y el inicio del síndrome de abstinencia¹¹. En el trabajo de Cerny et al²², donde se evalúa el efecto de una vacuna antinicotina administrada a ratas tanto por vía intranasal como subcutánea, se concluye, por un lado, que la vacuna rompería el círculo vicioso de la gratificación producida por la nicotina en el cerebro y, por otro, que la protección inducida por la vía intranasal es al menos igual de eficaz que por la vía subcutánea. Los anticuerpos inducidos por vía nasal ligan algo menos de nicotina en el suero que los inducidos por vía subcutánea, pero las inmunoglobulinas A producidas por vía nasal en la saliva y el tracto respiratorio compensarían este déficit, por lo que se deduce que, combinando ambas vías, aumentaría aún más la protección. Además, los autores encuentran que la formación de anticuerpos es similar tanto si se utiliza una dosis única de nicotina como si ésta se administra continuamente (como ocurriría en un fumador). Asimismo señalan que sería necesario en humanos un recuerdo vacunal al menos a los 2 años de la primera dosis. Como indican Sanderson et al²³, la vacuna es capaz de generar anticuerpos que atenúan los efectos conductuales de la nicotina en el cerebro, aun en presencia de dosis altas de aquélla. Carrera et al²⁴, que utilizaron en ratas un modelo de actividad locomotora para valorar los efectos de la vacuna en la esfera psicoactiva, encuentran que tanto en las ratas vacunadas

como en las inmunizadas pasivamente se suprimen significativamente los efectos psicoactivos de la nicotina en el cerebro, en comparación con los controles. Otro mecanismo de acción de la vacuna es que entorpece la eliminación de la nicotina al hacerla menos disponible al metabolismo hepático^{7,25}, lo que podría ser útil antes de la abstinencia total. De todas maneras, los esfuerzos realizados desde el campo de la investigación para obtener vacunas más eficaces son constantes²⁶.

Utilidad de la vacuna antinicotina

Desde un punto de vista práctico la vacuna podría ser útil en la prevención de las recaídas^{3,27,28}, en la preparación para ayudar a dejar de fumar –al reducir la frecuencia de consumo y eliminar la recompensa en el cerebro^{3,9,22-24,29}– y en la prevención del consumo, evitando que los adolescentes se inicien en él^{3,29}. Además, podría evitar el daño del tabaco sobre el feto en las mujeres embarazadas, ya que el conjunto nicotina-anticuerpo no atravesaría la barrera fetoplacentaria. En este sentido, recientemente se ha publicado un trabajo que concluye que la vacuna es útil tanto si se utiliza antes del embarazo como si se inmuniza pasivamente durante la gestación³⁰.

Respondiendo preguntas

La investigación actual, como hemos visto, consigue contestar poco a poco las preguntas que se van planteando sobre la utilización de la vacuna antinicotina. Hemos visto su posible utilidad en humanos, en quienes es segura, se tolera bien y consigue una rápida elevación de los anticuerpos –los ensayos se encuentran en fase I–, y se conoce ahora que la vacuna actúa tanto ligando como secuestrando la nicotina presente en el suero y redirigiéndola a otros tejidos con una formación de anticuerpos mayor de la esperada, con lo que aumentaría su capacidad de unión a la nicotina. Se ha observado que la protección inducida por la vía intranasal es al menos igual de eficaz que por la vía subcutánea y que la protección aumenta con la combinación de ambas. La formación de anticuerpos es similar tanto si se utilizan dosis pautadas de nicotina como si ésta se administra continuamente, y se ha planteado que en humanos sería necesario un recuerdo vacunal cada 2 años. Por todo lo anterior, podemos responder a la pregunta del título de este editorial diciendo que la vacuna antinicotina podría estar disponible en humanos en el año 2006.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Shuster CR. Changes in heroin self administration by rhesus monkey after morphine immunization. *Nature*. 1974;252:708-10.
2. Killian A, Bonese K, Rothberg RM, Wainer BH, Schuster CR.

