

UNA POTENCIAL VACUNA CONTRA LA COCAÍNA

Avanzan los estudios para el desarrollo de un inmunógeno capaz de tratar a los adictos a esta droga

Suzel Tunes



La adicción a la cocaína y sus derivados, como el *crack*, es un problema de salud pública de dimensiones globales para el cual la medicina aún busca un tratamiento efectivo. Un grupo de investigadores de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), en Brasil, ha apostado a la inmunología para encontrarle una solución. Ese equipo está desarrollando una vacuna contra esta droga y se encuentra en busca de financiación para poder realizar los primeros ensayos en humanos. Las pruebas iniciales en animales revelaron que el posible inmunógeno fue capaz de estimular la producción de anticuerpos contra la molécula de la cocaína, pero aún no hay evidencias científicas de que realmente reduzca la dependencia de la droga. Esta hipótesis se verificará en nuevos test con animales, que se llevarán a cabo antes de pasar a la fase de ensayos clínicos con voluntarios humanos, cuyo inicio aún no tiene una fecha prevista.

“En las pruebas con roedores y primates no humanos –titíes de la especie *Callithrix penicillata*– nuestra vacuna, denominada Calixcoca, no causó efectos secundarios significativos, solamente una leve reacción en el lugar de la inyección, sin comprometer la salud general de los animales”, dice el médico psiquiatra Frederico Duarte Garcia, docente del Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UFMG y líder del estudio.

El nombre Calixcoca, dice el investigador, se inspira en la estructura química que compone el compuesto inmunizante, del tipo calixareno, que tiene forma de cáliz y funciona como transportador del antígeno, un hapteno análogo a la cocaína. Los transportadores son sustancias de mayor peso molecular, capaces de provocar una respuesta inmunitaria.

El farmacéutico Paulo Sérgio de Almeida Augusto, miembro del grupo de la UFMG, explica que los haptenos son moléculas que, debido a su pequeño tamaño, no son reconocidas como invasoras por el sistema inmunitario y necesitan combinarse con una macromolécula transportadora para inducir una respuesta inmunitaria en el organismo. Esto es lo que ocurre con la cocaína. “La cocaína es una molécula extraña para el cuerpo humano, pero en general no posee el peso molecular ni la complejidad química necesarios para inducir una respuesta inmune considerable”, dice De Almeida Augusto. “La respuesta puede incluso inducirse cuando la persona consume altas dosis de la droga y con gran frecuencia, pero esto no ocurre con todos los individuos”.

Para crear el nuevo inmunógeno, los investigadores desarrollaron un hapteno a partir de una molécula de cocaína modificada para unirse al transportador. Al conjugarse con el calixareno, adquiere mayor peso molecular y entonces es capaz de pro-

vocar una respuesta inmunitaria. La idea es que si la persona vacunada vuelve a consumir cocaína o *crack*, los anticuerpos se unan a las moléculas de la droga en el torrente sanguíneo, impidiendo o al menos reduciendo su paso a través de la barrera hematoencefálica. Esta estructura recubre los vasos sanguíneos que irrigan el sistema nervioso central y actúa como una especie de filtro, controlando el transporte de sustancias que llegan al cerebro.

Un estudio realizado por el grupo de Minas Gerais con la molécula sintetizada por la UFMG demostró, mediante una prueba de radiactividad, que la vacuna reduce el paso de la droga por la barrera hematoencefálica en animales. “Los animales inmunizados fueron tratados con un radiofármaco de estructura y mecanismo de acción similar a la cocaína. Mediante un examen de gammagrafía o centellograma, detectamos una menor concentración de este compuesto en el cerebro de los animales inmunizados y una mayor concentración en sangre en comparación con los animales que solamente recibieron placebo”, explica De Almeida Augusto. Los resultados del estudio fueron publicados recientemente en la revista *Journal of Advanced Research*.

La hipótesis de los investigadores de Minas Gerais plantea que, una vez que la vacuna impide que las moléculas de cocaína atraviesen la barrera hematoencefálica y lleguen al cerebro, la persona no sentirá los mismos efectos placenteros que antes activaban el circuito de recompensa del cerebro, que provocan la compulsión. Sin embargo, esta teoría aún deberá constatar en la fase de exámenes clínicos. “Sin la compulsión, el paciente gana tiempo para retomar su vida familiar, profesional y otros placeres e intereses que fueron sustituidos por la droga”, explica Duarte Garcia.

