
Inmunoterapias para las adicciones a las drogas

Immunotherapies for Drug Addictions

IVÁN D. MONTOYA

Clinical Director, Pharmacotherapies and Medical Consequences Grants
National Institute on Drug Abuse
Bethesda, Maryland. U.S.A.

Enviar correspondencia a:
Iván D. Montoya. Correo e.: imontoya@mail.nih.gov

RESUMEN

Las inmunoterapias en forma de vacunas (inmunización activa) o anticuerpos monoclonales (inmunización pasiva) son propuestas seguras y prometedoras para el tratamiento de ciertos trastornos relacionados con el consumo de sustancias. El mecanismo de acción de la terapia del anticuerpo se realiza por medio de la prevención de la rápida entrada de drogas de abuso en el sistema nervioso central. En teoría, las inmunoterapias pueden tener varias aplicaciones clínicas. Los anticuerpos monoclonales sirven para tratar las sobredosis de drogas y para prevenir los efectos neurotóxicos de las drogas al bloquear el acceso de las drogas al cerebro. Las vacunas ayudan a prevenir el desarrollo de la adicción, a iniciar la abstinencia de drogas en los adictos o a evitar la recaída en el consumo de drogas al reducir los efectos farmacológicos y las propiedades gratificantes de las drogas de abuso en el cerebro. Se ha investigado la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales en la cocaína, la metanfetamina, la nicotina y la pencyclidina (PCP). Igualmente, se ha estudiado la inmunización activa con vacunas en la cocaína, la heroína, la metanfetamina y la nicotina. Estas inmunoterapias son prometedoras herramientas terapéuticas y se encuentran en diferentes niveles de desarrollo, a la espera de que las agencias reguladoras las aprueben para el tratamiento de trastornos por consumo de sustancias. El objetivo de este artículo es revisar las propuestas de inmunoterapia existentes, poniendo especial énfasis en los riesgos y beneficios que tienen para el tratamiento de estos trastornos.

Palabras clave: *inmunoterapia, vacuna, drogas de abuso, tratamiento, cocaína, nicotina*

ABSTRACT

Immunotherapies in the form of vaccines (active immunization) or monoclonal antibodies (passive immunization) appear safe and a promising treatment approaches for some substance-related disorders. The mechanism of action of the antibody therapy is by preventing the rapid entry of drugs of abuse into the central nervous system. In theory, immunotherapies could have several clinical applications. Monoclonal antibodies may be useful to treat drug overdoses and prevent the neurotoxic effects of drugs by blocking the access of drugs to the brain. Vaccines may help to prevent the development of addiction, initiate drug abstinence in those already addicted to drugs, or prevent drug use relapse by reducing the pharmacological effects and rewarding properties of the drugs of abuse on the brain. Passive immunization with monoclonal antibodies has been investigated for cocaine, methamphetamine, nicotine, and phencyclidine (PCP). Active immunization with vaccines has been studied for cocaine, heroin, methamphetamine, and nicotine. These immunotherapies seem promising therapeutic tools and are at different stages in their development before they can be approved by regulatory agencies for the treatment of substance-related disorders. The purpose of this article is to review the current immunotherapy approaches with emphasis on the risks and benefits for the treatment of these disorders.

Key words: *immunotherapy, vaccine, drug abuse, treatment, cocaine, nicotine*

La adicción a las drogas es una enfermedad crónica y con recaídas que representa una pesada carga para el individuo y la sociedad. Provoca graves consecuencias médicas y psicosociales. Gran número de investigaciones se han dedicado a evaluar la seguridad y eficacia médica de los tratamientos conductuales y/o farmacológicos de la adicción a

