

IMUNOTERAPIA: O SOLUȚIE A FARMACOTOXICODPENDENȚEI

Mihaela Petrican*, Ștefan Surdulescu*

REZUMAT

Problema dependenței față de substanțele de abuz și a aplicării metodelor terapeutice cele mai adecvate a devenit o prioritate în ultimii ani, pe măsura înmulțirii cazurilor de farmacotoxicodependență, mai ales la tineri.

Lucrarea de față își propune o evaluare a imunoterapiei ca alternativă de tratament în cazul consumului de droguri, din perspectiva celor mai recente studii și date experimentale, evidențiind progresele și limitele acestei metode terapeutice.

Cuvinte cheie: toxicodependență, anticorpi, imunizare activă și pasivă.

ABSTRACT

The immunotherapy: a solution for pharmacotoxicodependence

The problem of addiction to substances of abuse and of the most appropriate therapeutical measures have become a priority now-a-days, because of the increased number of cases of pharmacotoxicodependence, especially in young people.

This paper intends to be an evaluation of immunotherapy as alternative of treatment for drug abuse, from the view of the most recent studies and experimental data, emphasizing the progresses and the limits of the method.

Key words: addiction, antibodies, active and passive immunization

Introducere

Toxicodependența ar putea fi comparată cu o boală infecțioasă: substanța de abuz reprezintă agentul infectant, omul poate fi atât gazdă cât și rezervor, în timp ce seringă reprezintă vectorul. Asemănarea între toxicodependență și o boală infecțioasă a permis extinderea principiilor epidemiologice clasice în studiul difuziunii fenomenului de toxicodependență. Dacă acest concept al dependenței ca boală transmisibilă a permis o mai bună înțelegere a modalității de difuziune a acestui fenomen, el nu pare totuși adecvat dezvoltării unor strategii eficiente de prevenire și tratament. De exemplu, nu sunt îndoiele în privința utilității carantinei în împiedicarea difuziunii unei boli infecțioase în rândul populației, dar în cazul dependenței de substanțe de abuz, o astfel de măsură ar presupune un tip de încarcerare a individului, metodă nu numai inacceptabilă din punct de vedere etic și legal, dar și ineficace în același timp. Așa cum difuziunea unei boli infecțioase poate fi controlată prin chimioterapie, în același mod putem considera tratamentul cu metadonă sau cu naltrexonă, ca un tip de chimioterapie a toxicodependenței. Problema constă în faptul că metadonă și/sau naltrexonă, spre deosebire de antibiotice, nu reprezintă o terapie cauzală în sensul că nu îndepărtează cauzele bolii. Această obiecție nu este totuși de necombătut, deoarece există boli infecțioase - de exemplu, cele produse de agenți virali - care, chiar dacă nu răspund deloc sau foarte puțin la agenți chimioterapici, sunt extrem de sensibile la imunizare. Este deci logică întrebarea dacă omul poate fi imunizat și în privința substanțelor de abuz.

Imunizarea față de substanțele de abuz

Considerând că există multe persoane cu alergie la diverse medicamente, nu există dubiu că, teoretic, o imunizare specifică față de substanțe de abuz este posibilă. Într-adevăr, astfel de substanțe, cu toate că au o greutate moleculară redusă, pot induce un răspuns imunologic specific dacă sunt îndeplinite anumite condiții. Procedul este bine cunoscut: o dată legată covalent de o proteină, substanța (haptena) determină imunogenitate specifică complexului macromolecular (antigenul), conferindu-i deci capacitatea de stimulare a sintezei de anticorpi direcționați împotriva acelei substanțe. Imunizarea activă este potențată de prezența adjuvanților, constituiți dintr-un amestec de substanțe capabile să amplifice prezența antigenului în sistemul imunitar al gazdei. Acest fenomen, care se produce în mod spontan la pacienții atopici, este larg utilizat în producția de antiseruri împotriva unor medicamente, cu două aplicații principale. Prima este analitică: antiserurile se utilizează pentru identificarea serurilor respective în lichidele biologice ale pacienților. În domeniul toxicodependenței, exemplul tipic este testul imunoenzimatic, o metodă analitică de primă linie pentru identificarea rapidă, specifică și sensibilă a unei substanțe de abuz în urină sau în alte lichide biologice. A doua aplicație constă în imunizarea pasivă a pacienților intoxicați, strategie de succes în cazul supradozării cu digoxină. Acest medicament prezintă un indice terapeutic redus și utilizarea ca antidot a fragmentului Fab antidigoxină a ameliorat considerabil prognosticul pacienților intoxicați. Imunizarea pasivă ar putea deci