UN HISTORIAL QUE DESAFÍA

El nuevo enfoque terapéutico es visto con prudente expectativa por los expertos en materia de adicciones. “La medicina aún no dispone de un fármaco aprobado para hacer frente a esta enfermedad. El tratamiento actual se limita a controlar los signos y síntomas del síndrome de abstinencia y los trastornos asociados, junto con terapias conductuales”, explica el farmacéutico bioquímico Fábio Cardoso Cruz, docente del Departamento de Farmacología de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp), quien no participó en el estudio de la UFMG.

Cardoso Cruz está investigando el mecanismo neurobiológico de la recaída en el consumo de cocaína y *crack*, en el marco de un proyecto apoyado por la FAPESP. Intenta entender por qué entre el 70 % y el 80 % de los adictos experimentan recaídas durante el tratamiento. “Estos datos ponen de relieve la urgencia del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, las vacunas

Pasta base de cocaína: la droga es la segunda sustancia ilícita más consumida en Brasil

han sido señaladas como un enfoque farmacológico novedoso y prometedor”, comenta el investigador.

Sin embargo, Calixcoca no es la primera fórmula terapéutica basada en la inmunología para combatir la drogodependencia. “El potencial terapéutico de las vacunas contra las drogas se demostró por primera vez a mediados de la década de 1970, cuando un conjugado de morfina y albúmina de suero bovino fue capaz de reducir ligeramente la autoadministración de heroína en un mono Rhesus [*Macaca mulatta*]. En los años 1990 salieron a la luz los primeros informes referidos a intentos de desarrollo de vacunas contra la cocaína y la nicotina”, dice Cardoso Cruz. El experimento con el mono Rhesus salió publicado en la revista *Molecular Psychiatry*, en 1974.

A pesar de los resultados prometedores de los estudios preclínicos y de algunos ensayos clínicos iniciales, por ahora no existe ninguna vacuna antidroga registrada en el mundo. “Aún quedan retos por superar. No todos los individuos responden de la misma manera a las vacunas y algunos

no producen niveles de anticuerpos suficientes como para alcanzar la eficacia clínica deseada”, explica el investigador de la Unifesp.

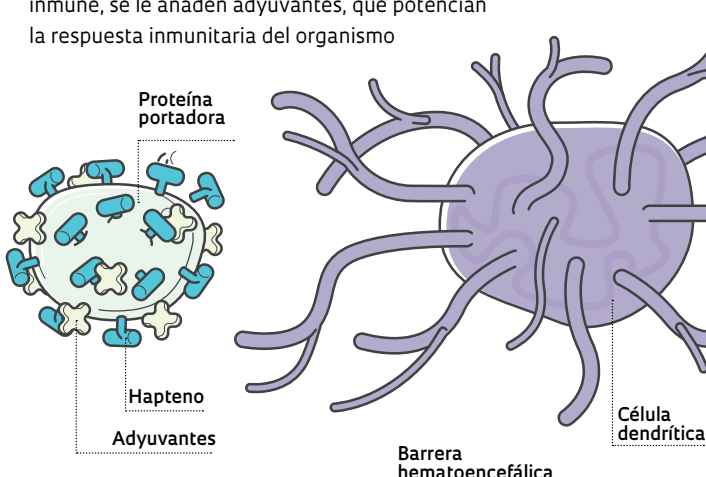
“En general, las vacunas son eficaces en modelos animales. Pero cuando pasan a la fase de ensayos clínicos, no se obtienen buenos resultados”, confirma la inmunóloga Denise Moraes da Fonseca, del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de São Paulo (ICB-USP). En el mes de marzo, ella participó en un curso organizado por el ICB sobre el tratamiento farmacológico de la adicción. Para preparar las clases, se dedicó a investigar las revisiones bibliográficas sobre vacunas, y el resultado fue frustrante. “Una revisión de 2022 analizó 23 ensayos clínicos ya finalizados sobre vacunas antidrogas, dos de los cuales estaban dirigidos al tratamiento de la cocaína; la mayoría eran contra la nicotina”, relata. “Todas fueron fallidos”.