Drug addiction is a chronic and relapsing medical condition that represents a high burden to the individual and society. It produces extensive medical and psychosocial consequences. A considerable amount of research has been devoted to evaluate the medical safety and efficacy of behavioral and/or pharmacological treatments for

las drogas. Las intervenciones conductuales, como los procedimientos de regulación de contingencias y los enfoques conductuales cognitivos, han demostrado su eficacia en el tratamiento de las adicciones. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos ha aprobado medicamentos como la metadona, la buprenorfina y la naltrexona, así como las terapias de sustitución de la nicotina con bupropion y vareniclina para el tratamiento de la adicción a los opiáceos y a la nicotina, respectivamente. La administración simultánea de terapias conductuales y farmacológicas ofrece los tratamientos más efectivos hasta la fecha. Sin embargo, las tasas de éxito de los tratamientos actuales de las adicciones a las drogas distan mucho de ser óptimas¹.

Según la Encuesta Nacional sobre Salud y Consumo de Drogas sólo el 10% de los que reciben tratamiento por trastornos derivados del consumo de sustancias se consideran recuperados. En el caso de los trastornos por consumo de drogas ilegales el porcentaje es inferior, con tasas de éxito del 8% o menos, dependiendo del tipo de droga. Entre los fumadores de cigarrillos, se calcula que el 75% de ellos expresan el deseo de dejarlo, pero sólo el 5% consiguen dejarlo durante un período de tres a doce meses². Los cálculos más optimistas indican que el 20% de los pacientes que inician el tratamiento se abstienen de consumir drogas después del mismo. Por desgracia, la FDA no ha aprobado medicamentos para el tratamiento de la adicción a la cocaína, la metanfetamina, la fenciclidina o la marihuana. Se han probado múltiples medicamentos para el tratamiento de estos trastornos, pero no existe ninguna farmacoterapia prometedora para tratarlos³.

Teniendo en cuenta los bajos índices de éxito del tratamiento con medicamentos aprobados por la FDA para determinados trastornos por consumo de sustancias, la falta de medicamentos efectivos para otros trastornos, la elevada prevalencia y la morbimortalidad asociada, el descubrimiento de nuevos medicamentos seguros y efectivos en el tratamiento de las adicciones a las drogas es una prioridad sanitaria. Los recientes avances científicos proporcionan abundante información para entender los mecanismos cerebrales de la adicción a las drogas y dan lugar al desarrollo de una farmacoterapia de orientación más neurofisiológica en el tratamiento de estos trastornos⁴. Es bien sabido que las drogas de abuso afectan al cerebro y provocan una serie de efectos farmacológicos, como cambios en el sistema de la dopamina que explican el fenómeno de la adicción. Simultáneamente, se han producido grandes avances en inmunología humana que permiten el descubrimiento y desarrollo de inmunoterapias para el tratamiento de las adicciones a las drogas. Se incluye en este apartado el descubrimiento de nuevos anticuerpos monoclonales y de vacunas contra las drogas de abuso⁵.

drug addiction. Behavioral interventions, such as contingency management procedures and cognitive behavioral approaches have shown to be effective for the treatment of addictions. Medications such as methadone, buprenorphine and naltrexone as well as nicotine replacement therapies, bupropion, and varenicline have been approved by the Food and Drug Administration of the United States for the treatment of opioid and nicotine addiction, respectively. Concurrent administration of behavioral and pharmacological therapies may offer the most effective treatment approaches to date. However, the success rates of the current treatments for drug addiction are far from optimal¹.

According to the National Survey of Drug Use and Health, only 10 percent of those treated for any substance use disorder are considered recovered. For illicit drug use disorders, the percent is even lower, with success rates of 8% or less depending on the drug of choice. Among cigarette smokers, it is estimated that 75% of those who smoke express a desire to quit, but only 5% are able to quit for three to twelve months². The most optimistic estimates suggest that 20% of patients who start treatment remain drug abstinent after treatment. Unfortunately, there are no medications approved by the FDA for the treatment of cocaine, methamphetamine, phencyclidine, or marijuana addiction. Multiple medications have been tested for the treatment of these disorders but no pharmacotherapy has emerged as promising to treat any of those disorders³.