* Conf. univ. dr. Surdulescu Ștefan - Șef Disciplina Farmacologie, Facultatea de Medicina Constanța, Medic primar Farmacologie clinică, Medic primar ATI

** Asist. univ. dr. Petrican Mihaela - Medic specialist Laborator clinic, Doctorand Farmacologie

constitui o terapie antidotică în intoxicațiile acute cu substanțe de abuz, care în marea lor majoritate nu posedă antagoniști competitivi. Într-adevar, în prezent numai supradoxările cu heroină și cele cu benzodiazepine pot fi tratate cu succes cu antagoniștii lor competitivi (naloxona, respectiv flumazenil).

În același timp, se poate lua în considerare posibilitatea utilizării terapeutice a imunizării active (vaccinare) față de substanțele de abuz.

Aplicarea principiilor de imunologie a toxicodependenței are la bază presupunerea că, odată imobilizată de către anticorp, substanța de abuz nu mai poate exercita efectele sale stimulative și adictive. În consecință, nu se mai dezvoltă comportamentul propriu dependenței sau, dacă s-a instalat deja, dispăre prin imunoterapie.

Vaccinarea ar reprezenta deci o modalitate de prevenire sau stopare a dependenței. Din păcate, faptul că în general nu există motivații plauzibile de imunizare a indivizilor față de agenți terapeutici a întârziat mult cercetările în acest domeniu și până de curând, ipoteza unei vaccinări împotriva substanțelor de abuz a suscitât un interes redus.

Schuster și colaboratorii săi au fost primii care au demonstrat, prin evidențe empirice, că este posibilă imunizarea animalelor de experiență împotriva proprietăților stimulante ale substanțelor de abuz. Maimuțele rhesus, dresate să-și autoadministreze heroina, au fost injectate cu un complex de morfină-6 hemisuccinat și seralbumină bovină (BSA) în asociere cu adjuvant Freund. Așa cum era de așteptat, maimuțele au reacționat la injectarea complexului respectiv, cu producerea de anticorpi direcți anti-morfină. Prezența anticorpilor circulanți anti-morfină în sângele primatelor a determinat o reducere semnificativă a autoadministrării heroinei, fenomen blocat prin creșterea dozelor de heroină. Din păcate, această cercetare atât de promițătoare a fost abandonată odată cu introducerea naltrexonei, o soluție terapeutică mai eficientă în menținerea abstenenței la toxicodependenței de opiacee. Ipoteza că imunizarea ar putea fi un instrument terapeutic eficient a trebuit să aștepte aproape două decenii pentru a fi verificată din nou.

Recent, NIDA (National Institute of Drug Abuse, USA) a decis să promoveze cercetările finalizate prin dezvoltarea de vaccinuri eficiente în tratamentul dependenței de cocaină, nicotină și feniclidină.

