

caspara-1, una enzima cuya actividad es importante en el inicio de la respuesta inflamatoria y en la producción de citocinas con actividad inflamatoria como las interleucinas IL-1B e IL-18.

El candidato a nuevo medicamento, denominado AG5 y analizado por ahora en estudios preclínicos, es un derivado del andrografólido<sup>1</sup> cuya capacidad para inhibir a la caspara-1 fue demostrada *in vitro* sobre la línea celular de monocitos THP-1. En modelo murino en un ensayo *in vivo* también se demostró la capacidad de AG5 de modular la respuesta inmunitaria asociada en el caso de infecciones como la producida por el SARS-CoV-2, detectándose una menor expresión del ARNm de citocinas proinflamatorias como IL-1B e IL-6 que al administrar el antiviral remdesivir, indicado en el tratamiento de esta infección. Los estudios preclínicos toxicológicos (limitados por ahora a un único modelo de rata) son indicativos de un perfil benigno, sin haberse detectado pérdida de peso en los animales expuestos, ni cambios significativos en los parámetros hematológicos o bioquímicos.

AG5 podría ser el primer antiinflamatorio de su clase, dado que por ahora no existe ningún otro AINE basado en la inhibición de la caspara-1. Potencialmente presenta claras ventajas frente a los glucocorticoides, aunque su perfil de seguridad y eficacia todavía debe ser exhaustivamente caracterizado en humanos.

**Botella-Asunción P, Rivero-Buceta EM, Vidaurre-Agud C, Lama R, Rey-Campos M, Moreno A et al.** AG5 is a potent non-steroidal anti-inflammatory and immune regulator that preserves innate immunity. *Biomed Pharmacother.* 2023; 169: 115882. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115882.

## ¿UNA VACUNA PARA TRATAR LA DEPENDENCIA A LA COCAÍNA?

La cocaína es una sustancia con un importante poder adictivo debido a la dependencia psicológica que genera. El tratamiento de la dependencia a la cocaína generalmente es complejo y requiere de una alta motivación del paciente, sobre la que también se puede actuar a través de la terapia psicológica. En cuanto al tratamiento farmacológico, por ahora no se dispone de un tratamiento específico, aunque en ocasiones se ha recurrido, por ejemplo, a fármacos antidepressivos con el objetivo de reducir o aliviar los síntomas de la abstinencia.

Recientemente se ha desarrollado una vacuna cuyo objetivo es estimular la producción de anticuerpos específicos frente a la cocaína. Este objetivo se enfrenta a ciertas dificultades, dado que la cocaína es una molécula pequeña y no inmunogénica. Para salvar este obstáculo, se han diseñado algunas modificaciones, uniendo la molécula de cocaína a transportadores como la albúmina de suero bovino.

Por ahora se ha llevado a cabo un estudio preclínico en un modelo de primate no humano (concretamente, en la especie *Callithrix penicillata*). La vacuna se administró con el objetivo de evaluar su seguridad e inmunogenicidad, observándose altos títulos de anticuerpos anti-cocaína. El complejo fármaco-anticuerpo presenta un tamaño molecular elevado, por lo que no puede atravesar la barrera hematoencefálica y, de este modo, estimular los centros de recompensa a nivel mesolímbico. La administración se asoció con efectos adversos leves y no se observaron signos preocupantes de toxicidad.

En base a los resultados obtenidos en el estudio preclínico, está previsto comenzar un estudio clínico en huma-

nos que deberá analizar la seguridad y eficacia de esta vacuna.

Conviene tener en cuenta que este no es el primer intento de crear una vacuna para tratar la dependencia a la cocaína. Desde hace aproximadamente dos décadas se han llevado a cabo varios estudios que han analizado la utilidad de esta estrategia con poco éxito. No obstante, se trata de un enfoque interesante que, de resultar efectivo, permitiría obtener un tratamiento específico y de gran utilidad social.

**Sabato B, Augusto PSA, Lima Gonçalves Pereira R, Coutinho Batista Esteves F, Caligiorne SM, Rodrigues Dias Assis B et al.** Safety and immunogenicity of the anti-cocaine vaccine UFMG-VAC-V4N2 in a non-human primate model. *Vaccine.* 2023; 41(13): 2127-36. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.031.

1 El andrografólido es un compuesto extraído de *Andrographis paniculata*, una planta de la familia de las acantáceas, endémica de ciertas zonas del continente asiático, como algunas regiones de la India y Sri Lanka.