

Estrategias terapéuticas inmunológicas contra el tabaco: una revisión

A.R. Murias, E. Weruaga, J.R. Alonso

Laboratorio de Plasticidad Neuronal y Neuroreparación. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es uno de los mayores problemas de salud pública mundial en la sociedad actual, ya que es la principal causa de mortalidad prematura y evitable¹⁻³. Según *Action on Smoking and Health*¹⁰¹, el tabaquismo está implicado en el 80% de las muertes por enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y el 17% de las muertes por arteriosclerosis coronaria. Además, el hábito de fumar está relacionado con el 90% de los casos de cáncer de pulmón, boca y tráquea, y puede estar involucrado en el desarrollo de cáncer de colon, estómago, hígado y páncreas, entre otros¹⁰¹. El daño del tabaco es, por tanto, claramente sistémico. Se estima que en la actualidad hay 1.100 millones de fumadores en el mundo, de los cuales 500 millones morirán prematuramente si no consiguen eliminar el hábito tabáquico. En Estados Unidos y Europa, el 70% de los fumadores han considerado dejar el tabaco al menos una vez, y el 35% lo ha intentado al menos una vez en el último año, pero sólo un 6% consigue dejar de fumar definitivamente⁴. Debido a esto, el desarrollo de terapias efectivas que ayuden a la deshabituación del tabaco y al mantenimiento de la abstinencia es prioritario en términos de salud pública. Aunque existen muchas otras sustancias en el humo del tabaco cuyo papel es sólo parcialmente conocido, está ampliamente aceptado que la nicotina es la principal molécula activa que produce y mantiene la adicción al ta-

bacó⁵. Por ello, la mayoría de las investigaciones están dirigidas al desarrollo de terapias que prevengan la autoadministración de nicotina y ayuden a la reducción del síndrome de abstinencia producido por la interrupción de su consumo.

En la actualidad, la principal terapia disponible contra el tabaquismo es la sustitución del tabaco por dosis controladas de nicotina en concentraciones decrecientes administradas por medio de parches transdérmicos, chicles o inhaladores. Aunque esta estrategia ha demostrado producir beneficios en la deshabituación tabáquica^{6,7}, la administración continua de la principal sustancia adictiva del tabaco no parece el mejor camino para la eliminación del hábito adictivo. Por otro lado, aunque se han descrito algunos efectos beneficiosos de la nicotina en el organismo⁸⁻¹², son claramente superados por los negativos, presentes en distintos sistemas, como el cardiovascular, digestivo o locomotor, entre otros¹³⁻¹⁵. Por ello, no parece aconsejable como estrategia definitiva la administración continua de una sustancia dañina para el organismo.

La otra gran estrategia terapéutica para la adicción al tabaco es el uso de antagonistas o agonistas parciales de neurotransmisores implicados en el procesado neuronal de la droga. Entre estos fármacos se encuentran la mecamilamina y el bupropión¹⁶, que permiten modular rutas de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina, noradrenalina o serotonina^{16,17}. Ya que los receptores de estos neurotransmisores y sus rutas de señalización son indispensables en el funcionamiento normal del sistema nervioso central, esos fármacos producen efectos secundarios negativos, incluyendo, entre otros, sequedad de boca, insomnio, hipersensibilidad y, en casos extremos, convulsiones^{18,19}.

Los efectos de refuerzo de las drogas de abuso están determinados por la rapidez e intensidad con la que actúan sobre el cerebro²⁰. Por ello, la reducción de la cantidad de

Correspondencia: Dr. José R. Alonso. Laboratorio de Plasticidad Neuronal y Neuroreparación. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina. Avda. Alfonso X El Sabio 1. 37007 Salamanca
e-mail: jralonso@usal.es

Recibido: Mayo 2005. *Aceptado:* Agosto 2005
[Prev Tab 2005; 7(4): 292-298]

nicotina que llega a las neuronas o el retraso en su unión a los receptores sinápticos tendría un indudable valor terapéutico. Actualmente se están desarrollando tratamientos alternativos que buscan bloquear la nicotina periféricamente, antes de que atraviese la barrera hemato-encefálica.