Imunizarea față de cocaină

Un exemplu reprezentativ al imunizării active ca modalitate de abordare terapeutică a toxicodependenței este fără îndoială, cel al cocainei. Alegerea cocainei ca țintă pentru vaccinare este motivată nu numai de difuziunea amplă a acestei substanțe ca drog de abuz, dar mai ales pentru că tratamentul farmacologic al abuzului și/sau dependenței de cocaină nu a avut până acum rezultate semnificative (chiar dacă datele recente în privința sintetizării unor analogi ai cocainei - inhibitori ai transportorilor dopaminei - par promițătoare, cercetările în acest domeniu sunt abia la început). Cocaina este, de altfel, o posibilă candidată și pentru imunizarea pasivă, deoarece poate provoca ușor un tablou grav de intoxicație acută, în tratamentul căreia nu există antagoniști competitivi. Pe aceste baze, NIDA a promovat o cercetare finalizată prin apariția unui vaccin pentru tratamentul dependenței de

cocaină. Cocaina are o moleculă prea mică pentru a avea proprietăți imunogene și, așa cum am amintit anterior, pentru că sistemul imunitar să reacționeze prin producerea de anticorpi direcți împotriva substanțelor cu greutate moleculară de tipul cocainei, este necesar ca aceștia să se lege covalent de o proteină. Carrera și colaboratorii au fost primii care au rezolvat cu succes, problema constituirii unui complex imunogen cu cocaina. Dificultatea inițială constă în evitarea ca imunizarea față de un epitop al haptenei să fie încrucișată între cocaină și metaboliții săi inactivi. Această problemă a fost rezolvată prin obținerea unui complex imunogen în care macromolecula GNC-KLH era legată în poziția ocupată de grupul metilester al cocainei. În acest mod, complexul nu avea epitopi structurali similari benzoilegoninei (metabolitul principal al cocainei) și răspunsul imunitar era înalt specific în comparație cu cel produs numai de cocaină.

Șobolanii imunizați cu astfel de complexe au prezentat o reducere de 42% a răspunsului la administrarea cocainei. Comportamentele stereotipe s-au redus semnificativ. Diminuarea răspunsului comportamental s-a asociat cu o reducere de 52% a nivelurilor de cocaină în corpul striat și de 77% la nivelul cerebelului, în comparație cu grupul de control. S-a apreciat că cel puțin 50% din cocaina prezentă în sânge era conjugată. Din păcate, comportamentul locomotor și stereotip nu constituie modele de toxicodependență și deci rezultatele acestui studiu pot fi considerate doar preliminare. În același timp, aceste rezultate au găsit o confirmare ulterioară într-un studiu succesiv în care șobolanii imunizați împotriva aceluiași complex imunogen erau mai puțin sensibili la analgezia indusă de cocaină și la preferința pozițională condiționată (conditioned-place-preference), un model experimental predictiv al proprietăților gratificante ale unui medicament.

Într-un studiu recent, Carrera și colaboratorii (2000) au confirmat că imunizarea activă cu GNC-KLH poate constitui o protecție față de reexpunerea la cocaină, demonstrând că la șobolanul vaccinat sunt necesare doze de cel puțin 3 ori mai mari până când să se manifeste proprietățile stimulante ale substanței. Autorii au utilizat un model animal de recidivă; șobolanii dresați să-și autoadministreze cocaina erau expuși unei perioade de abstenență, prin înlocuirea substanței cu soluție de ser fiziologic, deci vaccinați, și apoi reexpuși la cocaină. Din momentul în care animalele imunizate erau supuse, timp de două zile consecutiv, acțiunii unei soluții diferite de cocaină, ei nu au mai manifestat comportamentul de autoadministrare, spre deosebire de grupul de control. În grupul de control, expunerea ad libitum la substanța de abuz avea aceleași valori ca la începutul experimentului, în timp ce la animalele imunizate erau necesare doze duble sau triple pentru a restabili consumul de cocaină. Aceste rezultate au sugerat un blocaj parțial, mediat de anticorp, al accesului cocainei în sistemul nervos central. Acest fenomen era blocat atât în șobolanii vaccinați cât și în cei din grupul de control după o imunizare pasivă anterioară cu anticorpii monoclonali IgGNC92H2 anti-cocaină. Acesta are importanță clinică deosebită, cunoscut fiind faptul că frecvența episoadelor de recădere după utilizarea substanței este influențată de gratificarea indusă de aceasta după o perioadă de abstenență. În felul acesta, o protecție anticorpică prelungită anti-cocaină prin imunizare activă în combinație cu imunizarea pasivă ar constitui o terapie preventivă eficientă a recidivelor în consumul cocainei. Cercetătorii au utilizat albumina serică