Given the low treatment success rates of medications approved by the FDA for some substance related disorders, the lack of effective medications for other disorders, and the high prevalence and morbidity/mortality associated, new medications that are safe and effective for drug addiction are a public health priority. Recent scientific advances have provided a wealth of information to understand the brain mechanisms of drug addiction, which are allowing a more neurophysiologically targeted pharmacotherapy approaches for these disorders⁴. It is known that drugs of abuse reach the brain and induce a series of pharmacological effects, including changes in the dopamine system, that seem to explain the addiction phenomena. Concomitantly, there has been enormous progress in human immunology, which is allowing the discovery and development of immunotherapies for drug addiction. This includes the discovery of new monoclonal antibodies and vaccines against drugs of abuse⁵.

La idea de la vacunación contra las drogas de abuso fue descrita por primera vez en 1974 en un estudio realizado con monos que recibieron inmunización contra la morfina y mostraron una autoadministración reducida de heroína⁶. Las razones para estudiar las inmunoterapias en el tratamiento de las adicciones a las drogas se basan en la noción de que el complejo inmunológico del antígeno (estupefaciente) y el anticuerpo forman una molécula de gran tamaño que no puede atravesar la barrera de la sangre del cerebro; por tanto, la droga no puede llegar hasta el cerebro⁷. Este enfoque terapéutico se clasifica dentro de los antagonismos farmacocinéticos. Dado que tanto los anticuerpos monoclonales y las vacunas como el complejo inmunológico no llegan al cerebro, no tienen efectos psicoactivos⁸. Por tanto, no habrá ningún efecto euforizante relacionado con la droga, los efectos de refuerzo se extinguen y se puede detener el ciclo adictivo.

Para producir efecto, las vacunas y los anticuerpos monoclonales deben tener una inmunogenicidad aceptable, especificidad para las drogas de abuso y un nivel óptimo de aclaramiento *in vivo*. En general, los anticuerpos monoclonales van directamente al estupefaciente y producen un efecto casi inmediato, pero suelen tener una media de vida corta. Y por eso se están investigando en el tratamiento inmediato de la sobredosis, ya que eliminan rápidamente la droga del flujo sanguíneo. Por el contrario, las vacunas dependen del sistema inmune del individuo para producir anticuerpos. Tardan más en producir el efecto deseado, pero tienen la ventaja de bloquear la entrada de las drogas en el cerebro durante más tiempo que los anticuerpos monoclonales. Además, hay que administrar vacunas de recuerdo para mantener el nivel de título deseado. Por ello, los tratamientos con vacunas están indicados en el tratamiento de la adicción y en la prevención de las recaídas^{9, 10}.

La investigación de las inmunoterapias para los trastornos provocados por las drogas se ha extendido mucho en los últimos años, y se han probado varios anticuerpos monoclonales y vacunas para el tratamiento de la adicción a las drogas. En la literatura científica hay estudios de anticuerpos monoclonales probados contra el consumo de opiáceos, fenciclidina y metanfetamina, y vacunas contra la adicción a la nicotina y la cocaína. Algunos se han comprobado a nivel preclínico y otros ya se han comprobado en ensayos clínicos de doble ciego fase II. Los anticuerpos contra la metanfetamina, la morfina y la fenciclidina están en la fase preclínica de desarrollo. Las vacunas contra la nicotina y la cocaína se han probado en ensayos clínicos con resultados esperanzadores^{11, 12}.

La inmunoterapia que ha alcanzado una fase más avanzada de evaluación es la de las vacunas contra la nicotina. En la actualidad hay tres variantes de vacunas contra la nicotina en desarrollo y, aunque son farmaco-

The idea of vaccination against drugs of abuse was first described in 1974 in a study conducted in monkeys that received morphine immunization and showed reduced heroin self-administration⁶. The rationale for studying immunotherapies for drug addiction is based on the notion that the immunological complex of antigen (drug of abuse) and antibody is a large size molecule that cannot cross the blood brain barrier; therefore the drug cannot reach the brain⁷. This therapeutic approach is classified as a pharmacokinetic antagonism. Given that both monoclonal antibodies and vaccines as well as the immunological complex are not expected to reach the brain, they should not have psychoactive effects⁸. Therefore, there will not be any drug related euphoric effects, the reinforcing effects will be extinguished, and the cycle of addiction may be stopped.

