



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

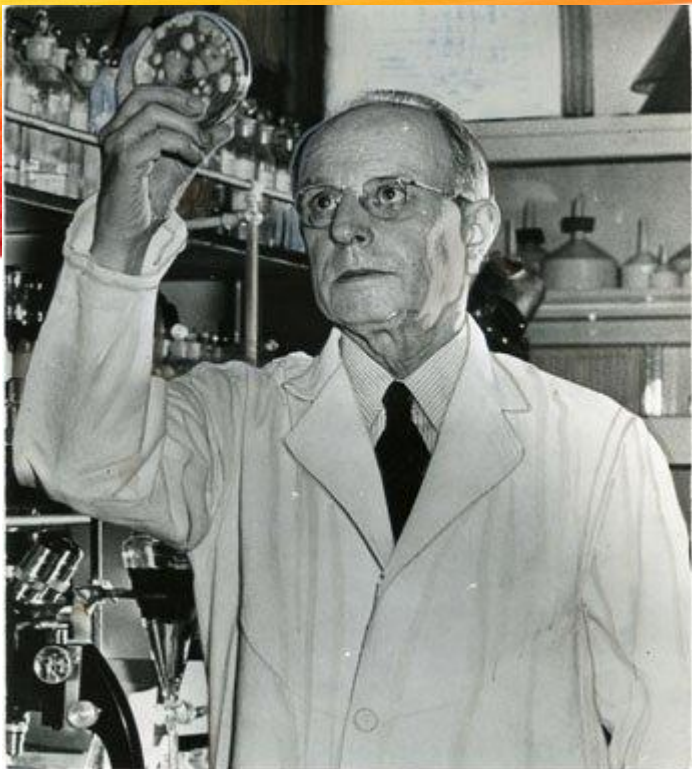
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

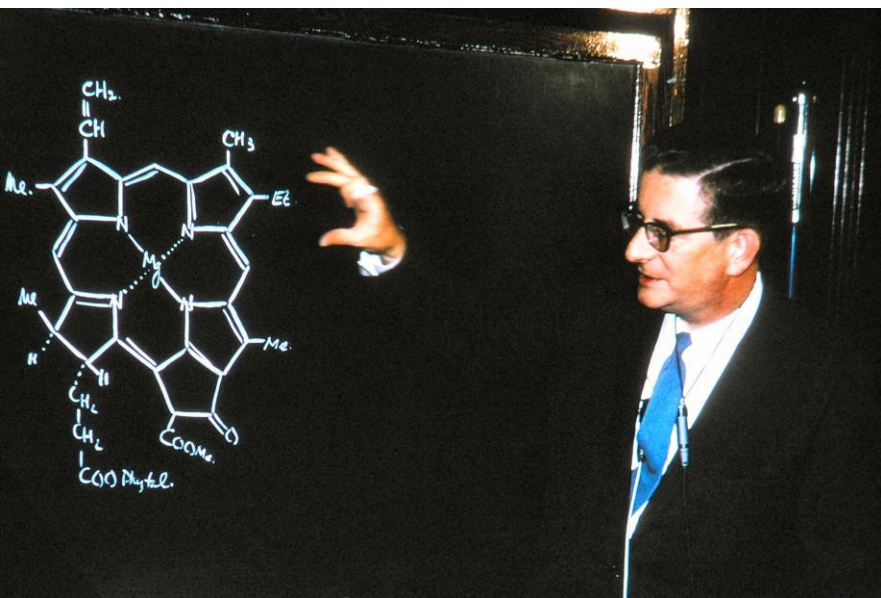
Νικόλαος Ι. Αντωνάκος

Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

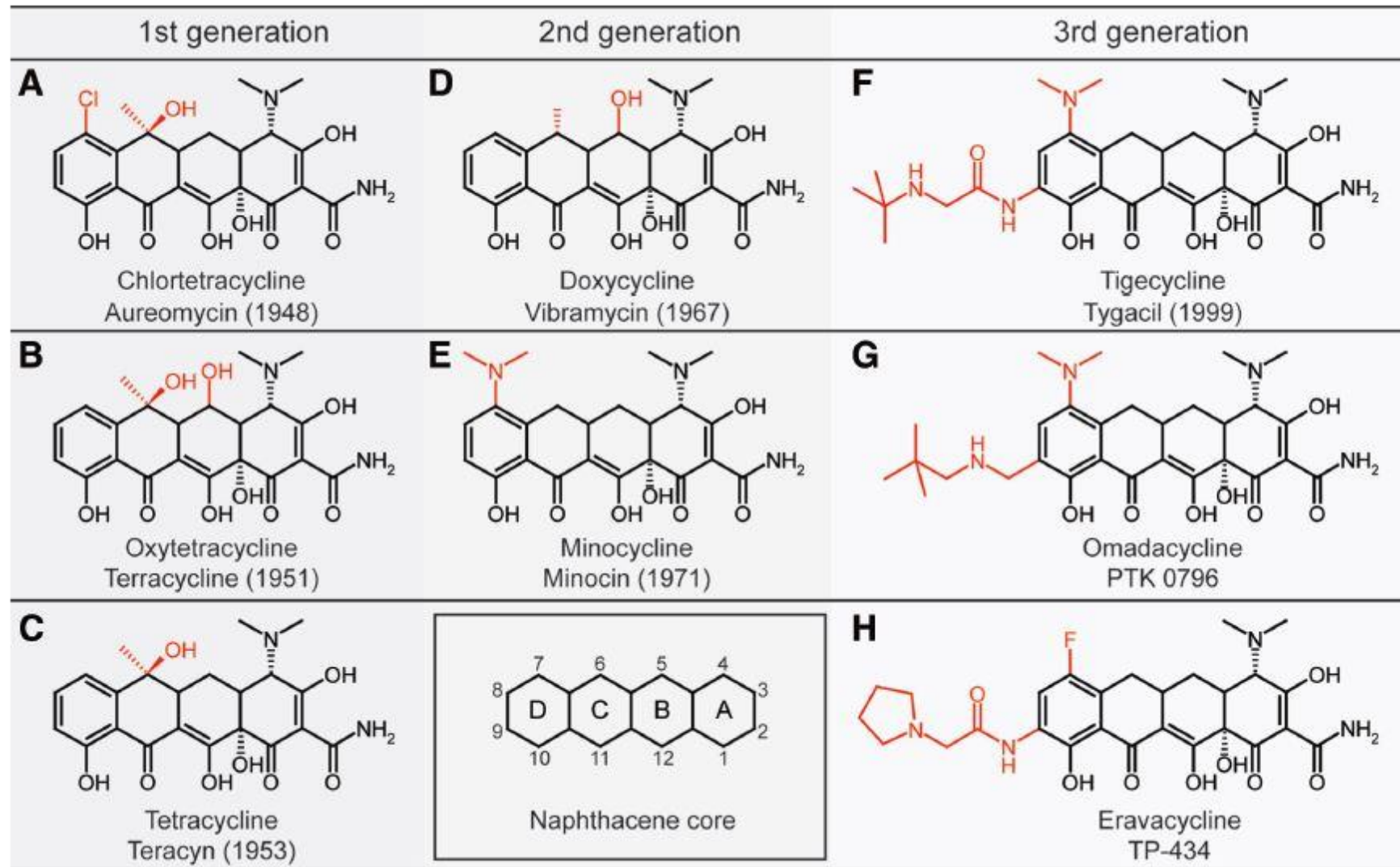


ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Ομάδα αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος
- Ανακάλυψη 1948 - Benjamin Duggar
- Χλωροτετρακυκλίνη ή aureomycin (*Streptomyces aureofaciens*)
- Ανακάλυψη χημικής δομής αρχές 1950 – Robert B. Woodward (Νόμπελ Χημείας 1965)
- 1^η γενεά: Τετρακυκλίνη, Οξυτετρακυκλίνη (1951)
- 2^η γενεά: Δοξυκυκλίνη, Μινοκυκλίνη (1967)
- 3^η γενεά: Τιγκεκυκλίνη, Ομαδακυκλίνη (1999)

