

Artículo de Revisión

Vacuna antinicotínica

*José Ignacio de Granda Orive**
*Carlos A. Jiménez Ruiz***
*Segismundo Solano Reina****
*José Manuel Martínez Albiach*****

RESUMEN

Introducción: La dependencia a las sustancias de abuso constituye uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo. El desarrollo de una vacuna contra la nicotina sugiere que en el futuro la inmunización podría ser una estrategia eficaz para el tratamiento y la prevención del tabaquismo. **Materiales y Métodos:** Las vacunas desarrolladas actuarían uniéndose a las moléculas de nicotina en la sangre, previniendo así la distribución de ésta al cerebro del fumador. **Resultados:** Tres son las vacunas desarrolladas en la actualidad y en fase I de la investigación: NicVax, TA – NIC y NIC – Qb. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos hasta ahora demuestran que la vacuna antinicotínica es segura, bien tolerada y genera una adecuada respuesta inmunológica contra la nicotina, siendo su futuro prometedor. *MÉDICAS UIS 2006;19(3):175-80.*

PALABRAS CLAVE: Tabaquismo. Nicotina. Vacuna. Anticuerpos.

INTRODUCCIÓN

La nicotina, componente adictivo de los productos del tabaco, es una molécula pequeña cuyo efecto sobre determinados neurotransmisores del sistema nervioso central produce adicción, los cuales perpetúan la epidemia del tabaquismo. La nicotina es un compuesto orgánico, un alcaloide natural no oxigenado [C₅H₄N-CH(CH₂)₃NHC₃] encontrado en la planta del tabaco, constituyendo cerca del 5% del peso de la misma. El efecto placentero del tabaco se produce en segundos una vez inhalado el humo, probablemente debido a su rápida absorción hacia el cerebro¹. Por lo tanto, reducir o enlentecer la distribución de la nicotina al cerebro podría ser útil como estrategia de tratamiento.

Actualmente, existen diferentes tratamientos farmacológicos de primera línea para ayudar a dejar de fumar:

por un lado están los dispositivos que liberan nicotina y reemplazan la de los cigarrillos, la terapia sustitutiva con nicotina y por otro lado, los que reducen los síntomas del síndrome de abstinencia una vez que el paciente ha dejado el consumo (bupropión)^{2,3}. Estas terapias utilizadas bien de forma única o combinada, no representan una solución completa a la hora de ayudar a dejar de fumar⁴. Por lo tanto, y en la búsqueda de nuevos tratamientos para la cesación tabáquica, en la actualidad se investiga, la posibilidad de una vacuna antinicotínica. La molécula de nicotina se convertiría así en el blanco para una aproximación inmunoterapéutica del cese del consumo de tabaco^{5,6}.

CARACTERIZACIÓN DE LA VACUNA

La molécula de nicotina es muy pequeña, tiene un peso molecular 167 kD, para producir una respuesta inmunológica, por ello los fumadores habituales no tienen anticuerpos contra ella. La molécula de nicotina logra ser inmunogénica uniéndola (conjugándola), bien sea, a ella misma directamente o a un componente estructural (hapteno) agregado previamente a su molécula, a una proteína transportadora formando así un complejo inmunogénico (vacuna conjugada), además de añadirle un adyuvante para conseguir una inmunización completa. Varias han sido las proteínas transportadoras utilizadas; incluyendo la KLH (del inglés Keyhole Limpet Hemocyanin), el residuo péptido 19, la

*MD Adjunto. Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

**MD Neumólogo. Director de la Unidad Especializada de Tabaquismo. Instituto de Salud Pública. Madrid. España.

***Jefe de Servicio. Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

****Médico Adjunto. Servicio de Neumología del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

Correspondencia: Dr Granda Orive C. Cavanilles 43, 7ºE. 28007 Madrid. España. e-mail: igo01m@saludalia.com

Artículo recibido el 13 de octubre de 2005 y aceptado para publicación el 15 de agosto de 2006 .