In order to exert their effects, vaccines or monoclonal antibodies must have acceptable immunogenicity, specificity for the drug of abuse, and an optimal rate of clearance *in vivo*. In general, monoclonal antibodies bind directly to the drug of abuse and produce an almost immediate effect but may have a short half-life. Therefore, they are investigated for the immediate treatment of overdose because they can rapidly clear drug from the bloodstream. In contrast, vaccines rely on the immune system of the individual to produce antibodies. They take longer time to produce their expected effect but have the advantage of conferring longer blockade of drugs entering the brain than monoclonal antibodies. They also require the administration of boosters to maintain the desirable titer levels. Therefore, treatments with vaccines may be indicated for the treatment of addiction and prevention of relapse^{9, 10}.

Research on immunotherapies for drug-related disorders has greatly expanded in the last years and several monoclonal antibodies and vaccines have been tested for the treatment of drug addiction. There are reports in the scientific literature of monoclonal antibodies tested for opioids, phencyclidine, and methamphetamine use and vaccines for nicotine and cocaine addiction. Some of them have been evaluated at the preclinical level and others are already tested in double-blind Phase II clinical trials. Antibodies against methamphetamine, morphine, and phencyclidine in the preclinical phase of development. Vaccine against nicotine and cocaine have been evaluated in clinical trials and have shown promising results^{11, 12}.

The immunotherapy that has achieved most advanced phase of evaluation is the nicotine vaccines. Currently, there are three forms of nicotine vaccines under development and, although they

lógicamente distintas, su mecanismo para prevenir la adicción es el mismo. Celtic Pharma produce la vacuna TA-NIC, que utiliza la subunidad de la toxina B del cólera como proteína portadora. Cytos Biotechnology y Novartis están desarrollando la vacuna NIC002, que utiliza una novedosa plataforma de presentación de antígeno basada en partículas virales (VLPs) como proteína portadora. Nabi Biopharmaceuticals desarrolla la vacuna NicVax, que utiliza como proteína portadora una exoproteína A recombinante *Pseudomonas aeruginosa*, una exotoxina que se ha convertido en no tóxica por eliminación de aminoácidos. Bloquean la entrada de nicotina en el cerebro e impiden la unión de la nicotina con los receptores acetilcolino-nicotínicos (nAChRs) en el cerebro, así como la liberación de dopamina en el sistema de recompensa mesolímbico y de las vías no mediadas por la dopamina, como el glutamato y el GABA (ácido gamma-aminobutírico), y los receptores cannabinoides.

NicVax ofrece los resultados más recientes de un ensayo clínico de evaluación de la vacuna contra la nicotina¹³. Muestran que, en un estudio de doble ciego, controlado por placebo y de búsqueda de dosis, NicVax fue bien tolerado y efectivo, ayudando a los fumadores a dejar el tabaco en las visitas de seguimiento del período comprendido entre 6,9 a 12 meses. Está en proyecto el diseño y puesta en práctica de un ensayo clínico de doble ciego fase III. Cabe esperar que las vacunas para el tratamiento de la adicción a la nicotina estén en el mercado en un futuro próximo^{9, 14, 15}.