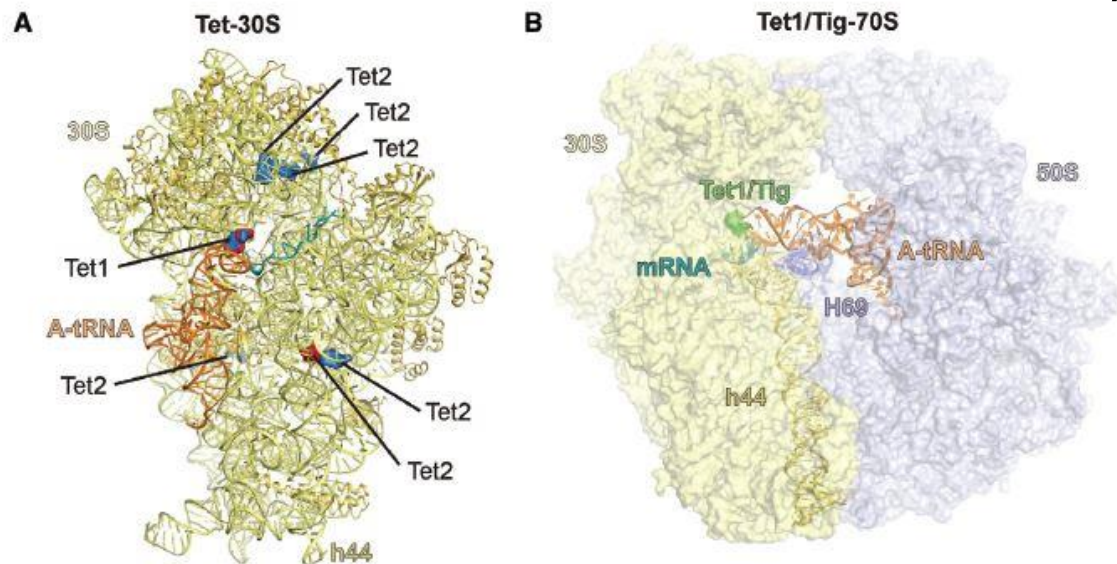


TETΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

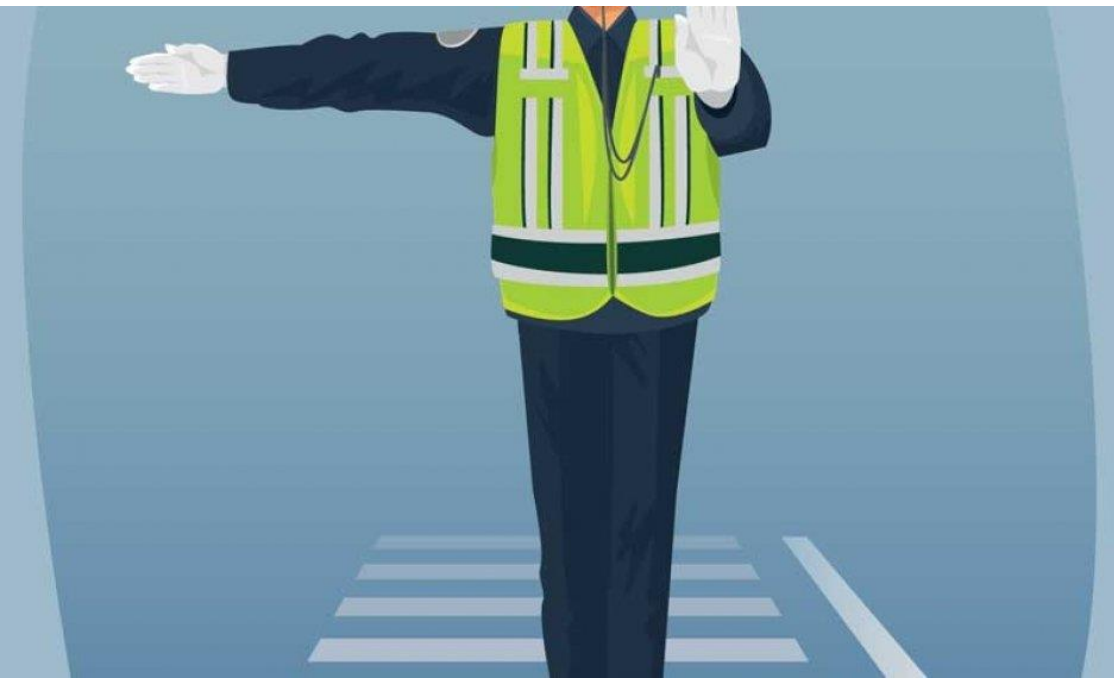
- Σύνδεση με υπομονάδα 30S ριβοσώματος προκαρυωτικών κυττάρων
- Μικρότερου βαθμού σύνδεση με ριβοσώματα ευκαρυωτικών κυττάρων
- Αντιμικροβιακό φάσμα ευρύ:
 - Gram (+) αερόβια
 - Gram (-)
 - Αναερόβια
 - Πλασμώδια



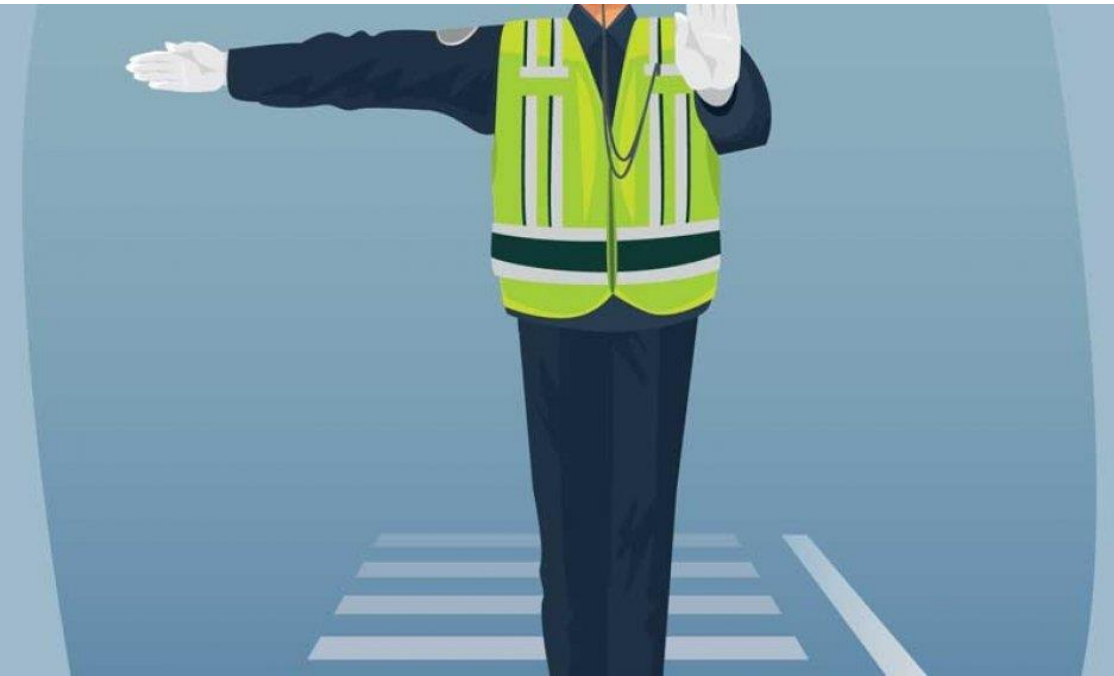
ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ



- Ασφαλή αντιμικροβιακά – Γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Πολυετής εμπειρία
- Χαμηλό κόστος
- Διαθέσιμα για χορήγηση από στόματος (άριστη βιοδιαθεσιμότητα 95%-100%)
- Κατανομή και σε δύσκολα διαμερίσματα του οργανισμού



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- Αντιφλεγμονώδεις
- Ανοσοτροποποιητικές
- Νευροπροστατευτικές



- Αναστολή ενζυμικών δράσεων
- Αντιοξειδωτικές ιδιότητες
- Αναστολή ενεργοποίησης κασπάσης-1 και κασπάσης-3
- Ενίσχυση δράσης γονιδίου Bcl-2 → προστασία κυττάρων έναντι απόπτωσης
- Ελάττωση φωσφορυλίωσης της p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)
- Αναστολή της poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-1
- Σύνδεση μορίου με Ca^{+2} and Mg^{+2} (chelation) → Πλειάδα βιολογικών δράσεων

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Tetracyclines inhibit human synovial collagenase in vivo and in vitro.

Greenwald RA, Golub LM, Lavietes B, Ramamurthy NS, Gruber B, Laskin RS, McNamara TF.

J Rheumatol. 1987 Feb;14(1):28-32.

PMID: 3033237

A non-antibacterial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity.

Golub LM, McNamara TF, D'Angelo G, Greenwald RA, Ramamurthy NS.

J Dent Res. 1987 Aug;66(8):1310-4. doi: 10.1177/00220345870660080401.