subunidad B de la toxina recombinante del cólera y la exoproteína A recombinante de la *pseudomona*. Las dos últimas tenían la ventaja de haber sido ya utilizadas en vacunas en humanos. Una de las vacunas en desarrollo emplea partículas de virus formadas desde el bacteriófago Qb en vez de una proteína transportadora. Esta vacuna no requiere de adyuvante. El calendario vacunal empleado en animales de experimentación ha requerido de dos a cuatro inyecciones con un intervalo de dos a cuatro semanas, pero no existen trabajos que comparen entre sí varias pautas diferentes. En los ensayos realizados en humanos se han dado de dos a seis inyecciones también con un intervalo de dos a cuatro semanas.

La vacuna presenta las tres características que la hacen eficaz para el tratamiento de la adicción a la nicotina. Alcanza una inmunogenicidad adecuada, es decir logra unos niveles mantenidos y adecuados de anticuerpos en el suero. Los anticuerpos presentan una afinidad apropiada, es decir se unen con fuerza a la droga y además con especificidad, pues lo hacen con preferencia sobre la droga en cuestión, mejorando así la eficacia y reduciendo los efectos secundarios⁷.

La inmunización contra la nicotina puede ser lograda a través de dos métodos: uno, sería la inmunización activa, también denominada vacunación, que es alcanzada administrando el inmunógeno a los sujetos que son motivo de estudio con el fin de estimular el sistema inmune para producir así anticuerpos nicotina-específicos⁷. La otra sería una inmunización pasiva que consiste en lograr los anticuerpos en otra especie animal o "*in Vitro*", para ser posteriormente purificados y administrados directamente⁷. Ambos sistemas tienen ventajas y desventajas. La vacunación requiere relativamente pocas administraciones para producir altos niveles en sangre de anticuerpos que persistan en suero por muchos meses. Como contrapartida, en cambio, esta el lapso de tiempo en que se alcanzan niveles adecuados de anticuerpo y la dificultad del control de los mismos a lo largo de los días. Las ventajas de la inmunización pasiva serían la seguridad de alcanzar niveles suficientes de anticuerpo en sangre cuando se precisa, la de conocer la dosis de anticuerpos necesarios para obtener el resultado que se precisa, y la de conocer los efectos de altas dosis de anticuerpos que no pueden ser conseguidas con la vacunación. Por el contrario, entre las desventajas, se encuentran el hecho de requerir un mayor número de inyecciones para mantener los niveles de anticuerpo y su mayor precio⁷.

Todas las vacunas estudiadas hasta la fecha en animales de experimentación han sido suficientemente inmunogénicas para alcanzar concentraciones de anticuerpos anti nicotina suficientes, 0,1–0,29 mg/mL, en suero, con una alta afinidad (Kd 37–50 nM). Los

anticuerpos además presentan una alta especificidad, uniéndose escasamente (< 5%) a otros componentes como acetilcolina, metabolitos de la nicotina u otros neurotransmisores⁷.

MODELOS ANIMALES DE LA VACUNA ANTINICOTÍNICA

La producción de anticuerpos drogo-específicos es un arma potencial para alterar la acción de la molécula. Estos se ligan a la droga a nivel extracelular, disminuyendo su concentración y reduciendo así su distribución a los tejidos. Así mismo, los anticuerpos podrían actuar como reservorios y una vez que es introducida la nicotina en el organismo se ligarían a ella y evitarían sus efectos.

El uso de inmunoterapia para alterar los efectos del comportamiento por drogas de abuso fue estudiado por primera vez en monos entrenados para autoadministrarse heroína. La inmunización activa, al producir anticuerpos heroína-específicos, o la infusión pasiva de antisuero heroína-específicos exógenos, reducía la autoadministración de heroína^{7,8}. Estos estudios demostraron la posibilidad de la inmunoterapia para modificar conductas por drogas de abuso. Recientemente, la inmunización de ratas contra la cocaína ha demostrado que reduce la activación locomotora inducida por la droga e incluso la propia administración de cocaína⁷⁻¹⁹.