La inmunóloga subraya que algunas vacunas no produjeron anticuerpos en cantidad suficiente, o bien la respuesta inmunitaria decayó demasiado rápido. Las razones de estos resultados aún no

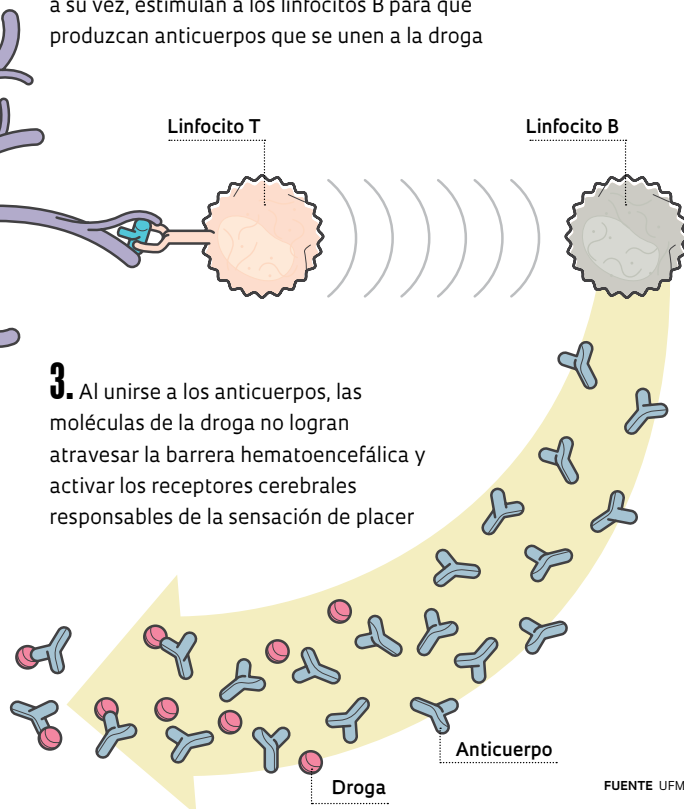
CÓMO FUNCIONA EL INMUNÓGENO

Las vacunas antidrogas por lo general están compuestas por una molécula de la droga modificada, el hapteno, conjugada con un transportador

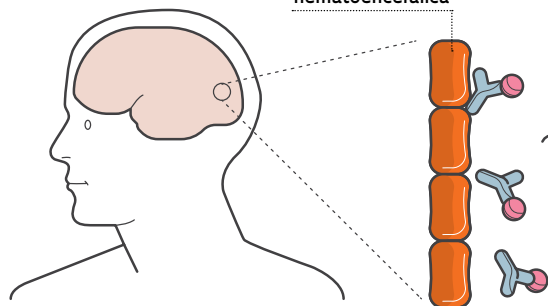
1. Al compuesto formado por el hapteno y el transportador, una sustancia con un peso molecular mayor capaz de provocar una respuesta inmune, se le añaden adyuvantes, que potencian la respuesta inmunitaria del organismo



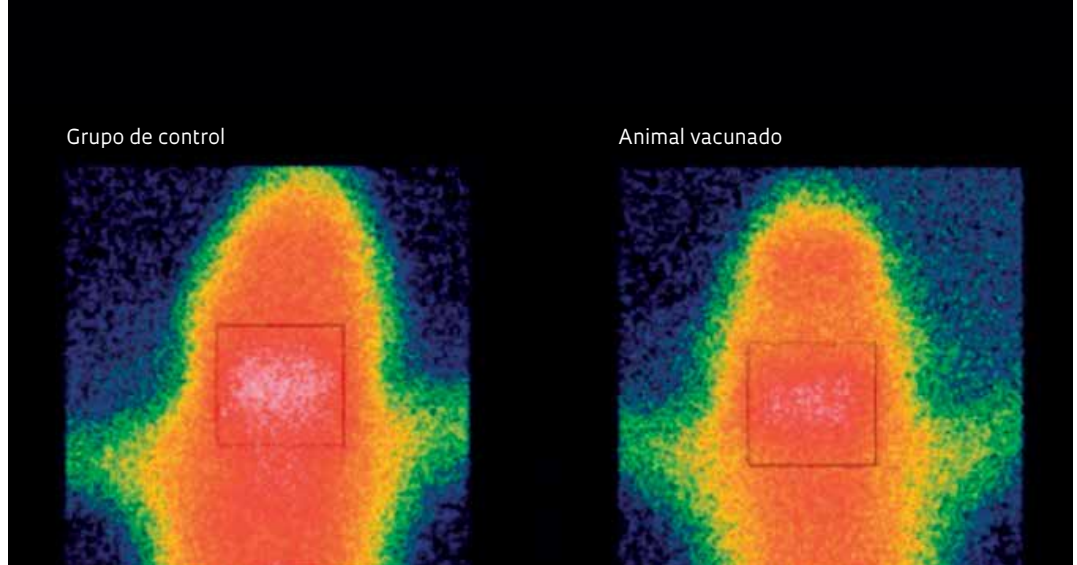
2. Dentro del torrente sanguíneo, las células inmunitarias dendríticas capturan a los antígenos y los remiten a los linfocitos T auxiliares. Estos, a su vez, estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos que se unen a la droga