PMID: 3040832

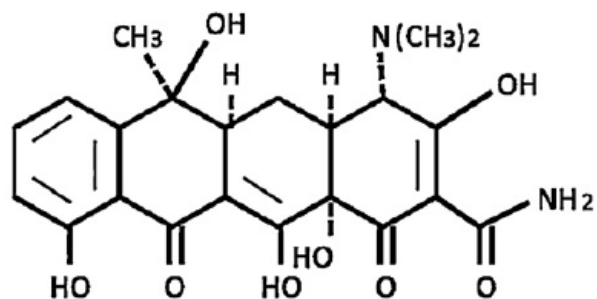
Novel therapies.

Trentham DE.

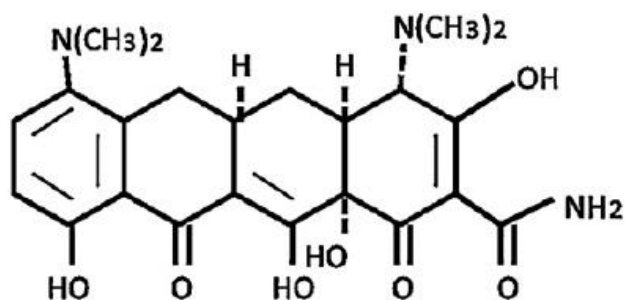
Curr Opin Rheumatol. 1990 Jun;2(3):506-9. doi: 10.1097/00002281-199002030-00015.

PMID: 2203433 Review.

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ



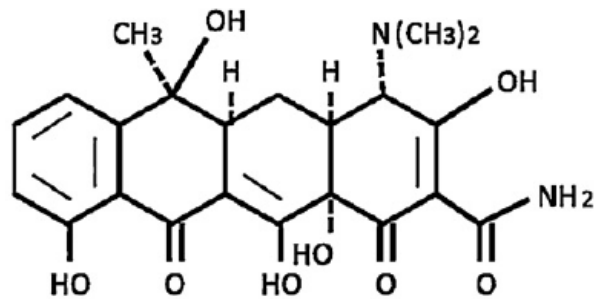
Tetracycline



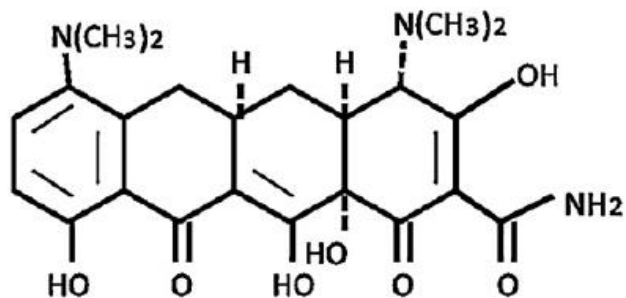
Minocycline

- Συμβατές με χημική δομή (φαινολικά αντιοξειδωτικά)
- Φαινολικός δακτύλιος με πολλαπλές περιφερικές ομάδες (δομή ανάλογη της βιταμίνης E)
- Άμεση αλληλεπίδραση με ελεύθερες ρίζες: μινοκυκλίνη 200–300 φορές ισχυρότερη από τη τετρακυκλίνη
- Αντίστοιχα ισχυρότερη (200 φορές) από τη τετρακυκλίνη στην αναστολή οξείδωσης λιπαρών οξέων

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΦΟΡΕΙΣ ΙΟΝΤΩΝ



Tetracycline

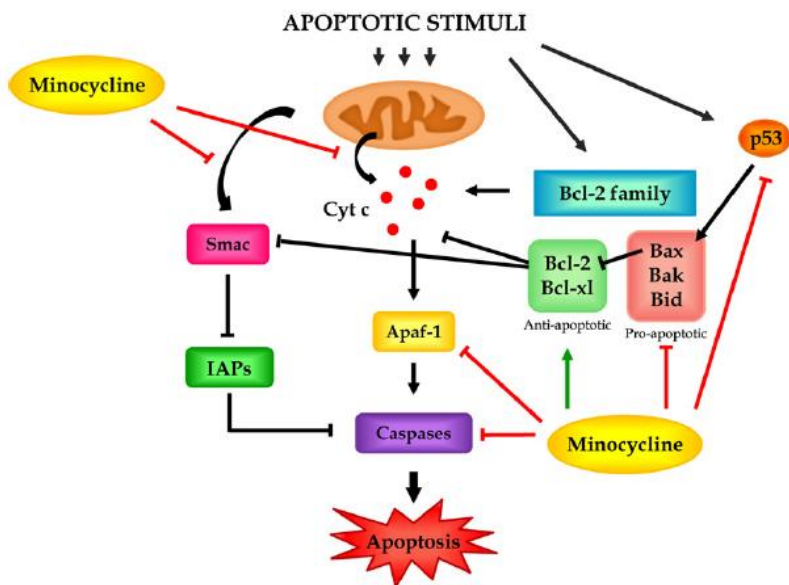


Minocycline

- Σχηματισμός λιποδιαλυτών συμπλόκων με κατιόντα μετάλλων
- Κυρίως ως χηλικές ενώσεις Ca^{+2} and Mg^{+2}
- Ca^{+2} δρα ως μεταγωγέας σημάτων
- Ενεργοποίηση ή αναστολή υποδοχέων
- Ενεργοποίηση εκκριτικών διαδικασιών, μεταβολικών αντιδράσεων και κυτταρικής διαίρεσης

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

- Αναστολή κυτταρικού θανάτου (εξαρτώμενου και μη-εξαρτώμενου από δράση κασπάσης)
- Σημαντική μείωση έκφρασης κασπάσης -1 (ή μετατροπτικού ενζύμου Ιντερλευκίνης-1 (ICE)) και κασπάσης -3
- Ρύθμιση ισορροπίας μεταξύ προ-αποπτωτικών και αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών της οικογενείας Bcl-2
- Αναστολή δημιουργίας πόρων στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη → Αναστολή απελευθέρωσης Cytochrome c και πρωτεϊνών SMACs
- Αναστολή παράγοντα-1 ενεργοποίησης αποπτωτικής πρωτεάσης (Apaf-1)
- Άμεση αναστολή απελευθέρωσης Cytochrome c