En cuanto a la nicotina, ésta es un atractivo candidato para una aproximación mediante inmunoterapia, presentando una relación droga-anticuerpo favorable. Se ha descrito cómo los inmunógenos pueden provocar la aparición de anticuerpos nicotina-específicos en animales²⁰. Utilizando dichos inmunógenos se ha podido comprobar que una única fracción, clínicamente relevante de nicotina de 0,03 mg/kg, lo que es equivalente a fumarse dos cigarrillos, es ligada al anticuerpo específico en el suero²¹. La distribución, por lo tanto, de la nicotina en el cerebro de ratas inmunizadas se reduce un 38%²². Los anticuerpos antinicotina modifican los efectos farmacocinéticos y farmacológicos de la nicotina. La inmunización pasiva reduce su distribución al cerebro además de atenuar la respuesta del aparato cardiovascular y locomotor a la nicotina²³. La vacuna reduce la cantidad de nicotina que alcanza el cerebro incluso al recibirla en forma de infusión venosa continua²². Existen evidencias directas de que la inmunización activa disminuye marcadamente los efectos de recompensa de la nicotina. En este sentido se ha comprobado cómo las ratas después de inmunizadas no se autoadministraban nicotina²⁴ y como la inmunización activa suprimía la liberación de dopamina a nivel del núcleo accumbens, que es la llave de la dependencia²⁵. Asimismo, se ha podido demostrar que la inmunización pasiva con anticuerpos antinicotina

mitiga el síndrome de abstinencia en ratas que son dependientes del tabaco al retirarles el consumo²⁶.

Tres vacunas antinicotínicas han entrado en la fase I de desarrollo clínico: fueron las primeras la TA-NIC, desarrollada por *Xenova Research Ltd.* (Cambridge, Reino Unido)²⁷, y la *NicVaxTM*, desarrollada por *Nabi Biopharmaceuticals* (Rockville, MD, EE.UU.). La primera se ha utilizado en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se la ha administrado a 60 voluntarios sanos (50 fumadores y 10 controles), repartidos en seis cohortes según la cantidad de vacuna, la dosificación y el hecho de ser fumador o no. Los primeros datos se presentaron en las reuniones anuales del *College on Problems of Drug Dependence* (Québec City, Canadá, 2002)²⁸ y de la *Society for Research on Nicotine and Tobacco* (SRNT) celebrada en Padua, Italia, el año 2003²⁹, 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 (España) el año 2002³⁰ y también en la reunión anual de la SRNT de 2003 (Padua, Italia)³¹, se ha utilizado en un ensayo doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 20 sujetos sanos, 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 adictos³².

Más recientemente ha sido desarrollada, por el grupo suizo *Cytos Biotechnology*³³, una tercera vacuna antinicotínica (NIC – Qb). Este estudio, todavía en una fase inicial del trabajo (Fase I), y empleada en 32 fumadores sanos demuestra que la vacuna es segura y bien tolerada, desarrollando los fumadores la presencia en sangre de anticuerpos IgM nicotina específicos a los siete días de la administración y de IgG nicotina específicos a los 14 días con alta afinidad por la nicotina. En la actualidad ha comenzado la Fase II del ensayo³⁴.