En resumen, las inmunoterapias son una forma innovadora y prometedora de tratar la adicción a las drogas, aunque no se pueden considerar la panacea. Hasta el momento, se están desarrollando los anticuerpos monoclonales y las vacunas, que presentan una buena especificidad contra el consumo de drogas; y las probadas en humanos han sido bien toleradas. Entre las posibles aplicaciones clínicas de las inmunoterapias están el tratamiento de la sobredosis de drogas aguda o crónica, la prevención del efecto de refuerzo de las drogas y el tratamiento de la adicción a las mismas; además, son herramientas preventivas para frenar el desarrollo de la adicción en personas que aún no la han experimentado o que están comenzando a experimentar el consumo de drogas adictivas. Es evidente que la administración de cualquier inmunoterapia en los casos de adicción a las drogas tendrá que combinarse siempre con intervenciones psicosociales de apoyo.

are pharmacologically different, their mechanism to prevent addiction is similar. The TA-NIC vaccine is produced by Celtic Pharma and uses the cholera toxin-B subunit as a carrier protein. The NIC002 was being developed by Cytos Biotechnology and now by Novartis and uses a novel antigen-presentation platform based on virus-like particles (VLPs) as the carrier protein. The NicVax is being developed by Nabi Biopharmaceuticals uses as the carrier protein a recombinant *Pseudomonas aeruginosa* exoprotein A, which is an exotoxin that has been made non-toxic by an amino acid deletion. They block the access of nicotine to the brain and therefore prevent the binding of nicotine to nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in the brain, as well as the dopamine release in the mesolimbic reward system and non-dopamine-mediated pathways, such as glutamate- and GABA, and cannabinoid receptors.

The latest results from a clinical trial evaluating a nicotine vaccine are reported for NicVax¹³. They show that, in a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, NicVax was well tolerated and effective in helping smokers to quit at the 6, 9, and 12 month follow-up visits. Plans are underway to design and implement a double-blind phase III clinical trial. Hopefully, vaccines for the treatment of nicotine addiction will be in the market in the near future^{9, 14, 15}.

In summary, immunotherapies are an innovative and exciting approach to treat drug addiction, although they cannot be considered the panacea. So far, monoclonal antibodies and vaccines are being developed and they have shown good specificity against the drug of abuse, and those evaluated in humans have been well tolerated. Some of the potential clinical applications of immunotherapies include the treatment of acute or chronic drug overdose, prevent the reinforcing effect of drugs and treat their addiction, and eventually as preventive tools to stop the development of addiction in people who have not experimented or are beginning to experiment with addictive drugs. It is clear that the administration of any immunotherapy for a drug of addiction will always have to be in conjunction with supportive psychosocial interventions.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Vocci F, Ling W. Medications development: successes and challenges. *Pharmacol.Ther.* 2005; 108: 94-108.
2. Reducing tobacco use: a report of the Surgeon General—executive summary. *Nicotine.Tob. Res.* 2000; 2: 379-395.
3. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284: 1689-1695.
4. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1575-1579.
5. Kosten T, Owens SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol.Ther.* 2005; 108: 76-85.
6. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature* 1974; 252: 708-710.
7. Bradbury MW, Lightman SL. The blood-brain interface. *Eye* 1990; 4 (Pt 2): 249-254.
8. Owens SM. Antibodies as pharmacokinetic and metabolic modifiers of neurotoxicity. *NIDA Res.Monogr* 1997; 173: 259-272.
9. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de Vos A, Horwith G, Pentel PR. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2005; 78: 456-467.
10. Kosten TR. Future of anti-addiction vaccines. *Stud. Health Technol.Inform.* 2005; 118:177-185.
11. Elkashef A, Biswas J, Acri JB, Vocci F. Biotechnology and the treatment of addictive disorders: new opportunities. *BioDrugs.* 2007; 21:259-267.
12. Orson FM, Kinsey BM, Singh RA, Wu Y, Gardner T, Kosten TR. The future of vaccines in the management of addictive disorders. *Curr.Psychiatry Rep.* 2007; 9: 381-387.
13. Nabi Biopharmaceuticals. Website: www.nabi.com . Consulted on February 26, 2008.
14. LeSage MG, Keyler DE, Hieda Y, Collins G, Burroughs D, Le C, Pentel PR. Effects of a nicotine conjugate vaccine on the acquisition and maintenance of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184:409-416.
15. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration* 2002; 69:193-197.