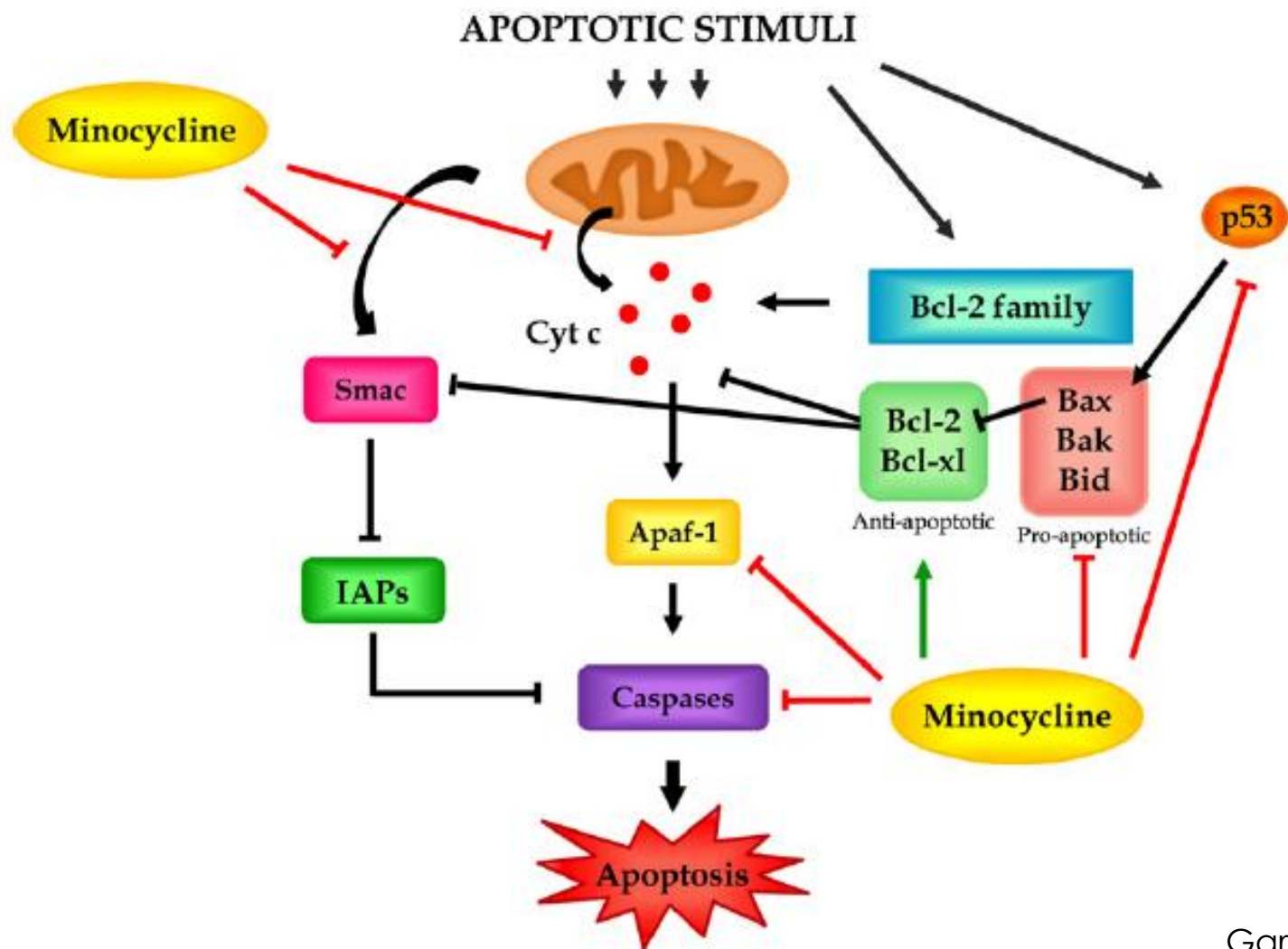


Whang & et al, *J Biol Chem.* 2004 May 7;279(19):19948-

Zhu S et al, *Nature* 2002;417(6884)

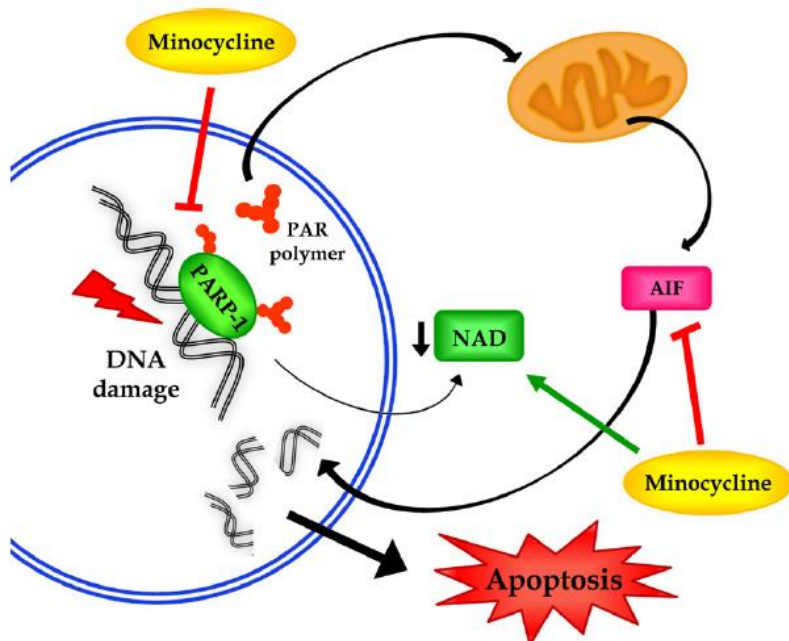
Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

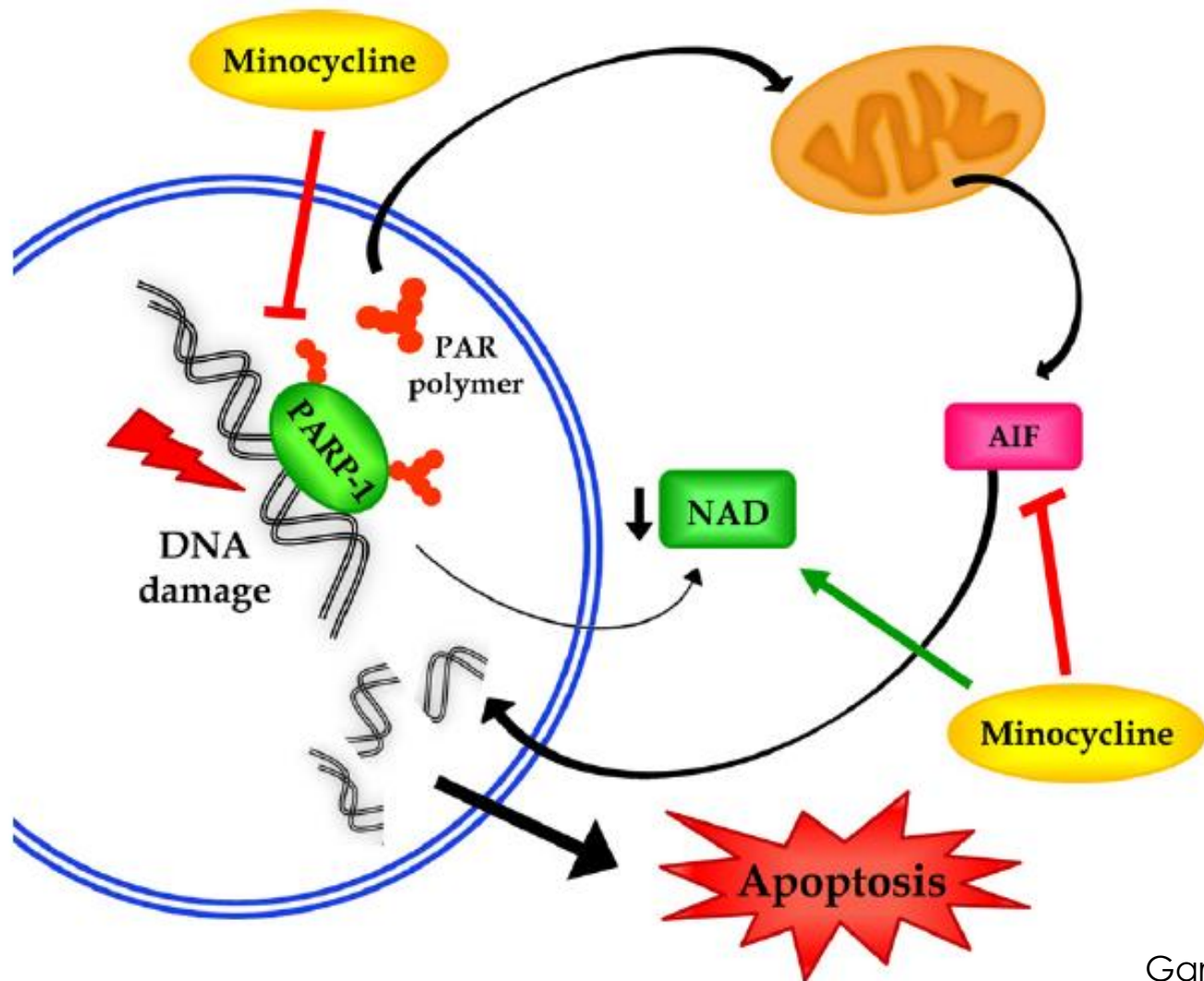


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

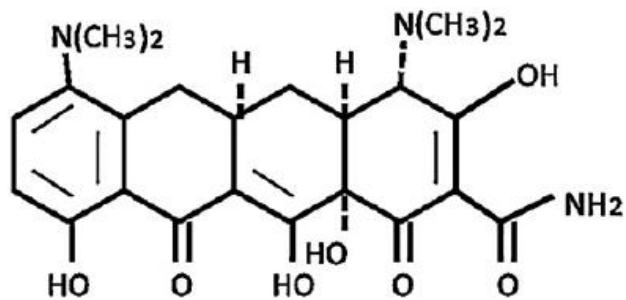
- Οδός ανεξάρτητη κασπάσης: Μινοκυκλίνη καταστέλλει άμεσα PARP-1 και παραγοντα επαγωγής απόπτωσης (apoptosis-inducing factor -AIF)
- Αναστολή μετάβασης AIF στον πυρήνα → Περιορισμός κατακερματισμού DNA → αναστολή κυτταρικού θανάτου
- Σε θρεπτικό υλικό άνευ κυττάρων και ύπαρξη ανασυνδυσασμένου PARP-1, η Μινοκυκλίνη δρα ως μιμητής (απαραίτητου) συμπαραγοντα NADH → πλήρης αναστολή PARP-1
- Ισχύς Μινοκυκλίνης ανάλογη PJ34 (από τους ισχυρότερους αναστολείς PARP)