Los tratamientos inmunológicos anti-nicotina utilizan las propiedades y la capacidad del sistema inmune de reconocer sustancias ajenas al organismo. Este sistema de defensa actúa generando proteínas –anticuerpos– que se unen específicamente a moléculas extrañas al organismo –antígenos– y permiten su posterior destrucción. El sistema inmune, al detectar en una nueva ocasión esa sustancia extraña, genera una respuesta mayor y más rápida que la primera. Esta capacidad del sistema inmune de inducir una respuesta de memoria es la base del empleo de las vacunas. Por lo tanto, hay dos estrategias básicas: la inmunización pasiva y la inmunización activa o vacunación. En la inmunización pasiva a los fumadores se les suministran anticuerpos que reconocen la nicotina e impiden que ésta llegue al cerebro^{21,22}. La inmunización activa consiste en tratar a los fumadores con nicotina unida a otra sustancia (adyuvante) para provocar una respuesta inmune más lenta pero a más largo plazo.

El fundamento de las inmunoterapias es que anticuerpos específicos se unen a la nicotina en la circulación sanguínea y la retengan en ella, reduciendo la cantidad de nicotina libre que pudiera llegar a los receptores encefálicos, donde ejercería sus funciones adictivas²³⁻²⁵. Este bloqueo es debido a que los anticuerpos tienen un gran tamaño, lo que les impide franquear la barrera hemato-encefálica y penetrar en el sistema nervioso central²⁶, por lo que la nicotina unida al anticuerpo no podría llegar hasta sus receptores encefálicos. Debido a la zona de acción periférica, juntamente con la alta afinidad y especificidad de los anticuerpos contra la nicotina, esta vía terapéutica es atractiva para colaborar en la lucha contra la adicción al tabaco²⁷. Es necesario, por supuesto, valorar su eficacia y sus posibles efectos secundarios. Un posible problema de esta nueva terapia puede ser que los anticuerpos contra la nicotina actúen contra el neurotransmisor acetilcolina debido a su semejanza molecular. Como es bien sabido, la acetilcolina es el ligando endógeno de los receptores nicotínicos, que son precisamente aquellos a los que se une la nicotina²⁸.

En resumen, a pesar de contar en la actualidad con diversos fármacos para dejar el hábito de fumar, éstos no son totalmente satisfactorios y los profesionales que trabajan en la lucha contra el tabaquismo y los propios fumadores demandan nuevas herramientas, con más eficacia y menos propiedades nocivas. Las inmunoterapias contra la nicotina pretenden reducir la llegada de ésta al cerebro, evitan-

do su actuación allí y sin causar efectos secundarios. Estas nuevas estrategias terapéuticas pueden ser un método útil para ayudar a abandonar el tabaquismo.

INMUNIZACIÓN PASIVA

Actualmente hay dos tipos de inmunización pasiva. El primer modelo consiste en suministrar a los sujetos anticuerpos que se unen a la nicotina y eviten su llegada al cerebro²², mientras que en el segundo tipo los anticuerpos, no sólo se unen a ella, sino que también catalizan su degradación²¹.

La eficacia del primer tipo de procedimiento de inmunización pasiva se ha demostrado en varios experimentos, entre los que destaca aquel en el que se utilizaron ratas tratadas con inmunoglobulina G de conejos inmunizados con nicotina unida a la exoproteína recombinante A de *Pseudomonas aeruginosa*^{27,29}. La efectividad de este tratamiento se midió por tests neurofisiológicos, valorando la capacidad que tenía la inmunización de bloquear la activación locomotora que ocurre en los roedores después de la administración de una única dosis de nicotina²⁷. Además, la inmunización de ratas que habían desarrollado una dependencia a la nicotina evitaba que la administración de nicotina aliviase el síndrome de abstinencia²⁹⁻³¹. Extrapolando a los humanos, estos resultados se traducirían en la situación de una persona fumadora, como una ausencia de alivio si consumiese un cigarrillo para paliar el ansia de fumar, con lo que ayudaría a evitar recaídas. Un problema de este método es que los anticuerpos tienen una vida media corta, de aproximadamente 3 semanas³². La inmunización pasiva puede ser empleada juntamente con la inmunización activa como tratamiento contra el tabaquismo, suministrando anticuerpos durante uno o dos meses, que es el tiempo que la vacunación requiere para la formación de anticuerpos específicos³³.