bovină (BSA) ca transportor imunogenic al acil-derivatului norcocainei. Această procedură menține integritatea grupului 2-beta-metilester al cocainei și determină formarea a 20-27 haptene pentru fiecare moleculă de BSA. Injectat împreună cu adjuvantul la șoareci, aceștia răspundeau la conjugatul imunogen, prin producerea de anticorpi cu afinitate crescută pentru cocaină. Această afinitate era inferioară celei a norcocainei și cocaetlenei (produs derivat din condensarea etanolului și cocainei) în timp ce benzoilecgonina și alți metaboliți inactivi nu prezentau afinitate. Administrarea periodică putea menține titruri de anticorpi în exces față de concentrațiile plasmatice de cocaină întâlnite în mod normal la cei care foloseau această substanță de abuz.

Imunizarea determină modificări importante în farmacocinetica cocainei. Volumul aparent de distribuție se reduce în mod semnificativ. Aceasta se explică prin faptul că marea majoritate a cocainei prezentă în plasmă este legată de anticorpi circulanți și nu poate deci părăsi compartimentul sanguin. În plus, medicamentele legate de proteinele plasmatice nu pot traversa bariera hemato-encefalică iar acesta este și cazul cocainei care, la animalele imunizate, se leagă de anticorpii circulanți și nu poate ajunge la nivelul SNC. S-a observat că, la 30 de secunde după administrare, concentrația cerebrală de cocaină la șoarecii imunizați scade la 30% față de 63% în grupul de control. Dat fiind faptul că potența unei substanțe de abuz de a induce dependența este legată și de rapiditatea cu care induce efectele sale psihofarmacologice, încetinirea intrării cocainei la nivel cerebral reprezintă un factor predictiv al unei posibile reduceri a autoadministrării substanței la animale. Studiul nu a evidențiat efectele stimulării produse de cocaină la animale imunizate activ. Studiile de autoadministrare la șobolanii imunizați pasiv cu un anticorp monoclonal anti-cocaină au demonstrat că antiserul determină încetarea comportamentului de autoadministrare într-un mod aproape identic cu cel în care cocaina era înlocuită cu soluție fiziologică. Un studiu recent a demonstrat că anticorpii anticocaină reduc proprietățile stimulo-discriminative ale cocainei la animalele învățate să recunoască această substanță printr-un comportament operant. Vaccinarea la șoareci învățați să recunoască doze de 5.0 mg/kgc de cocaină a redus capacitatea lor discriminantă care se manifesta numai la doze mai înalte de substanță (20 mg /kg).

Siguranța imunizării reprezintă un aspect crucial al eventualei utilizări terapeutice. În acest scop, studiile lui Fox BS (1997) nu au demonstrat vreo consecință cu potențial negativ a imunizării active. Nu s-a observat dezvoltarea bolii serului, ca o consecință posibilă a prezenței imunocomplexelor circulante. Deși cercetările clinice din faza I au fost terminate recent, vor fi necesare informații ulterioare cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinării; aceste cercetări au fost deja demarate.

Anticorpii catalitici

Limitările eficacității vaccinării împotriva cocainei constau fie în dificultatea accelerării îndepărtării substanței din organism, fie în producerea unor titruri de anticorpi care să fie ușor saturați de concentrațiile hematice crescute de cocaină. Astfel, nu se poate presupune că subiecții imunizați să fie protejați de supradozările cu cocaină pentru că, în