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ



Minocycline

- Ελάττωση πολλαπλασιασμού T κυττάρων in vitro
- Αναστολή πολλαπλασιασμού μικρογλοιακών κυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (in vitro και σε πειραματικά μοντέλα)
- Ελάττωση πολλαπλασιασμού και καθήλωση στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου σε ανθρώπινα αορτικά λεία μυϊκά κύτταρα (HASMC) και στα αντίστοιχα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα επίμυος (VSMC)
- Άμεση καταστολή PARP-1 (ένζυμο απαραίτητο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου)

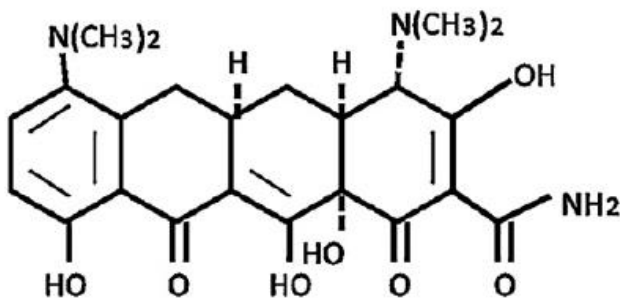
Carbone M et al, *Oncogene* 2008;27(47):6083

Kloppenborg M et al, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(4):934

Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ

- Ελάττωση πολλαπλασιασμού ενδοθηλιακού κυττάρου → Συσχέτιση με αναστολή δράσης κολλαγενάσης
- Διπλή επίδραση σε οστεοβλαστικά κύτταρα στον μυελό οστών του ανθρώπου
 - Χαμηλές συγκεντρώσεις: Σημαντική αύξηση πολλαπλασιασμού ενεργών οστεοβλαστικών κυττάρων
 - Υψηλές συγκεντρώσεις : δοσοεξαρτώμενη τοξική δράση στη κυτταρική ανάπτυξη

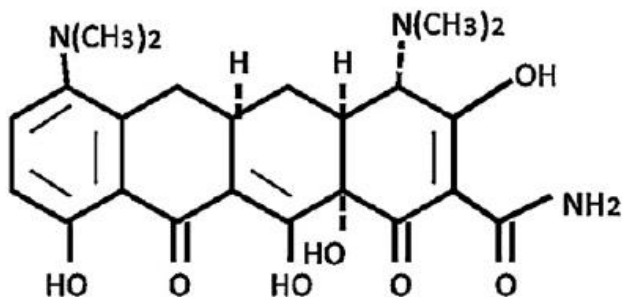


Minocycline

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Matrix metalloproteinases (MMPs)

- Άμεση αναστολή → Σύνδεση μορίου τετρακυκλινών με τα κατιόντα μετάλλων του ενζύμου
 - Μερική ανάσχεση δράσης με προσθήκη Ca^{+2} ή Zn^{+2} στο θρεπτικό υλικό
- Έμμεση αναστολή → Αναστολή έκφρασης mRNA και σύνθεσης MMPs
- Έμμεση αναστολή → αναστολή μεταγραφής MMP από προφλεγμονώδεις επαγωγείς και αυξητικούς παράγοντες (στόχοι μορίου τετρακυκλινών)

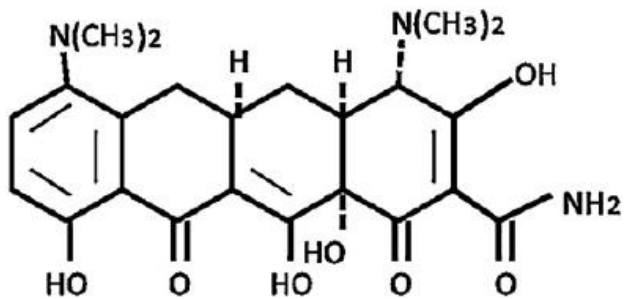


Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Matrix metalloproteinases (MMPs)

- Δραστικότητα αναστολής → Αναλόγως μορίου τετρακυκλίνης και τύπου MMP
- Μινοκυκλίνη αναστέλει
 - «gelatinases» MMP-9 και MMP-2 (οι MMP-9 πιο ευαίσθητες)
 - «Κολλαγενάσες» MMP-1, 8 και 13
 - «Stromelysin» MMP-3
- Ικανότητα Μινοκυκλίνης για ελάττωση ενζυμικής έκφρασης σε ποικίλα πειραματικά μοντέλα:
 - Κολίτιδα (πειραματικό πρότυπο ποντικού)
 - Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα
 - ΑΕΕ (πειραματικό)
 - Διαταραχή αιματοεγκεφαλικού φραγμού



Minocycline

Machado LS et al, *BMC Neuroscience* 2006;7:56

Brundula V et al, *Brain* 2002;125(Pt 6):1297

Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Αναστολή MMPs οδηγεί σε
ανάσχεση:

- Εξέλιξης νεοπλασιών
- Οστικής αποδόμησης
- Αγγειογένεσης
- Πιθανές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (αναλόγως θέσης)

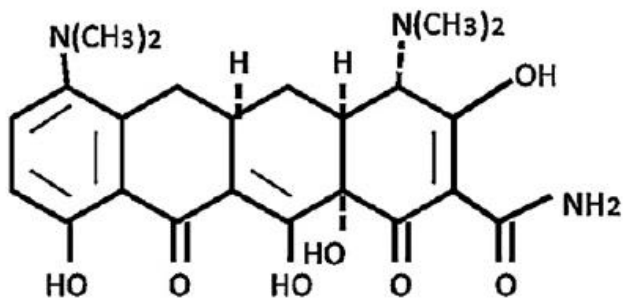
Κλινικές εφαρμογές
αναστολής MMPs:

- Περιοδοντική νόσος
- Ροδόχρους ακμή
- Πρόληψη εξέλιξης ανευρίσματος
- Ρήξη αθηρωματικής πλάκας
- ARDS

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Επαγώγιμη συνθετάση νιτρικού οξειδίου (iNOS)

- Αναστολή αυτής:
 - Κοινή ιδιότητα τετρακυκλινών
 - Επιπρόσθετη προστατευτική δράση έναντι φλεγμονής
- NO:
 - Μεσολαβητής πολλαπλών καταβολικών δράσεων της IL-1β
 - Ενίσχυση δράσης MMPs → ενίσχυση αποδόμησης ΕΘΟ
- Μινοκυκλίνη:
 - Όχι παρέμβαση στη καταλυτική δράση iNOS
 - Πιθανότερος μηχανισμός: αναστολή μεταγραφής ή μετάφρασης γονιδίου iNOS

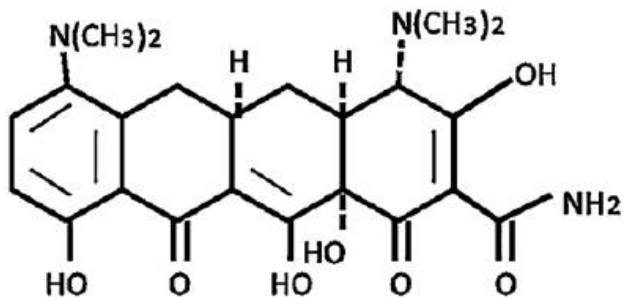


Minocycline

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Εκκριτική φωσφολιπάση A2 (sPLA2)

- Μη παγκρεατική sPLA2 → συμμετοχή στη παθογένεση:
 - Ρευματοειδούς αρθρίτιδας (αρθρική συμμετοχή)
 - Ροδόχρους ακμής
- Παγκρεατική PLA2 → ιστική καταστροφή οξείας παγκρεατίτιδας
- Μινοκυκλίνη → αναστολή PLA2 (παγκρεατικής και μη παγκρεατικής) ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ επιπέδων Ca^{+2}
- Τετρακυκλίνες → εύκολη διείσδυση στη κυτταρική μεμβράνη (οι περισσότεροι αναστολείς της PLA2 είναι συνήθως δισθενείς ή πολυσθενείς)



Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

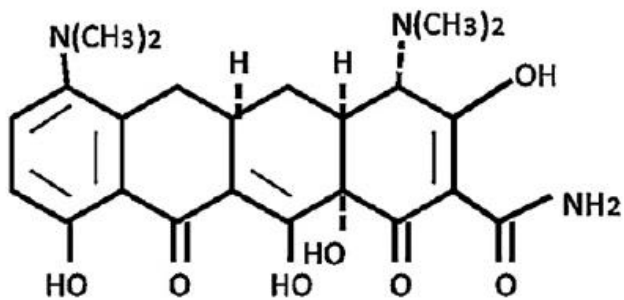
- Μελέτες: αντιφατικά αποτελέσματα
 - Μινοκυκλίνη → ενίσχυση δράσης μονοκυττάρων (ιδίως για παραγωγή IL-1β, TNFα και IL-6)
 - Μονοκύτταρα διεγερμένα με LPS: δοσοεξαρτώμενη αύξηση παραγωγής TNFα → συσχέτιση με ενίσχυση σύνθεσης mRNA TNFα
- ΑΝΤΙΘΕΤΩΣ, βάσει άλλων μελετών:
 - Μινοκυκλίνη → αναστολή LPS-διέγερσης μακροφάγων (in vitro και ex vivo)
 - Πιθανότερος μηχανισμός: μειωμένη παραγωγή και έκκριση προφλεγμονωδών μεσολαβητών (συσχέτιση με αναστολή iNOS, COX-2 και MMPs)

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

Μινοκυκλίνη → υπεύθυνη για:

- Διαταραχή της αντιγονο-παρουσιαστικής ικανότητας των (κατεξοχών) APCs, πχ Δενδριτικά κύτταρα
- Διαταραχή στην in vitro επεξεργασία αντιγόνων από APCs περιφερικού αίματος (προ παρουσίασης στα T κύτταρα)
- Αναστολή έκφρασης αντιγόνων MHC II (ανεξάρτητης IFN γ), σε συνδυασμό μειωμένης φωσφορυλίωσης πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) από τα μακροφάγα



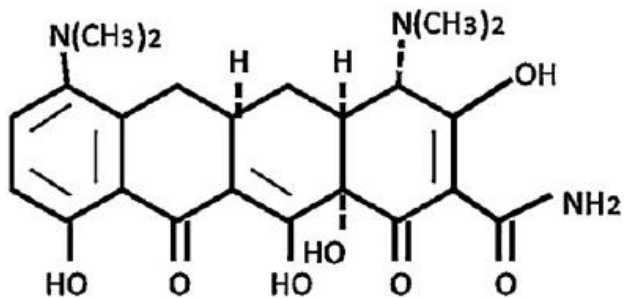
Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Ουδετερόφιλα

Μινοκυκλίνη → υπεύθυνη για:

- Μειωμένη χημειοταξία ουδετεροφίλων
- Αναστολή δράσης «κολλαγενασών»
- Σημαντική ελάττωση έκκρισης ΜΡΟ
- Αναστολή κασπάσης -1 → επίπτωση στη δράση ουδετεροφίλων (κασπάση -1: αναστολέας «αυτόματης» απόπτωσης ουδετεροφίλων κατά τη φλεγμονή → μέσω δράσης της IL-1β)

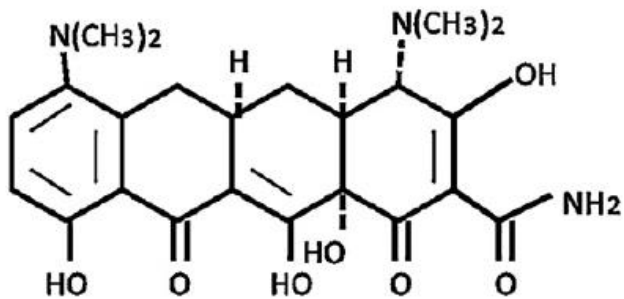


Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Τ κύτταρα

- Ελάττωση πολλαπλασιασμού Τ κυττάρων
- Ελάττωση ρυθμού ανανέωσης Τ κυττάρων: «προφόρτιση» CD4+ Τ κυττάρων in vitro με Μινοκυκλίνη → Ελάττωση αριθμού πολλαπλασιαζόμενων (Ki67+) και ενεργοποιημένων (HLA-DR+) κυττάρων
- Μινοκυκλίνη → υπεύθυνη για αυξημένο αριθμό κυκλοφορούντων άωρων (CD45RA+) κυττάρων
- Συσχέτιση με αναστολή παραγωγής κυτταροκινών

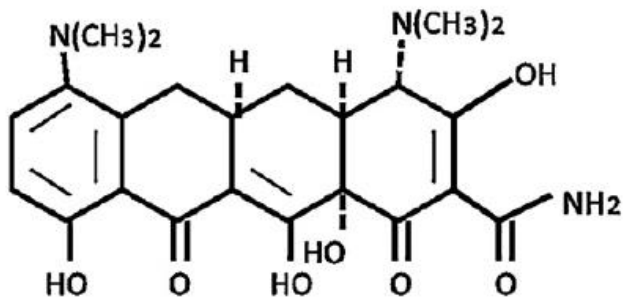


Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Τ κύτταρα

- Kloppenburg et al: Σημαντική μείωση παραγωγής IL-2, IFN γ και TNF α από Τ κύτταρα σε θρεπτικό μέσο Μινοκυκλίνης, μετά από διέγερση και 24ωρη επώαση
- Μινοκυκλίνη \rightarrow υπεύθυνη για επηρεασμένη έκφραση δεικτών επιφανείας Τ κυττάρων (καταστολή έκφρασης CD25 (υποδοχέας IL-2), CD40L και αντιγόνων HLADR)
- Διαταραχή ενεργοποίησης CD4+ Τ κυττάρων λόγω δράσης Μινοκυκλίνης στην αντιγονο-παρουσιαστική ικανότητα των APCs



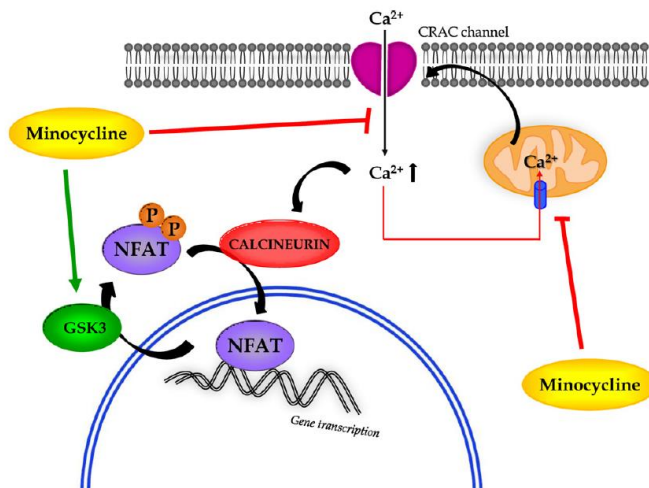
Minocycline

Kloppenburg M et al, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(4):934
Szeto GL et al, *J Infect Dis.* 2010 Apr 15;201(8):1132
Nikodemova M et al, *J Biol Chem.* 2007 May 18;282(20):15208
Kalish RS, Koujak S, *Clinical Immunology* 2004;113(3):270