El segundo tipo de inmunización pasiva emplea anticuerpos para unirse a la nicotina que, además, catalizan su degradación a sustancias inactivas como la 3-(1-hidroxixi-2-pirrolidinil)piridina y a derivados de la cotinina³⁴. Actualmente se ha desarrollado un anticuerpo unido a la riboflavina que es capaz de reconocer a la nicotina y degradarla³⁴. También se cree que este anticuerpo podría unirse y oxidar a algunos metabolitos activos de la nicotina como la cotinina y la nornicotina, ayudando a su eliminación del cuerpo. Además, este anticuerpo tiene la facultad de ser inmunogénico, con lo que induciría además la producción de anticuerpos contra la nicotina³⁴. Este hecho es una ventaja puesto que con un único tratamiento se obtendrían las ven-

tajas inmediatas de la inmunización pasiva y, a más largo plazo, las de la vacunación activa.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

La inmunización activa consiste en aprovechar las características que tiene el sistema inmune para detectar, bloquear y destruir, sustancias extrañas en el cuerpo presentes en ocasiones repetidas. En el caso de la nicotina, ésta se suele unir a una proteína transportadora para aumentar su inmunogenicidad³⁵. Tras una primera exposición a este antígeno, se produciría una respuesta inmunitaria con un retraso de varios días, aumentando de forma rápida y exponencial para luego disminuir de forma gradual. Si posteriormente el sistema inmune vuelve a entrar en contacto con la nicotina, se produciría una respuesta inmune mayor, con un periodo de retraso más breve y de duración más prolongada³⁶⁻⁴⁰. Una vacuna diseñada adecuadamente puede ser menos costosa que los tratamientos convencionales, y particularmente beneficiosa para aquellos fumadores que no responden adecuadamente a las terapias farmacológicas actualmente disponibles, no generan un cambio conductual tras las actuaciones psicoterapéuticas o no pueden tolerar los efectos secundarios de los fármacos empleados en los tratamientos actuales. Sin embargo, para evitar la recaída durante los primeros días sin tabaco, es probable que se necesiten otras intervenciones para tener éxito, ya que los efectos terapéuticos de la vacunación pueden tardar en aparecer varias semanas después de la inmunización activa^{22,24,27}.

Durante los últimos años se han desarrollado varios conjugados que provocan una clara respuesta inmunogénica, formados por antígenos derivados de la unión de la nicotina a proteínas transportadoras^{24,27,31,41}. Una vez purificados, los anticuerpos generados muestran una especificidad alta por la nicotina y no tienen reactividad cruzada con la acetilcolina. Tras probar estos anticuerpos en animales de experimentación, la cantidad de nicotina en el cerebro de la rata estaba reducida sustancialmente por la vacunación después de una única dosis de nicotina o después de un tratamiento crónico con la droga (entre un 40 y un 60% comparándolo con los animales sin vacunar). En los experimentos en los que se inyectaba una única dosis de nicotina, ésta se aplicaba entre 7 y 10 días después de completar el tratamiento inmunológico, mientras que en el tratamiento crónico la vacunación se producía el mismo día de comienzo de la administración de nicotina. La vacunación en ambos tratamientos producía una redistribución de la nicotina en el organismo, con un descenso de la cantidad de nicotina

en el cerebro, y un aumento de su concentración en el plasma, el músculo, los testículos, el bazo, el hígado, el corazón y los riñones^{31,41,42}. Las ratas inmunizadas tampoco muestran el incremento en la liberación de dopamina inducido por la nicotina en el núcleo *accumbens*, un área encefálica implicada en la adicción a la nicotina⁴³. También se ha comprobado que la vacunación reduce el daño de la nicotina en el cerebro del feto. Cuando se vacunaba a la rata antes de ser fecundada o se le inmunizaba durante la gestación, la cantidad de nicotina presente en el cerebro del feto se reducía entre un 40-60 % frente a los controles cuyas madres no fueron vacunadas⁴⁴. Por último, la adquisición del hábito de auto-administración estaba bloqueada en las ratas inmunizadas que no eran dependientes o no mostraban síndrome de abstinencia. Estas ratas se auto-administraban de media un 40% menos de nicotina que las ratas que no habían sido vacunadas⁴⁵. De esta manera, haciendo nuevamente el salto conceptual a las personas, los fumadores podrían disminuir el número de cigarrillos fumados después de la vacunación incluso en periodos donde no tuvieran síntomas de abstinencia, ya que no experimentarían tampoco los efectos estimulantes de la nicotina.