aceste condiții, cantitatea de substanță nelegată ar fi suficientă pentru a produce o intoxicație acută. Ca și în cazul digitalei, este posibil ca administrarea fragmentului Fab anti-cocaină cu afinitate crescută să constituie o abordare terapeutică mai eficientă în intoxicația acută. În același timp, modalitatea cea mai bună de tratament în cazul supradozării cu cocaină ar putea fi accelerarea metabolizării. Mare parte din cocaină este metabolizată în plasmă de către așa-numitele pseudocolinesteraze și butirilcolinesteraze; astfel, s-a sugerat o utilizare terapeutică a acestor enzime în terapia intoxicațiilor cu cocaină. O abordare complet diferită a problemei metabolizării cocainei se bazează pe descoperirea că activitatea esterazică selectivă față de cocaină poate fi mimată prin utilizarea de anticorpi cu activitate catalitică specifică. Într-un anumit sens, acești anticorpi sunt enzime artificiale obținute prin imunizarea cu analogi stabili, a unei molecule de tranziție, deci instabilă, rezultată printr-o reacție chimică. În cazul cocainei, scopul este de a sintetiza un anticorp de tip murina cu activitate catalitică înalt eficientă și de a-l transforma, prin tehnici de inginerie genetică, într-un anticorp adaptabil terapiei umane. Intermediarul tetraedric obținut prin hidroliza cocainei la ecgonină a constituit modelul de bază pentru sinteza analogilor fosfați. Analogii intermediarului stabil al hidrolizei cocainei, odată conjugați cu serumalbumina, au fost utilizați pentru imunizarea șoarecilor de laborator până la obținerea anticorpilor monoclonali dotați cu activitate catalitică. Efectele unuia din cei nouă anticorpi monoclonali obținuți au fost studiate intens in vivo, prin acțiunea cocainei. Înalta activitate catalitică a acestui anticorp (mAb 15A10) a fost demonstrată prin capacitatea de a proteja animalele de experiență, împotriva convulsiilor induse de cocaină și împotriva morții subite dependente de doză. Protecția respectivă era asociată cu o creștere de 10 ori a capacității de inactivare a cocainei cu formarea metilesterului ecgoninei. În plus, mAb 15A10 a fost capabil să inhibe răspunsul la cocaină, în modelele experimentale de dependență. Inhibarea autoadministrării cocainei s-a dovedit a fi înalt specifică, deși nu a inclus inhibitorul recaptării dopaminei, bupropiona. Capacitatea anticorpului de protecție împotriva efectelor cocainei dispăre la 48 ore de la administrare. De asemenea, timpul de înjumătățire al acestor anticorpi pare superior celor al enzimelor plasmatice naturale iar anticorpii catalitici nu sunt predispuși la saturare prin formarea unui complex ireversibil cu substratul, așa cum se întâmplă cu anticorpii atipici.

Anticorpii catalitici pot fi considerați deci candidații cei mai adecvați pentru desfășurarea funcției de antidot în tratamentul intoxicațiilor acute cu cocaină, în comparație cu anticorpii anti-cocaină. Owens(1998) susține însă că înalta capacitate potențială de inactivare enzimatică a cocainei poate fi anulată de afinitatea redusă a anticorpilor pentru substrat. Aceasta ar rezulta într-o inactivare mai lentă a cocainei în comparație cu cea produsă de anticorpii anti-cocaină cu afinitate înaltă. Din păcate, nu există încă studii care să compare cele două strategii imunoterapeutice în eficacitatea lor de a proteja modelele experimentale față de intoxicația acută cu cocaină.

Din moment ce supradoza cu cocaină reprezintă o problemă importantă a medicinei de urgență la nivel mondial, necesitatea obținerii unui antidot și pentru cocaină, nu numai antagoniștii heroinei și benzodiazepinelor, reprezintă o prioritate.