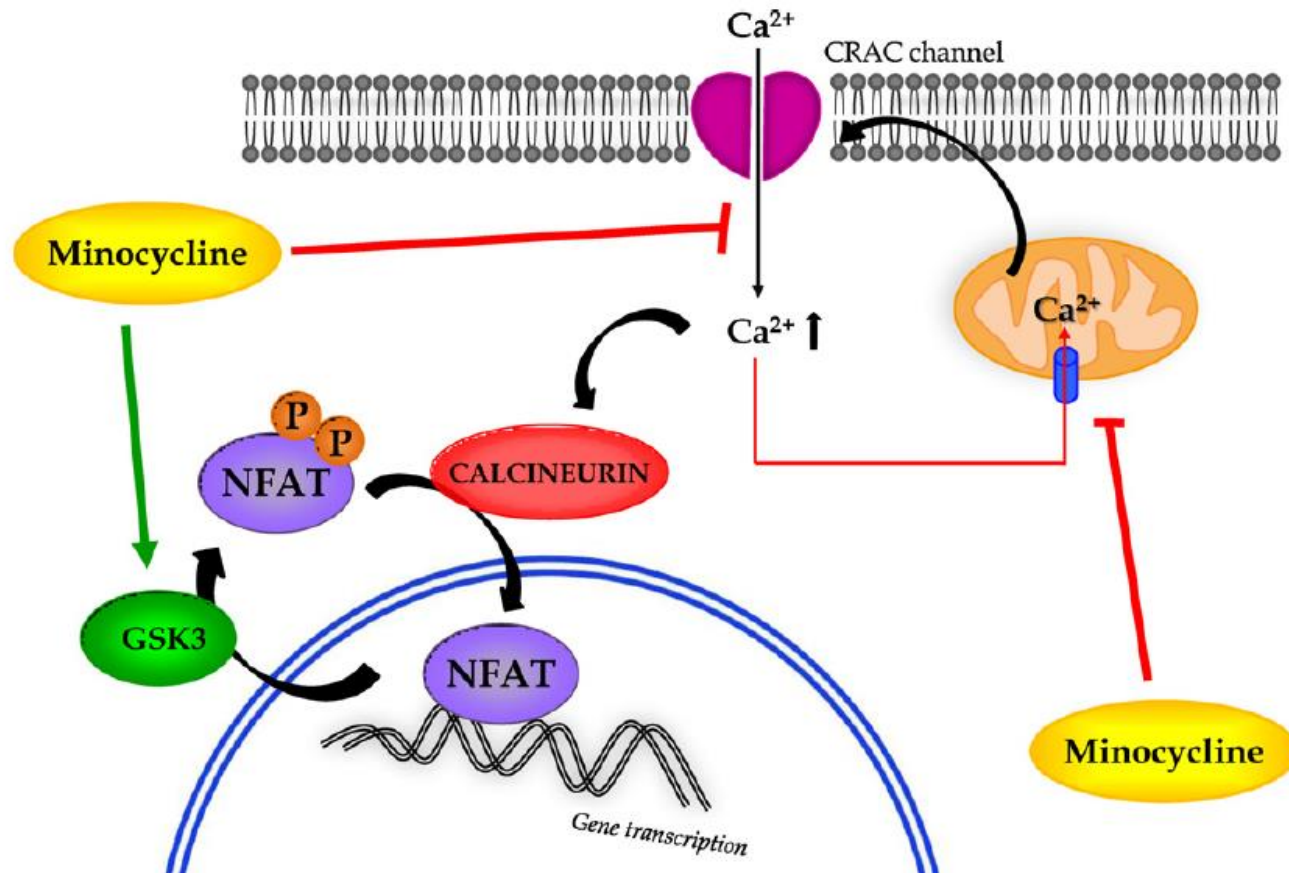
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

T κύτταρα - μηχανισμός

- Ενεργοποίηση T κυττάρων: επιτυγχάνεται μέσω εκλεκτικής καταστολής της μεταγραφής του «nuclear factor of activated T cells» (NFAT)-1
- Μινοκυκλίνη: αυξάνει την «επαναφωσφορυλίωση» του (NFAT)-1 → μετακίνησή του στον πυρήνα μειώνεται μετά από πολλές ώρες ενεργοποίησης → Ελάττωση μεταγραφικής του ικανότητας
- Δυο πιθανοί μηχανισμοί (προτεινόμενοι):
 - αυξημένη δράση της glycogen synthase kinase (GSK)-3
 - εξασθένιση ενδοκυττάριας ροής Ca^{+2}



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ



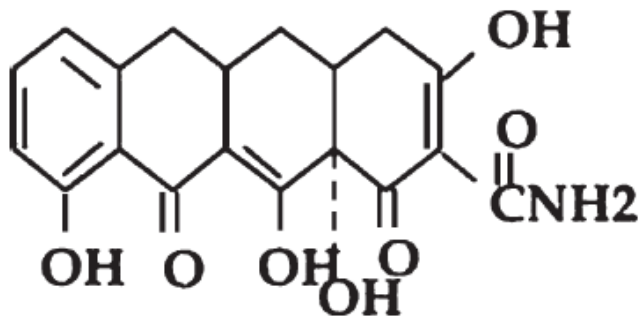
Δοσοεξαρτώμενη αναστολή
NFAT-1

- Συνήθης δόση PO: 1–2 μg/mL
- Έναρξη αναστολής: 5 μg/mL
- Ιδανική δόση: 20 μg/mL
- Πλήρης αναστολή NFAT-1:
δόσεις >40 μg/mL (κίνδυνος
ανοσοκαταστολής πολύ
χαμηλός)

Στόχος αγωγής: ΟΧΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ αλλά νέα
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΗΨΗ και ARDS

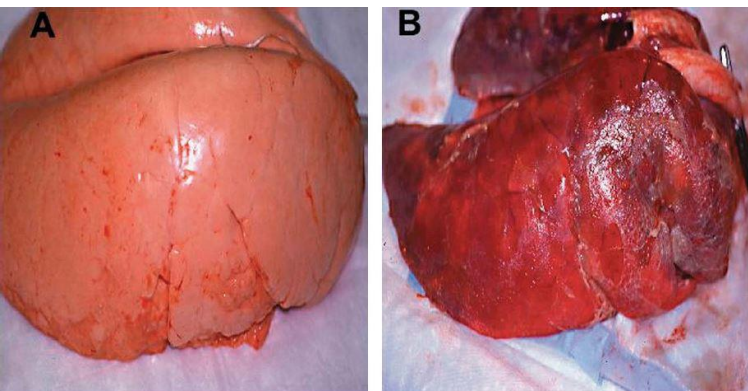


- COL-3 ή τροποποιημένη Τετρακυκλίνη-3, CMT-3: Τετρακυκλίνη χωρίς αντιμικροβιακές ιδιότητες, διατηρεί πλειοτροπικές αντιφλεγμονώδεις (ιδίως αναστολή MMPs)
- Ανασταλτική δράση έναντι:
 - TNF-α
 - IL-1β, IL-6 και άλλων ιντερλευκινών (μέσω αναστολής NFκB)
 - Platelet activating factor (PAF)
 - Προσταγλανδινών και θρομβοξανών
- Υποσχόμενος παράγοντας, ιδίως για το ARDS
- Rudek MA: Πρώτη κλινική μελέτη σε ανθρώπους (2001)

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΗΨΗ και ARDS

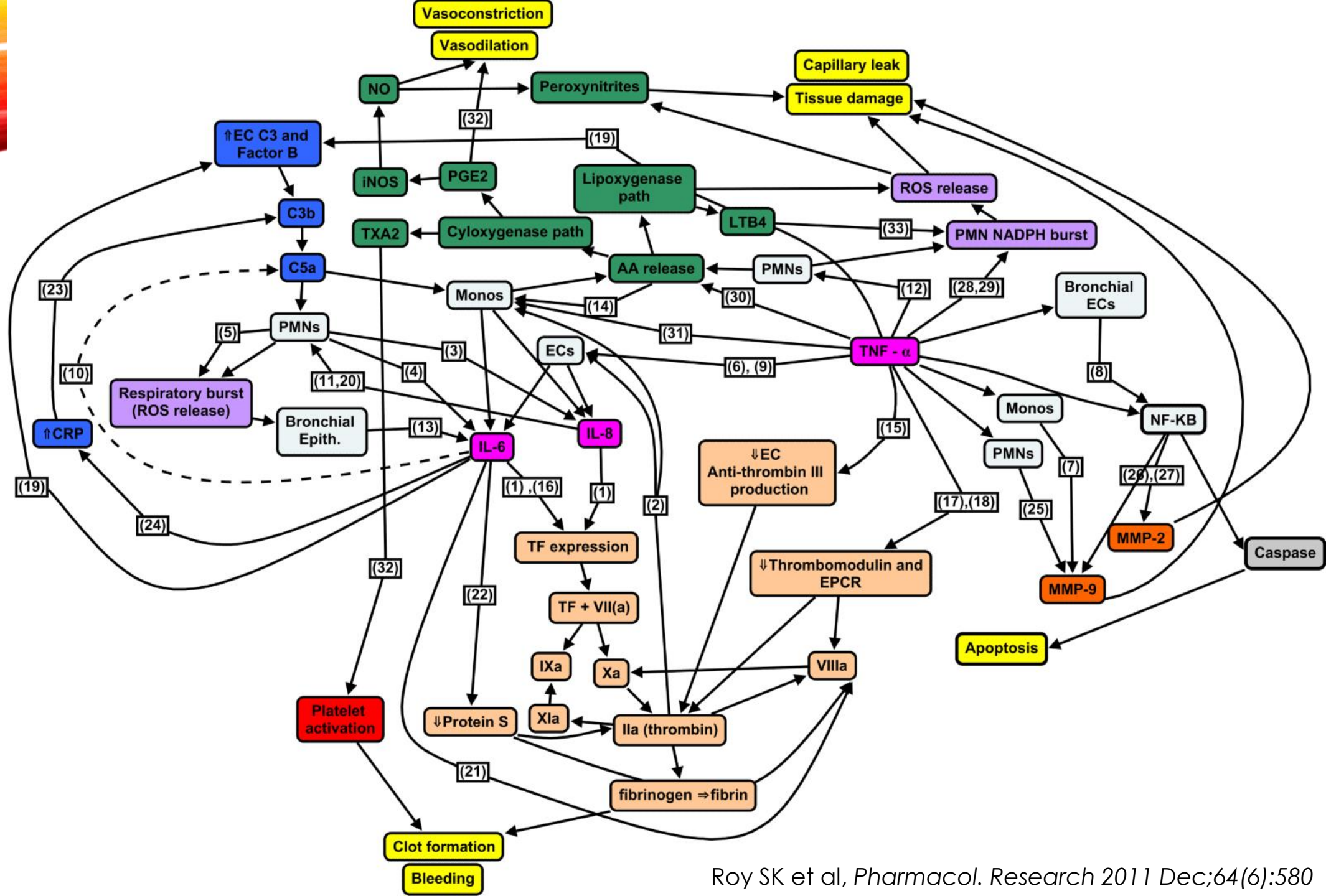
- Steinberg J → Σε πειραματικό μοντέλο πρόκλησης ενδοκοιλιακής σήψης σε χοίρους με χορήγηση COL-3 12h προθύστερα:
 - Σχεδόν πλήρης προστασία έναντι ARDS
 - Αποτροπή εκδήλωσης σηπτικής καταπληξίας
 - Μείωση επιπέδων IL-1 β και IL-6 πλάσματος
- Ίδια ομάδα, μελέτη χορήγησης 1h META πρόκληση σήψης:
 - ΌΧΙ στατιστικά σημαντικές διαφορές σε τιμές ΑΠ και επίπεδα κυτταροκινών
 - ΕΝΤΟΥΤΟΙΣ, προστασία έναντι ARDS
- Maitra et al → Σε μοντέλο πρόκλησης πολυμικροβιακής σήψης σε επίμυες: Αύξηση επιπέδων ιστικού αναστολέα Μεταλλοπρωτεΐνάσης-1 (TIMP-1) στο ήπαρ