ENSAYOS CLÍNICOS

Actualmente hay tres vacunas que se están probando en humanos. La primera se denomina Nic-VAXTM y ha sido creada por Nabi Biopharmaceuticals (Maryland, EE.UU.)¹⁰². Esta vacuna utiliza un conjugado de exoproteína A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*²⁷. Nic-VAXTM comenzó la fase II de experimentación clínica en agosto de 2003 con 63 voluntarios. Según los datos que la compañía ha hecho públicos, el 33% de los voluntarios tratados con la vacuna dejaron de fumar contra un 9% en el grupo control, que recibió un placebo. Se espera que la totalidad de los datos de este estudio se divulguen en 2005¹⁰².

La segunda, llamada TA-NIC[®], ha sido desarrollada por Xenova Group plc (Cambridge, Reino Unido). El inmunógeno de esta vacuna es un conjugado de un derivado de la nicotina acoplado a la toxina B recombinante de *Vibrio cholerae*¹⁰³. En octubre de 2003 empezó la fase II de ensayos clínicos. En ella participaron 60 voluntarios para determinar la seguridad y la tolerancia de la vacuna, además de la determinación de la dosis y las inyecciones necesarias para inducir una respuesta óptima de los anticuerpos anti-nicotina. Los primeros resultados se anunciaron en julio de 2004, indicando que la vacuna era segura y, en marzo de 2005, la compañía divulgó nuevos datos¹⁰³. Éstos indicaban que los pacientes sometidos a la vacunación tenían

un porcentaje de abandono del hábito tabáquico de entre 19-38% dependiendo de la dosis, frente al 8% de los pacientes a los que se les suministraba un placebo.

La tercera vacuna está siendo desarrollada por Cytos Biotechnology AG (Zurich-Schlieren, Suiza). Esta vacuna se llama Immunodrug™ CYT002-NicQb y consiste en moléculas de nicotina colocadas sobre Qb, una molécula transportadora¹⁰⁴. El producto resultante induce una alta respuesta inmune contra la nicotina. Esta vacuna comenzó la fase II de experimentación clínica en enero de 2004 con 300 voluntarios para determinar la eficacia y evaluar su seguridad. Los resultados de esta fase del estudio indican que la vacunación favorece una abstinencia continua de 12 meses en aquellos sujetos con una concentración alta de anticuerpos anti-nicotina¹⁰⁴.

ESTRATEGIAS INMUNOLÓGICAS CONTRA OTRAS DROGAS

Las adicciones a drogas son un problema de salud donde existen importantes solapamientos entre distintas drogas de abuso: circuitos neuronales afectados, cambios en neurotransmisores y susceptibilidad genética, entre muchos otros, aunque también hay diferencias significativas. Es frecuente además la presencia de politoxicomanías. Por ello, a la hora de valorar la estrategia inmunológica en el tratamiento de una adicción como el tabaquismo, pensamos que es interesante comentar también los estudios en marcha sobre el uso de vacunas contra otros tipos de drogadicciones.

Cocaína

Contra la adicción a la cocaína se han desarrollado vacunas formadas por varios inmunógenos compuestos de toxina B de *Vibrio cholerae* unida a derivados de la droga o al grupo metil-éster de la cocaína⁴⁶⁻⁴⁸. En la rata, estos anticuerpos reducían la presencia de la cocaína en el cerebro entre un 25 y un 80%⁴⁶. Tanto la vacunación activa como la inmunización pasiva inducían una reducción de los efectos locomotores, los discriminatorios y los de refuerzo producidos por la cocaína. Además, cuando a los animales inmunizados se le suministraba cocaína después del tratamiento, no se reestablecía la auto-administración de la droga⁴⁶⁻⁴⁸. Los anticuerpos catalíticos contra la cocaína también mostraban una disminución de la toxicidad de la droga y de la auto-administración de dosis moderadas de cocaína de manera dosis-dependiente en la rata^{49,50}.