Anticorpi anti-idiotip

Pentru a depăși problema instabilității cocainei, o alternativă la imunizarea activă sau pasivă ar putea fi aceea de a utiliza o moleculă mai stabilă a cocainei, precum un anticorp anti-idiotip care să mimeze configurația moleculară a cocainei ca antigen și care să poată fi utilizat în locul acesteia. Prin natura sa dublă, molecula anticorpului recunoaște antigenul prin intermediul locului de combinare (paratop) și este la rândul său recunoscut de alți anticorpi prin intermediul idiotipilor săi. Anticorpii specifici pentru a recunoaște un anumit antigen (Ab1) sunt, deci, în gradul de a stimula sistemul imunitar pentru producerea de anticorpi anti-idiotip (Ab2). Anticorpii Ab2 sunt capabili să recunoască paratopul Ab1, conținând imaginea internă a antigenului și pot fi utilizați în locul antigenului însuși.

Au fost utilizați doi conjugați diferiți ai cocainei pentru a produce anticorpi monoclonali specifici pentru cocaina (Ab1). Din acești anticorpi au fost ulterior sintetizați alți anticorpi anti-idiotip. Patru dintre aceștia - identificați ca Ab2-beta - au fost legați de KLH și apoi injectați la șoareci BALB/c cu apariția răspunsului imun anti-cocaină. Pentru unul din acești anticorpi (K1-4c), un astfel de răspuns a fost suficient pentru a reduce semnificativ, nivelurile de cocaină la nivel cerebral, după administrarea a 5 mg/kg de substanță.

Nicotina

În fiecare an, la nivel mondial, milioane de persoane încearcă să renunțe la fumat, dar foarte puțini reușesc să rămână abștinenți pentru o perioadă mai mare de timp, chiar prin intervenția farmacologică a agenților de substituție a nicotinei sau a medicamentelor antidepressiv. Pentru un fumător, dificultatea principală nu este atât întreruperea consumului de nicotină, cât în a reuși să rămână abștinent pentru o perioadă lungă de timp, chiar dacă este puternic motivat. În primele zile de abștinență, un fumător „înrațit” manifestă o stare evidentă de disconfort, caracterizată prin disforie și craving (dorința compulsivă de a face uz de substanța în cauză). Această simptomatologie facilitează recăderile: o singură țigară este suficientă pentru a produce confort. Aceasta constituie un stimul negativ puternic și determină ușurinta restabilirii comportamentului de dependență de substanță. În acest mod, dacă un fumător ar fi vaccinat împotriva nicotinei, imunizarea ar putea preveni stimularea negativă, determinând dispariția comportamentului de dependență. Scopul unei terapii de vaccinare este de a stimula pacienții să producă anticorpi anti-nicotină care să blocheze accesul substanței la nivelul sistemului nervos central, reducând astfel proprietățile stimulante ale acesteia. Vaccinarea, în asociere cu suportul psihologic și alte metode terapeutice, ar putea ajuta reducerea dependenței de nicotină la subiecții motivați. Între diferitele substanțe de abuz, nicotina reprezintă candidatul cel mai adecvat la vaccinare, deoarece, spre deosebire de alte droguri, doza necesară producerii efectelor „gratificante” la om este suficient de mică încât anticorpii produși prin vaccinare să fie capabili să lege o fracțiune crescută din orice doză de nicotină. În unele dintre primele studii efectuate de Hieda și colaboratorii, a fost posibilă sintetizarea unui vaccin conjugând nicotina cu un transportor proteic