MECANISMOS DE ACCIÓN

La vacuna contra la nicotina estimula la formación de anticuerpos específicos que ligan, con gran afinidad a la nicotina en el plasma y líquidos extracelulares, de modo que impiden su acceso al cerebro, sin efectos secundarios. Las moléculas así formadas son demasiado grandes para atravesar la barrera hematoencefálica, también reducen la velocidad de acceso de la nicotina al cerebro, a pesar que no se conoce del todo el mecanismo. En respuesta a lo anterior, en un trabajo de Satoskar *et al*³⁵ 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 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, en menor medida, 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 dos ó tres veces. Es conocido que la vacuna reduce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens²⁵, 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 locomotor²³. Es evidente que la vacunación reduciría los efectos de la nicotina 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^{26,35-6}. 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 abstinencia²⁴. En el trabajo de Cerny *et al*³⁷, donde se evalúa el efecto de una vacuna antinicotínica 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 IgA 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 refuerzo vacunal al menos a los dos años de la primera dosis. Como indican Sanderson *et al*³⁸, la vacuna es capaz de generar anticuerpos que atenúan los efectos conductuales de la nicotina en el cerebro, aún en presencia de dosis altas de aquella. Carrera *et al*³⁹, utilizando ratas en 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 disminuye la tasa de eliminación de la nicotina al hacerla menos disponible al metabolismo hepático^{20,40}, lo que podría ser útil antes de la abstinencia total. Por este motivo los esfuerzos realizados desde el campo de la investigación para obtener vacunas más eficaces son constantes⁴¹.

Recientemente, Lesage et al⁴², en un trabajo que fue diseñado para determinar en ratas si la vacuna antinicotínica podía interferir con la adquisición y mantenimiento de la auto-administración de nicotina, encontraron que la vacuna era específica para la nicotina al no afectar la adquisición concomitante de cocaína y, por otro lado, en las ratas vacunadas la auto-administración de nicotina se redujo un 57% sin existir evidencia de que dichas ratas intentaran compensar la distribución alterada de la nicotina incrementando la cantidad proporcionada. Por lo tanto, los autores concluyeron que la vacuna antinicotínica podría reducir los efectos de recompensa de la nicotina en las ratas abriendo una nueva vía en el tratamiento de la adicción a ésta droga.

UTILIDAD DE LA VACUNA ANTINICOTÍNICA

Las posibilidades terapéutico-clínicas de la vacuna antinicotínica abren una gran expectativa en el futuro tratamiento de la adicción a la nicotina⁴³:

PREVENCIÓN DE LAS RECAÍDAS

La vacunación activa contra la nicotina podría prevenir las recaídas en personas fumadoras que han dejado de fumar, mediante la atenuación de los efectos de recompensa^{44,45}. Podría proporcionarse como parte del programa conductual, para evitar la posibilidad de una caída.

La vacuna antinicotínica tendría tres posibles ventajas sobre la terapia sustitutiva con nicotina y el bupropión en la prevención de las recaídas. En primer lugar la vacuna no requiere de una dosis diaria, sólo se administraría de dos a cuatro dosis y los efectos durarían meses, lo que mejoraría la adherencia y cumplimiento. En segundo lugar los anticuerpos no actúan en el sistema nervioso central, lo que disminuye considerablemente sus efectos secundarios. Por último, la vacuna podría usarse combinada con otros tratamientos⁴⁴, por ejemplo bupropión, lo que disminuiría los síntomas depresivos tras la cesación⁴. No debemos olvidar, de todas maneras, que la vacuna antinicotínica no es equivalente a las vacunas utilizadas para las enfermedades infecciosas, las cuales están diseñadas para la prevención. La vacuna antinicotínica es algo más parecida a un análogo del medicamento, ya que no va a “curar” ni a “limpiar” el hábito, sino que se comportaría como otra herramienta

disponible para poder ser utilizada para la cesación tabáquica.

CESACIÓN DEL TABAQUISMO

Como ya se ha comentado anteriormente, la vacuna atenúa en ratas los efectos farmacológicos de la nicotina, al administrarla en infusión, lo que podría significar que sería capaz de preparar a los fumadores para dejar de fumar²². La vacuna podría ser utilizada para reducir la frecuencia de consumo y así preparar al fumador para el intento de cesación⁴⁶. No debemos olvidar que la vacuna en ningún caso va a reemplazar a las medicaciones ya existentes, ya que no disminuirá los síntomas del síndrome de abstinencia, aunque una eliminación más lenta podría tener un cierto efecto en los síntomas de dicho síndrome. El principal efecto de la vacuna es eliminar la recompensa que a nivel cerebral produce la nicotina, por lo que sus acciones se verían complementadas con los tratamientos ya existentes³⁶. No se puede asegurar, que la vacuna evite las ansias de fumar, pero si es correcto decir que si se vuelve a fumar no se tendrá la misma satisfacción.