Actualmente hay una vacuna contra la cocaína que está ya en fase clínica. Esta vacuna se llama TA-CD® y ha sido

desarrollada por Xenova Group plc (Cambridge, Reino Unido)¹⁰⁴. Este inmunógeno está formado por un derivado de la cocaína unida a la toxina B recombinante de *Vibrio cholerae*. La fase II de experimentación clínica comenzó en abril de 2003 con 132 voluntarios, y los primeros resultados se conocieron en junio de 2004. Estos estudios indican que la vacuna disminuía los efectos subjetivos de la cocaína, así como su consumo. Aunque algunos voluntarios recayeron en la adicción a cocaína, éstos presentaban unos niveles de anticuerpos muy inferiores a los que no lo hicieron, probablemente debido a una menor dosis de vacuna.

Fenciclidina

Los estudios sobre las inmunoterapias para la adicción a fenciclidina se limitan a la inmunización pasiva. Se han conseguido anticuerpos monoclonales que eran capaces de unirse a drogas con una estructura similar a la de la fenciclidina⁵¹. En la rata, una dosis de los anticuerpos completos o sólo la región variable de la inmunoglobulina, la zona del anticuerpo que es capaz de unirse al antígeno disminuía gran parte de los efectos locomotores de la fenciclidina. Asimismo, los anticuerpos reducían la concentración de la droga en el cerebro más que en otros órganos y eran efectivos incluso cuando la cantidad de fenciclidina era superior a la capacidad del anticuerpo de unirse a la droga, evitando sus efectos tóxicos^{25,51-54}. Puesto que dosis elevadas de estos anticuerpos monoclonales no tienen efectos secundarios perjudiciales, la inmunización pasiva puede ser un tratamiento adecuado para el tratamiento de las sobredosis de la fenciclidina⁵⁵.

Metanfetamina

Actualmente no hay una farmacoterapia efectiva contra la adicción a la metanfetamina, y hay muy pocos trabajos sobre los tratamientos inmunológicos para esta adicción. Se han realizado estudios de vacunación en la rata con un inmunógeno formado por un derivado de la metanfetamina unido a la proteína KLH⁵⁶. Esta vacuna provocaba la formación de anticuerpos pero no reducía los efectos locomotores producidos por la droga. La administración a ratas de anticuerpos monoclonales de baja afinidad disminuía ligeramente los efectos de estimulación discriminatoria producidos por la metanfetamina, pero no modificaba aquéllos debidos a la cocaína o a la anfetamina⁵⁷. Por otra parte, la administración de anticuerpos monoclonales de alta afinidad eliminaba los efectos locomotores a bajas dosis de metanfetamina, mientras que a dosis altas de la droga estos efectos estaban potenciados⁵⁸. Esto indica que las inmunoterapias para el tratamiento de la adicción a la metanfetamina son promete-

doras, pero se encuentran todavía en una fase de desarrollo muy temprana.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las inmunoterapias son un nuevo tipo de tratamiento contra las dependencias a sustancias de abuso con un enorme potencial. Las inmunoterapias pueden prevenir que el ex-fumador, al probar de nuevo el tabaco, vuelva a recaer en el hábito. Este tipo de terapia puede ser más efectivo en evitar la recaída de los fumadores que estén motivados en preservar su abstinencia, puesto que los anticuerpos pueden no ser efectivos ante dosis altas de nicotina⁵⁵. Por lo tanto, la vacunación terapéutica será más efectiva cuando se fuma moderadamente, ya que los anticuerpos podrían bloquear la nicotina sin dificultad. Sin embargo, si se fuma una gran cantidad de cigarrillos, esta terapia puede no ser lo suficientemente eficaz para impedir que parte de la nicotina llegue al cerebro. Por ello, es importante el empleo conjunto de programas de psicoterapia y farmacoterapia (si fuera posible) combinadas con estas inmunoterapias para permitir al fumador resistir a la recaída.