3. Al unirse a los anticuerpos, las moléculas de la droga no logran atravesar la barrera hematoencefálica y activar los receptores cerebrales responsables de la sensación de placer



Las imágenes obtenidas por gammagrafía revelan una menor concentración de un radiofármaco de estructura y acción similar a las de la cocaína en el cerebro de los roedores inmunizados con la vacuna creada por el equipo de Minas Gerais (los puntos rosados en el centro de la imagen) que en los del grupo de control



están claras, pero pueden estar asociadas a la variabilidad genética de los individuos evaluados, algo que no existe cuando se utilizan modelos animales. “Por lo general, en las investigaciones se utilizan ratones isogénicos, es decir, genéticamente uniformes”, dice Morais da Fonseca.

Otra explicación posible puede tener que ver con el comportamiento del voluntario al que se le inoculó la vacuna. “En algunas pruebas que fracasaron, el adicto utilizó dosis más altas de la droga hasta conseguir el efecto deseado”, dice la investigadora.

Los científicos de la UFMG reconocen que, en teoría, existe el riesgo de un consumo de dosis más altas en un intento de reactivar el circuito de recompensa del cerebro. Según De Almeida Augusto, esta cuestión se estudiará más adelante, con modelos experimentales que permitan estimar qué cantidad de droga es capaz de bloquear la vacuna. “En la práctica, lo que pretendemos es interponer obstáculos al mecanismo de compulsión. A partir de cierto punto, el aumento del consumo implicaría un costo demasiado alto para el usuario, lo que cabría suponer que le plantearía una limitación económica”, argumenta Duarte García.

Ante todo, el grupo de Minas Gerais confía en una mayor eficacia de Calixcoca en comparación con proyectos anteriores. Esta confianza radica en la constitución química de la fórmula. “La diferencia de nuestra propuesta reside en que la vacuna no posee ninguna base proteica. El calixareno es una sustancia orgánica sintética”, resume Ângelo de Fátima, docente del Departamento de Química de la UFMG, quien desarrolló la plataforma inmunogénica de la vacuna.

Los proyectos anteriores de vacunas antidrogas utilizaban como transportadoras proteínas que ya habían sido empleadas en otras fórmulas vacunales utilizadas por la población, lo que generaba un cierto nivel de sensibilización. “El organismo reaccionaba también contra las proteínas, no solamente contra la droga en cuestión. Nuestra vacuna induce una mejor respuesta por-

que es una molécula completamente nueva para el organismo”, sostiene Duarte García.

Otra ventaja de la nueva fórmula, según sus desarrolladores, reside en el proceso de producción. “El calixareno es una sustancia más estable y no requiere una cadena de frío para su producción y almacenamiento. El proceso sería más barato”, apunta el químico de la UFMG. La cadena de frío es la logística de manipuleo, almacenamiento, distribución y transporte de los medicamentos termolábiles (sensibles a las variaciones de temperatura) a una temperatura controlada.

Aunque en futuros estudios clínicos la vacuna Calixcoca demuestre su eficacia como generadora de anticuerpos contra la cocaína en humanos, requerirá el acompañamiento de otros soportes terapéuticos. Así lo advierte Cardoso Cruz, basándose en sus investigaciones sobre los mecanismos biológicos de la dependencia química. Para explicarlo, señala que existe una memoria asociativa relacionada con la droga, que puede activarse por diferentes disparadores, tales como situaciones estresantes o la exposición del individuo a ambientes y contextos asociados al consumo.

Cuando una persona hace un uso crónico de una determinada sustancia, explica el investigador, su cerebro asocia el efecto de la droga con el lugar en donde suele consumirla, los objetos que utiliza, las personas que le rodean e incluso la ropa que suele llevar para la ocasión. La mera exposición a estos elementos puede despertar un deseo incontrolable de consumir la sustancia. “Las vacunas pueden utilizarse como parte de un abordaje integral de tratamiento, combinadas con terapia conductual, apoyo psicosocial y otras intervenciones tendientes a ayudar a las personas a superar su adicción”, puntualiza Cardoso Cruz.