Hay que tener en cuenta, que la tasa de nicotina en sangre determina la efectividad de la vacuna y aunque se conoce que la vacunación altera las características farmacocinéticas de altas dosis de nicotina en sangre, también es verdad que su efecto mejora cuando dicha cantidad es baja. En este sentido la vacuna sería más efectiva en la prevención de las recaídas, ya que su acción sería bloquear pequeñas cantidades de nicotina en un desliz del fumador.

PREVENCIÓN DE USO

Un posible papel de la vacuna antinicotínica es su utilidad para evitar que los adolescentes se inicien en el consumo de tabaco o prevención primaria. Varias son las implicaciones de tipo ético de esa aseveración⁴⁷⁻⁵⁰, pues cabe la duda si los padres pueden decidir sobre algo que influirá decisivamente en sus vidas como adulto. Pero normalmente todos los padres toman decisiones sobre aspectos que envuelven la vida como adultos de sus hijos como su alimentación, educación, entre otros, por lo tanto nadie se debería extrañar que decidan inmunizar a sus hijos contra la nicotina⁴. Otro aspecto ético en adolescentes sería el conseguir unos índices altos de eficacia y seguridad con la vacuna, teniendo en cuenta que son jóvenes sanos. Por otra parte, existen algunos retos prácticos a resolver previos al uso sistemático de la vacuna en adolescentes, como son, el lograr extender el período de eficacia en el tiempo de la vacunación, reducir el costo de las vacunaciones repetidas, así como evitar efectos contraproducentes⁴. Lo anterior indica que el uso de la vacuna en adolescentes deberá ser

siempre después de que se haya utilizado y experimentado lo suficiente en adultos.

De todos es conocido la dificultad en dejar el hábito que tienen las mujeres embarazadas fumadoras. Una posibilidad preventiva de uso de la vacuna sería evitar el daño del tabaco sobre el feto, ya que el conjunto nicotina-anticuerpo no atravesaría la barrera hemato-placentaria⁴⁶.

CONCLUSIONES

Un trabajo reciente viene a ratificar aún más el papel prometedor en el tratamiento de la adicción al tabaco de la vacuna antinicotínica. Hatsukami et al⁵² en un estudio cuyo objetivo fue analizar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna NicVax así como sus efectos sobre la conducta de fumar, asignan a 68 fumadores, no incluidos en una intervención para ayudar a dejar de fumar, tres diferentes dosis de vacuna (50, 100 o 200 mcg) antinicotínica. A los fumadores se les inyectó la vacuna en los días 0, 28, 56 y 182 y fueron monitorizados por un período de 38 semanas. Los resultados demuestran que la vacuna antinicotínica presentó un perfil de seguridad adecuado y fue bien tolerada. La inmunogenicidad de la vacuna fue dosis dependiente, no existiendo evidencia de una compensación por parte del fumador ni el desarrollo de síntomas del síndrome de abstinencia. La mayor tasa de abstinentes se produjo en los que habían recibido una mayor dosis de vacuna (30 días).

Una nueva aproximación inmunogénica se encuentra en investigación. Es conocido que pretratando con cotinina a las ratas se produce una menor liberación en el núcleo accumbens de dopamina tras la inyección de nicotina y en humanos se ha observado que la cotinina antagoniza los efectos de alivio del síndrome de abstinencia de los parches de nicotina. Por ello, emplear una vacuna anticotinina, podría reducir los efectos antagonistas de la cotinina sobre la nicotina haciendo los tratamientos con TSN más efectivos⁵³.

La investigación actual, como se ha visto, consigue contestar poco a poco las preguntas que se van planteando sobre la utilización de la vacuna antinicotínica. Se ha comprobado su posible utilidad en humanos, en quienes es segura, se tolera bien y consigue una rápida elevación de los anticuerpos, conociéndose 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 igual a la adquirida 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 al menos cada dos años.