care determină imunogenitatea complexului respectiv. Soarecii imunizați în acest mod produceau anticorpi capabili să se lege fie de complex, fie de nicotina liberă, modificând farmacocinetica substanței și reducând în mod semnificativ, distribuția la nivel cerebral. Chiar dacă anticorpii obținuți în acest studiu preliminar nu prezentau afinitate crescută față de nicotină, procentul plasmatic de substanță legată a crescut de la 16.4% în grupul de control, la 83% la animalele imunizate. În schimb, concentrația cerebrală de nicotină în animalele vaccinate se reducea la numai 13.8%, reducere care nu ar fi putut diminua efectele comportamentale ale nicotinei. Într-un studiu succesiv, aceiași cercetători au reușit să sintetizeze anticorpi dotați cu afinitate mai mare, capabili să se lege rapid de nicotina plasmatică, blocând accesul acesteia la nivel cerebral și reducând astfel concentrația cerebrală cu 48%. Recent, s-a obținut un vaccin promițător, NicVax, care a depășit studiile preclinice și care în cursul anului 2002 va fi introdus în experimentarea clinică pe o durată de patru ani, pentru a valuta eficacitatea și siguranța administrării la om. Imunizarea șobolanilor cu NicVax determină o scădere a concentrației cerebrale de nicotină cu 65% și o reducere semnificativă a efectelor sale cardiovasculare. În plus, consumul continuu de nicotină de către subiectul respectiv nu pare inferior efectului vaccinului în stimularea producerii de anticorpi anti-nicotină. În consecință, va fi posibilă vaccinarea unui pacient chiar în timp ce continuă să fumeze și vaccinul va avea efect chiar și în timpul unor eventuale recăderi, inhibind efectele gratificante ale nicotinei. În sprijinul celor expuse până acum, într-un studiu recent (Pentel, 1999) s-a demonstrat că, prin imunizarea pasivă cu imunoglobuline obținute de la iepuri imunizați împotriva 3'-amino-metil-nicotina complexată cu un purtător proteic (Nabi Nic Vax), este posibilă prevenirea instalării dependenței fizice și deci, a sindromului de abștinență la nicotină. În acest studiu s-a utilizat un model experimental de dependență la nicotină: s-a administrat nicotina la șobolan, timp de 7 zile, prin injectare subcutanată continuă. S-a constatat că simptomatologia abștinențială se manifestă progresiv până la terminarea administrării și era puternic redusă la o nouă administrare a substanței. În schimb, la șobolanii imunizați anterior cu NicVax, o dată reexpuși la nicotină, se observă o diminuare a simptomelor abștinențiale. La aceste animale, o scădere a concentrației cerebrale de nicotină cu circa 50% era suficientă pentru prevenirea efectelor comportamentale. Imunizarea - așa cum au demonstrat Pentel și colab. - determină o modificare notabilă a farmacocineticii nicotinei. După administrarea nicotinei, în șobolanii imunizați, concentrațiile plasmatice și cerebrale de nicotina liberă erau semnificativ reduse în comparație cu cele întâlnite la grupul de control.

Fenciclidina

Pentru tratamentul intoxicației acute cu fenciclidină (PCP) este necesar un antagonist competitiv. Studiile recente (Owen, 2000) încearcă finalizarea sintezei de anticorpi monoclonali care să fie eficace în antagonizarea toxicității acute, mai ales la nivelul SNC. Până în prezent a fost posibilă sinteza în laborator, a fragmentelor Fab specifice pentru PCP care, testate la animale de experiență, s-au dovedit a fi capabile să blocheze efectele comportamentale, mai ales

locomotorii, consecutive consumului PCP. Maximizarea efectului terapeutic s-a obținut prin mărirea debitului urinar prin hiperhidratare, realizându-se eliminarea urinară a complexului Fab-PCP.

Concluzii

Înainte de introducerea în comerț a vaccinurilor va fi necesară evaluarea consecințelor etice și legale pe care le implică imunizarea față de substanțele de abuz. În cazul bolilor infecțioase prevenția primară se bazează pe vaccinare, finalizându-se prin protecția individului și a colectivității. Revenind la comparația cu bolile infecțioase, obiectivul principal al vaccinării față de un drog ar consta în utilizarea sa la nivel populațional. Actualizarea unui plan de vaccinare extins în populația generală ar fi necesară atunci când imunizarea activă față de substanțele de abuz ar rezulta atât de eficace încât să confere o protecție de durată în privința dependenței. În scopul de a eradică „boala”, vaccinarea ar trebui să implice un număr reprezentativ de indivizi și în acest mod, să permită o reducere reală a numărului de toxicodependenți.