- Effects of passive immunization against morphine on heroin administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 1978;9:347-52.
3. Granda Orive JI, Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA, Gutiérrez Jiménez T, Martínez Albiach JM. La vacuna antinicotina. *Otoneumoalergia Práctica.* 2003;12:20-4.
 4. Granda Orive JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström K, editores. *Tratado de tabaquismo.* Grupo Aula Médica. En prensa. 2004.
 5. Carrera MRA, Ashley JA, Parsons LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature.* 1995;378:727-30.
 6. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Böllinger BK, Botka AJ, et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine.* 1996;2:1129-32.
 7. Keyler DA, Hieda Y, Peter JS, Pentel PR. Altered disposition of repeated nicotine doses in rats immunized against nicotine. *Nicotine Tob Res.* 1999;1:241-9.
 8. Hieda Y, Keyler DE, Vandervoort JT, Kane JK, Ross CA, Raphael DE, et al. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Experimental Ther.* 1997;283:1076-81.
 9. Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S, Fattom A, Pentel PR. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22:809-19.
 10. Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, Hieda Y, Keyler DE, Lake JR, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behv.* 2000;65:191-8.
 11. Lindblom N, De Villiers SHL, Kalayanov G, Gordon S, Johansson AM, Svensson TH. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Respiration.* 2002;69:254-60.
 12. De Villiers SHL, Lindhom N, Kalayanov G, Gordon S, Malmerfelt A, Johansson AM, et al. Active immunization against nicotine-induced dopamine release in the rats nucleus accumbens shell. *Respiration.* 2002;69:247-53.
 13. Malin DH, Lake JR, Lin A, Saldana M, Balch L, Irvin ML, et al. Passive immunization against nicotine prevents nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;68:87-92.
 14. TA-NIC nicotine vaccine. Disponible en: www.xenova.co.uk/dc_ta_nic.html
 15. Clair Roberts JS, Dobson J, Wood D, Settles M. Safety and immunogenicity of nicotine conjugate vaccine. *Proceedings of Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence CPDD;* 2002, June; Québec City.
 16. Clair Roberts JS, Akers CVR, Vanhinsbergh L, McKenna KA, Wood DM, Jack L, et al. Longitudinal safety and immunogenicity data of TA-NIC, a novel nicotine vaccine. *Proceedings of Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT);* 2003, November; Padua.
 17. Lindmayer K, Horwith G, Fattom A, Naso R, Fuller S, Muenz L, et al. Results of a phase I, double blinded, controlled safety and immunogenicity trial of NICVAX™, a conjugated nicotine vaccine. *Proceedings of IV European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT);* 2002, October; Santander.
 18. Lindmayer K, Horwith G, Fattom A, Naso R, Fuller S, Muenz L, et al. Results of a phase I, double blinded, controlled safety and immunogenicity trial of NICVAX™, a conjugated nicotine vaccine. *Proceedings of IV European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT);* 2003, November; Padua.
 19. Bunce CJ, Loudon PT, Akers C, Dobson J, Wood DM. Development of vaccines to help treat drug dependence. *Curr Opin Mol Ther.* 2003;5:58-63.
 20. Satoskar SD, Keyler DE, Le Sage MG, Raphael DE, Ross C, Pentel PR. Tissue dependent effects of immunization with a nicotine conjugate vaccine on the distribution of nicotine in rats. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:957-70.
 21. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration.* 2002;69:193-7.
 22. Cerny EH, Lévy R, Mael J, Mpandi M, Mutter M, Henzelin-Nkubana C, et al. Preclinical development of a vaccine against smoking. *Onkologie.* 2002;25:406-11.
 23. Sanderson SD, Cheruku SR, Padmanilayam MP, Vennerstrom JL, Thiele GM, Palmatier MI, et al. Immunization to nicotine with a peptide-based vaccine composed of a conformationally biased agonist of C5a as a molecular adjuvant. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:137-46.
 24. Carrera MRA, Ashley JA, Hoffman TZ, Isomura S, Wirsching P, Koob GF, et al. Investigation using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine. *Bioorg Med Chem.* 2004;12:563-70.
 25. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF. Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:35-43.
 26. Meijler MM, Matsushita M, Altobelli LJ, Wirsching P, Janda KD. A new strategy for improved nicotine vaccines using conformationally constrained haptens. *J Am Chem Soc.* 2003;125:7164-5.
 27. *Respiratory Reviews.com.* New approaches to smoking cessation show promise. Disponible en: http://www.respiratoryreviews.com/mar01/rr_cessation.html
 28. Hall W. The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *Lancet.* 2002;360:1089-91.
 29. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: how effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs.* 2001;15:505-14.
 30. Keyler DE, Shoeman D, Lessge MG, Calvin AD, Pentel PR. Maternal vaccination against nicotine reduces nicotine distribution to fetal brain in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;305:587-92.