“Es indispensable pensar en el uso de una vacuna contra la droga conjuntamente con la implementación de políticas públicas”, añade Morais da

Fonseca, del ICB-USP, quien considera que hay varias cuestiones éticas involucradas en el empleo de este recurso. “¿Vamos a utilizarlas como vacunas terapéuticas o profilácticas? ¿Para implementar la vacunación se elegirán grupos de riesgo?”, indaga. Un posible uso del nuevo fármaco, estima la inmunóloga, sería la protección materno-fetal contra los daños causados por la exposición prenatal a la droga. Este es otro aspecto del trabajo de la UFMG y el tema de la tesis doctoral en medicina molecular del farmacéutico Paulo Sérgio de Almeida Augusto, defendida en 2020.

El investigador recuerda que la exposición a la cocaína durante el embarazo no solo supone riesgos para las madres, que pueden sufrir abortos espontáneos y complicaciones durante el parto, sino también para los fetos y los bebés, con repercusiones para la vida del niño. Prematuridad, bajo peso, daños en el desarrollo neurobiológico, malformaciones y mayor riesgo de padecer trastornos psiquiátricos en la adolescencia son algunos de los efectos nocivos relacionados con el consumo de cocaína durante la gestación. “La mejor forma de prevenir la exposición prenatal a la cocaína es dejar de consumirla. Sin embargo, tan solo el 25 % de las consumidoras consiguen dejarla durante el embarazo”, informa De Almeida Augusto.

La investigación doctoral del farmacéutico fue una prueba de concepto para el uso de la vacuna anticocaína durante el embarazo, con base en pruebas realizadas con ratas preñadas. Fue el primer estudio que informó de la eficacia de un agente inmunizante de este tipo aplicado durante la gestación, publicado en la revista *Molecular Psychiatry* en 2021. El proyecto se desarrolló en simultáneo al desarrollo de Calixcoca, por lo que el investigador decidió utilizar una vacuna creada por el estadounidense Kim Janda, denominada

GNE-KLH. Fruto de estudios realizados desde la década de 1990, obtuvo buenos resultados en las pruebas preclínicas, pero no mostró los efectos esperados en los ensayos clínicos.

En los test con animales, los resultados fueron positivos. “En comparación con las madres tratadas con placebo, las vacunadas durante el período de preñez presentaron un mayor aumento de peso gestacional y camadas más numerosas”, relata el investigador. “Se encontraron anticuerpos anticocaína en los fetos, en los neonatos y también en la leche materna”.

Él comenta que estos anticuerpos fueron capaces de moderar la agitación y el efecto hiperlocomotor inducidos por la cocaína en las crías recién destetadas. Para probar esta hipótesis, se les administraron dosis de cocaína a los roedores, que luego fueron colocados en cajas y observados. “El comportamiento primario de las crías es esconderse en un rincón de la caja. Bajo el efecto de la cocaína, se mostraban más desinhibidos, moviéndose por toda la superficie de la caja. Pero los que recibieron anticuerpos mantuvieron su comportamiento normal”. El equipo de Minas Gerais tiene previsto realizar el mismo experimento con Calixcoca.

Para el bioquímico Cardoso Cruz, es clave que la ciencia intente comprender los mecanismos de la dependencia e identifique posibles tratamientos. “La adicción aún no ha sido tratada con el respeto que merece. No es un defecto de carácter o falta de fuerza de voluntad, es una enfermedad para toda la vida”.

Para posibilitar la realización de los ensayos clínicos, los investigadores del grupo de Minas Gerais han mantenido conversaciones con potenciales financiadores. En junio, la municipalidad de São Paulo anunció una inversión de 4 millones de reales en el proyecto y la intención de evaluar su aplicación en grupos seleccionados, incluyendo drogodependientes en etapa de recuperación, en la próxima fase de la investigación. También se han entablado conversaciones con la gubernación paulista y con el Instituto Butantan. “Necesitaremos 30 millones de reales para los estudios clínicos de fase I y II, que demandarán entre dos y tres años para completarse”, informa.

Los investigadores ya han presentado una solicitud de patente de la posible vacuna a nombre de la UFMG y de la Fundación de Apoyo a la Investigación Científica del Estado de Minas Gerais (Fapemig), que respalda el proyecto. En mayo, el estudio fue seleccionado como uno de los finalistas del 2º Premio Euro – Innovación en Salud, una iniciativa internacional que pone de relieve las innovaciones en el área de la medicina, patrocinada por la empresa farmacéutica brasileña Eurofarma. ■

Raissa Pereira, estudiante de doctorado de la UFMG, sostiene un frasco con la fórmula del compuesto inmunizante Calixcoca



El proyecto y los artículos científicos consultados para la elaboración de este reportaje figuran en una lista en la versión *online* de la revista.