Por lo tanto y según los estudios disponibles de investigación se sugiere que la vacuna antinicotínica es una intervención inmunoterapéutica plausible, que podrá ser utilizada para ayudar a dejar de fumar, evitar las recaídas, para la prevención. La vacuna antinicotínica precisa del desarrollo de trabajos de investigación en humanos que determinen su eficacia así como las pautas de su calendario vacunal, sin olvidar que la vacuna no viene a suplantar a los tratamientos ya existentes, sino a sumarse a ellos para conseguir una mayor tasa de abstinentes.

SUMMARY

Antinicotine vaccine.

Substance dependence constitutes a major public health problem worldwide. The development of a nicotine conjugate vaccine suggests that immunisation may hold promise as a future therapeutic and preventive strategy for tobacco smoking and nicotine addiction. Materials and methods: The nicotine conjugate vaccine acts by mobilising drug specific antibodies, which bind the nicotine molecules in the blood and prevent the drug from distributing to the brain. Results: The nicotine conjugate vaccine known under the trade names NicVax, TA-NIC and NIC-Qb, has undergone phase I trials in humans. Conclusions: The vaccine is safe, well tolerated and generates specific antinicotine immune response. Nicotine vaccines may be especially promising. *MÉDICAS UIS* 2006;19(3):175-80.

KEY WORDS: Smoking. Nicotin. Vaccine. Antibodies

BIBLIOGRAFÍA

- Granda Orive JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Carlos Jiménez Ruiz y Karl Fagerström editores. Tratado de tabaquismo. Grupo Aula Médica Madrid 2004 pag 89-106
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfmann ST, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;283:3244-54.
- Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, Mather LC, Sowden AJ, Song FJ, et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002;6:1-254.
- Hall W. The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *The Lancet* 2002;360:1089-91.
- Granda Orive JI, Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA, Gutiérrez Jiménez T, Martínez Albiach JM. La vacuna antinicotínica. *Otoneumología Práctica* 2003;12:20-4.
- Granda Orive JI. ¿Cuánto falta para la vacuna antinicotínica? *Arch Bronconeumol* 2005;41:1-3.
- LeSage MG, Daniel DE, Pentel PR. Current status of immunologic approaches to treating tobacco dependence: vaccines and nicotine specific antibodies. *The AAPS Journal* 2006;8:E6-E75. URL disponible en: <http://www.aapsj.org>.
- Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. *Nature* 1974;252:708-10.
- Killian A, Bonese K, Rothberg RM, Wainer BH, Schuster CR. Effects of passive immunization against morphine on heroin self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;9:347-52.
- 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.

11. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Bollinger BK, Botka AJ, et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine* 1996;2:1129-32.
12. Koetzner L, Deng S, Sumpter TL, Weisslitz M, Abner RT, Landry DW et al. Titer – dependent antagonism of cocaine following active immunization in Rhesus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:789-96.
13. De Prada P, Winger G, Landry DW. Application of artificial enzymes to the problem of cocaine. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909:159-69.
14. Cashman JR, Berkman CE, Underiner GE. Catalytic antibodies that hydrolyze cocaine obtained by high throughput procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293:952-61.
15. Matsushita M, Hoffman TZ, Ashley JA, Zhou B, Whirsching P, Janda KD. Cocaine catalytic antibodies: the primary importance of linker effects. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11:87-90.
16. Gonzalez G, Oliveto A, Kosten TR. Treatment of heroin (diamorphine) addiction. *Drugs* 2002;62:1331-43.
17. 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 USA* 1998;95:10176-81.
18. Briscoe RJ, Jeanville PM, Cabrera C, Baird TJ, Woods JH, Landry DW. A catalytic antibody against cocaine attenuates cocaine's cardiovascular effects in mice: a dose and time course analysis. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1189-98.
19. Kantak KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment options? *Drugs* 2003;63:341-52.
20. Schabacker DS, Kirschbaum KS, Segre M. Exploring the feasibility of an anti-idiotypic cocaine vaccine: analysis of the specificity of anticocaine antibodies (Ab1) capable of inducing Ab2B anti-idiotypic antibodies. *Immunology* 2000;100:48-56.
21. Keyler DE, Hieda Y, Peter JS, Pentel PR. Altered disposition of repeated nicotine doses in rats immunized against nicotine. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;1:241-9
22. Hieda Y, Keyler DE, Vandevoort JT, Kane JK, Ross CA, Raphael DE, Niedbala RS, Pentel PR. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Experimental Ther*; 1997;283:1076-81.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. de Villiers SHL, Lindhom N, Kalayanov G, Gordon S, Malmerfelt A, Johansson AM, Svensson TH. Active immunization against nicotine-induced dopamine release in the rats nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002;69:247-53.
27. 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.
28. TA-NIC nicotine vaccine. Disponible en: http://www.xenova.co.uk/dc_ta_nic.html.
29. 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.
30. 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.
31. Lindmayer K, Horwith G, Fattom A, Naso R, Fuller S, Muenz L, et al. Results of a phase 1, double blinded, controlled safety and immunogenicity trial of NICVAXTM, a conjugated nicotine vaccine. Proceedings of IV European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT); 2002, October; Santander.
32. Lindmayer K, Horwith G, Fattom A, Naso R, Fuller S, Muenz L, et al. Results of a phase 1, double blinded, controlled safety and immunogenicity trial of NICVAXTM, a conjugated nicotine vaccine. Proceedings of IV European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT); 2003, November; Padua.
33. 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.
34. Maurer P, Jennings GT, Willers J, Röhner F, Lindman Y, Roubicek K, et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence preclinical efficacy, and phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol* 2005;35:2031-40.
35. Cerny T. Anti – nicotine vaccination: where are we?. *Recent Results Cancer Res* 2005;166:167-75.
36. 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.
37. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration* 2002;69:193-7.
38. Cerny EH, Lévy R, Mauel J, Mpandi M, Mutter M, Henzelin- Nkubana C, et al. Preclinical development of a vaccine against smoking. *Onkologie* 2002;25:406-11.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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
43. Lesage MG, Keyler DE, Hieda Y, Collins G, Burroughs D, Le C et al. Effects of a nicotine conjugate vaccine on the acquisition and maintenance of nicotine self – administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; doi:10.1007/s00213-005-0027-2
44. Haney M, Kosten TR. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:11-8
45. Kosten T, Owens SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther* 2005; doi:10.1016/j.pharmthera.2005.06.009
46. Malin DH, Alvarado CL, Woodhouse KS. Passive immunization against nicotine attenuates nicotine discrimination. *Life Sci* 2002;70:2793-8
47. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: how effective are they likely to be in preventing smoking?. *CNS Drugs* 2001;15:505-14
48. Hasman A, Holm S. Nicotine conjugate vaccine: is there a right to a smoking future? *J Med Ethics* 2004; 30: 344-5
49. BMC Public Health Debate. Permissive nicotine regulation as a complement to traditional tobacco control. *BMC Public Health* 2005, 5: 18 doi: 10.1186/1471-2458-5-18
50. Cohen P. No more kicks: there are treatments on the way that promise to destroy the allure of addictive drugs for good. *Problem solved? New Sci* 2000;166:22-6
51. Owens SM, Pentel P, Kosten TR. Immunotherapies for substance abuse. Proceedings of College on Problems of Drug Dependence, 2003. NIDA Research Monograph, MD, USA.
52. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de Vos A, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther*; 78: 456 – 67.
53. Oliver JL, Barnett P, Heidbreder C, Palmentier R, Wonnacott S. Targeting cotinine to aid smoking cessation. In: Abstracts of the 11th Annual Meeting and 7th Annual SRNT European Conference: Prague, Czech Republic; 2005.