Considerând toxicodependența o boală infecțioasă cu transmisie interumană, s-ar putea reduce contactul prin așa numita „imunizare de grup”, adică prin imunizarea numai a subiecților vulnerabili. Aceasta ar însemna că ar trebui vaccinați subiecții identificați cu potențial de risc în privința abuzului de substanțe. Problema care apare constă în posibilitatea de definire cine sunt subiecții cu risc. În această categorie ar putea intra indivizii cu antecedente de consum de droguri sau cei care îndeplinesc criteriile de vulnerabilitate (personalitate, condiție socială etc). În acest caz ar fi implicate numeroase probleme etico-legale, datorită incompatibilității între obligativitatea unei vaccinări față de o substanță de abuz și drepturile fundamentale de libertate ale cetățeanului. De asemenea, dacă vaccinarea ar fi voluntară, ar fi puțini subiecții cu adevărat motivați să înceteze consumul - cu excepția poate, a nicotinei. Chiar dacă s-ar actualiza un plan de vaccinare obligatorie la subiecții cu risc - mai ales față de cocaină - identificare anticorpilor anti-cocaină într-o probă de sânge ar constitui o probă obiectivă a unor antecedente de abuz sau oricum a unei sensibilități crescută la cocaină iar individul respectiv ar putea fi compromis pe plan social. Riscul unei discriminări sociale a individului vaccinat ridică astfel problema păstrării și elaborării unor sisteme de protecție asupra datelor personale.

BIBLIOGRAFIE

1. **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

2. **Carrera MRA, Ashley JA, Parson LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD** Suppression of psychactive effects of cocaina by active immunization *Nature* (1995) 378:727-30

3. **Carrera A, Ashley J, Zhou B, Wirsching P, et al** 2000 Cocaina vaccines: Antibody protection against relapse in a rat model *Proc Natl Sci USA* 97:6202-

4. **Crouch DJ, Frank JF, Farrell LJ, Karsch HM, Klaunig JE** A multiple site laboratory evaluation of three on-site urinalysis drug-testing devices *J An Toxicol* (1998) 22: 493-502

5. **Ettinger RH, Ettinger WF, Harless WE** Active immunization with cocaine-protein conjugate attenuates cocaine effects *Pharmacol Biochem Behav* (1997) 58:215-20

6. **Fox BS, Kantak KM, Edwards MA et al** Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models *Nat Med* (1996) 2:1129-32

7. **Fox BS** Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction *Drug Alcohol Depend* (1997) 48:153-8

8. **Green MH** An epidemiological assessment of heroin use *Am J Public Health* (1974) 64 (Suppl): 1-10

9. **Hieda Y, Keyler DE, vanDe Voort JT et al** Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats *J Pharmacol Exp Ther* (1997) 283:1076-81

10. **Hieda Y, Keyler DE, vanDe Voort JT et al** Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain

11. **Johnson MW, Ettinger RH** Active cocaine immunization attenuates the discriminative properties of cocaine 2000 *Exp Clin Psychopharmacol* May 8(2):163-7

12. **Kelly RA; Smith TW** Recognition and management of digitalis toxicity *Am J Cardiol* (1992)69:108-19

13. **Kozel NJ, Adams EH** Epidemiology of drug abuse: an overview *Science* (1986) 234:970-74

14. **Landry DW, Zhao K, Yang GX-Q, Glickman M, Geordiadis TM** Antibody-catalyzed degradation of cocaine *Science* (1993)259:1899-1901

15. **Metz B, Winger G, Cabrera C 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

16. **Owens SM** use of a drug class-specific monoclonal Fab to treat phencyclidine abuse and overdose in a rat model. *NIDA monograph* 1998

17. **SPIRCAP** (strategy program for innovative research on cocaine and other psychomotor stimulants), *NIDA Notes* 2000

18. **Steward MJ** Immunoessay in Clarke's isolation and identification of drugs second edition *The Pharmaceutical Press London* (1986):148-50

19. **Wood AJJ** Adverse reactions to drugs In *Harrison's principles of Internal Medicine* 14th edition, McGraw Hill USA (1998):422-30