La vacunación terapéutica contra drogas de abuso ha generado controversias y posibles problemas éticos ante situaciones como la vacunación involuntaria o la vacunación de los menores. Puesto que el efecto de las inmunoterapias contra el tabaquismo puede anularse con grandes cantidades de nicotina, no parece muy viable la vacunación involuntaria ya que el tratamiento sólo es efectivo con la participación activa de los individuos a quienes se aplica. Además, en el caso de drogas ilegales, también hay alguna cautela sobre la posible discriminación que pudieran sufrir las personas vacunadas, puesto que el tratamiento puede permanecer detectable años después de lograr una abstinencia mantenida. Junto a ello hay que valorar las evidencias que sugieren algún efecto positivo de la nicotina. Así, se ha observado que las personas fumadoras podrían presentar una menor probabilidad de desarrollar la enfermedad de Parkinson, por lo que se ha argumentado que la nicotina podría ser útil para el retraso de la evolución de esta enfermedad^{10,12}. Si esto fuera así, este tratamiento no sería efectivo en las personas sometidas a la inmunización activa salvo con dosis mucho mayores. Sin embargo, teniendo en cuenta el balance demoledor que la nicotina y el tabaquismo producen en la salud pública y el enorme coste personal y social de las adicciones, parece imprescindible explorar nuevas estrategias de tratamiento siempre de forma acorde a la normativa legal y a los compromisos éticos y deontológicos.

AGRADECIMIENTOS

La investigación de nuestro grupo es financiada por la Fundación para Investigación Médica Mutua Madrileña Automovilística (FMM), la Junta de Castilla y León, el Ministerio de Ciencia y Tecnología (BFI2003-03719) y la Red C.I.E.N. del Ministerio de Sanidad y Consumo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrión Valero F. El tabaquismo, la principal enfermedad de los países desarrollados. *Prev Tab* 2004; 3: 31-4.
2. Jiménez Ruiz CA. ¿Es el tabaquismo una enfermedad? *Med Trab* 2000; 9: 233-6.
3. MacKenzie TD, Bartecchi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 975-80.
4. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121: 932-41.
5. Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117: 2-10.
6. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 39-53.
7. Lavelle C, Birek C, Scott DA. Are nicotine replacement strategies to facilitate smoking cessation safe? *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 592-7.
8. Larrison-Faucher AL, Matorin AA, Sereno AB. Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 505-16.
9. Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 36-46.
10. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004; 27: 561-8.
11. Weruaga E, Aijón J, Alonso JR. Neurobiología de la nicotina y el óxido nítrico: Una revisión. *Prev Tab* 2002; 4: 95-103.
12. Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Mov Disord* 2004; 19: 1087-92.
13. Burns DM. Tobacco-related diseases. *Semin Oncol Nurs* 2003; 19: 244-9.
14. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 189-93.
15. Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 348-58.
16. Hurt RD. New medications for nicotine dependence treatment. *Nicotine Tob Res* 1999; 1 (Supl 2): S175-S179.
17. Cryan JF, Gasparini F, van Heeke G, Markou A. Non-nicotinic neuropharmacological strategies for nicotine dependence: beyond bupropion. *Drug Discov Today* 2003; 8: 1025-34.
18. George TP, O'Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 42-8.

19. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004; 328: 509-11.
20. Balster RL, Schuster CR. Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav* 1973; 20: 119-29.
21. Cashman JR. Biocatalysts in detoxication of drugs of abuse. *NI-DA Res Monogr* 1997; 173: 225-58.
22. Meijler MM, Matsushita M, Wirsching P, Janda KD. Development of immunopharmacotherapy against drugs of abuse. *Curr Drug Disc Technol* 2004; 1: 77-89.
23. Fagerstrom KO. Vaccines for the treatment of tobacco dependence. *Prev Tab* 2002; 4: 195-6.
24. Hieda Y, Keyler DE, VanDeVoort JT, Niedbala RS, Raphael DE, Ross CA, et al. Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143: 150-7.
25. Valentine JL, Owens SM. Antiphenylclidine monoclonal antibody therapy significantly changes phenylclidine concentrations in brain and other tissues in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 717-24.
26. Bradbury MW, Lightman SL. The blood-brain interface. *Eye* 1990; 4 (Pt 2): 249-54.
27. 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 Behav* 2000; 65: 191-8.
28. Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; 26: 611-31.
29. Malin DH, Lake JR, Lin A, Saldaña 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.
30. Malin DH, Lake JR, Newlin-Maultsby P, Roberts LK, Lanier JG, Carter VA, et al. Rodent model of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 779-84.
31. 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.
32. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969; 13: 1-110.
33. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: how effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs* 2001; 15: 505-14.
34. Dickerson TJ, Yamamoto N, Janda KD. Antibody-catalyzed oxidative degradation of nicotine using riboflavin. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 4981-7.
35. Meijler MM, Matsushita M, Altobelli LJ, III, Wirsching P, Janda KD. A new strategy for improved nicotine vaccines using conformationally constrained haptens. *J Am Chem Soc* 2003; 125: 7164-5.
36. Vitetta ES, Berton MT, Burger C, Kepron M, Lee WT, et al. Memory B and T cells. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 193-217.
37. Gray D. Immunological memory: a function of antigen persistence. *Trends Microbiol* 1993; 1: 39-41.
38. MacKay CR. Immunological memory. *Adv Immunol* 1993; 53: 217-65.
39. Sprent J. Lifespans of naive, memory and effector lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 433-8.
40. Gray D. A role for antigen in the maintenance of immunological memory. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 60-5.
41. Hieda Y, Keyler DE, VanDeVoort JT, Kane JK, Ross CA, Raphael DE, et al. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1076-81.
42. Satoskar SD, Keyler DE, LeSage MG, Raphael DE, Ross CA, 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.
43. de Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov G, Gordon S, Malmerfelt A, Johansson AM, et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002; 69: 247-53.
44. Keyler DE, Shoeman D, LeSage 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.
45. Lindblom N, de Villiers SH, 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.
46. Carrera MR, Ashley JA, Parsons LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature* 1995; 378: 727-30.
47. Carrera MR, Ashley JA, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1988-92.
48. Carrera MR, Ashley JA, Zhou B, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6202-6.
49. Baird TJ, Deng SX, Landry DW, Winger G, Woods JH. Natural and artificial enzymes against cocaine. I. Monoclonal antibody 15A10 and the reinforcing effects of cocaine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 1127-34.
50. Mets B, Winger G, Cabrera C, Seo S, Jamdar S, Yang G, et al. A catalytic antibody against cocaine prevents cocaine's reinforcing and toxic effects in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 10176-81.
51. Owens SM, Mayersohn M. Phencyclidine-specific Fab fragments alter phencyclidine disposition in dogs. *Drug Metab Dispos* 1986; 14: 52-8.
52. Valentine JL, Mayersohn M, Wessinger WD, Arnold LW, Owens SM. Antiphenylclidine monoclonal Fab fragments reverse phencyclidine-induced behavioral effects and ataxia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 709-16.
53. Proksch JW, Gentry WB, Owens SM. Anti-phencyclidine monoclonal antibodies provide long-term reductions in brain phencyclidine concentrations during chronic phencyclidine administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 831-7.
54. Hardin JS, Wessinger WD, Wenger GR, Proksch JW, Laurenzana EM, Owens SM. A single dose of monoclonal anti-phencycli-

- dine IgG offers long-term reductions in phencyclidine behavioral effects in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 119-26.
55. Haney M, Kosten TR. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 11-8.
56. Byrnes-Blake KA, Carroll FI, Abraham P, Owens SM. Generation of anti-(+) methamphetamine antibodies is not impeded by (+) methamphetamine administration during active immunization of rats. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 329-38.
57. McMillan DE, Hardwick WC, Li M, Owens SM. Pharmacokinetic antagonism of (+)-methamphetamine discrimination by a low-affinity monoclonal anti-methamphetamine antibody. *Behav Pharmacol* 2002; 13: 465-73.
58. Byrnes-Blake KA, Laurenzana EM, Carroll FI, Abraham P, Gentry WB, Landes RD, et al. Pharmacodynamic mechanisms of monoclonal antibody-based antagonism of (+)-methamphetamine in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 461: 119-28.

Páginas Web

101. Action on Smoking and Health: <http://www.ash.org.uk>
102. Nabi biopharmaceuticals: <http://www.nabi.com>
103. Xenova group plc: <http://www.xenova.co.uk>
104. Cytos Biotechnology AG: <http://www.cytos.com/e/startseite.asp>