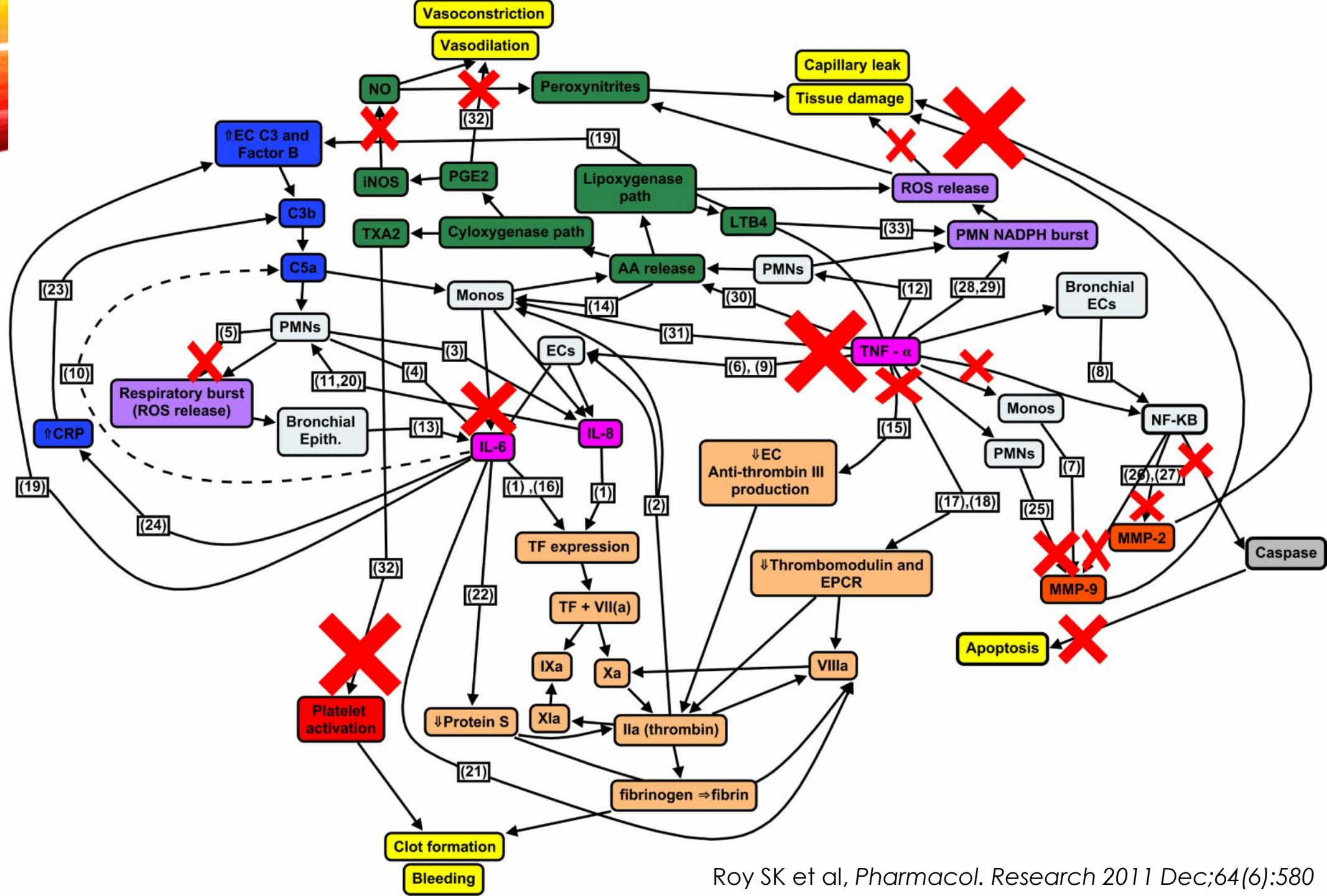


Steinberg J et al, *Shock* 2005 Oct;24(4):348

Maitra et al, *Acad Emerg Med*. 2005 Sep;12(9):797

Roy SK et al, *Pharmacol. Research* 2011 Dec;64(6):580

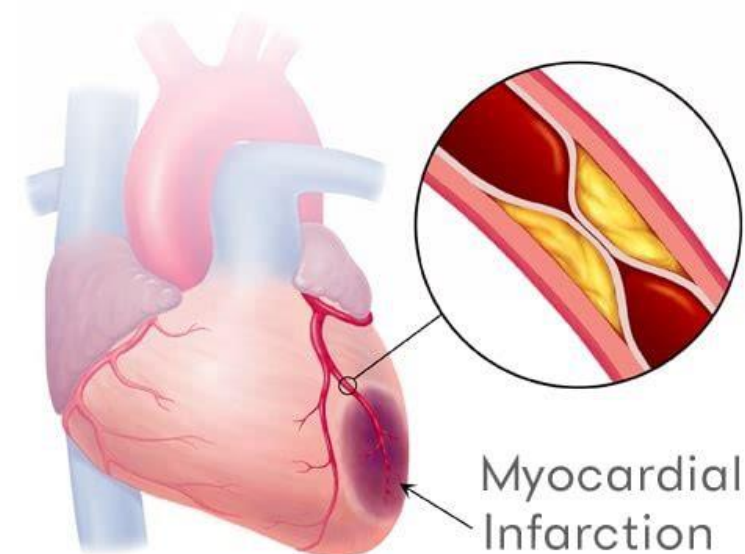




ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ισχαιμία μυοκαρδίου και επαναιμάτωση

- Δράση MMPs → ταχεία αύξηση μετά έμφραγμα μυοκαρδίου (εντός λεπτών – προσχηματισμένα αδρανή μόρια;)
- MMPs: Σημαντικοί μεσολαβητές οξείας βλάβης και διαδικασιών επούλωσης → φλεγμονή, αγγειογένεση, ουλοποίηση & remodelling
- Συμμετοχή MMPs σε θάνατο μυοκαρδιακών κυττάρων και δυσλειτουργίας θέσεων βλάβης μετά επαναιμάτωση
- Σε πειραματικό μοντέλο καρδιακής ισχαιμίας σε επίμυες, χορήγηση Δοξουκυκλίνης:
 - μείωση δραστηριότητας MMP-2 μετά επαναιμάτωση και βελτίωση συσταλτικότητας
 - Μείωση πρωτεόλυσης troponin I και ελαφρών αλύσων μυοσίνης
- ΧΡΟΝΟΣ=ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ: πρώιμη αναστολή δράσης MMP (<48 h) → αναστολή βλάβης ΕΘΟ, ενώ όψιμα φαινόμενα (>48 h) θα εξελιχθούν → φλεγμονή και διαδικασίες επούλωσης



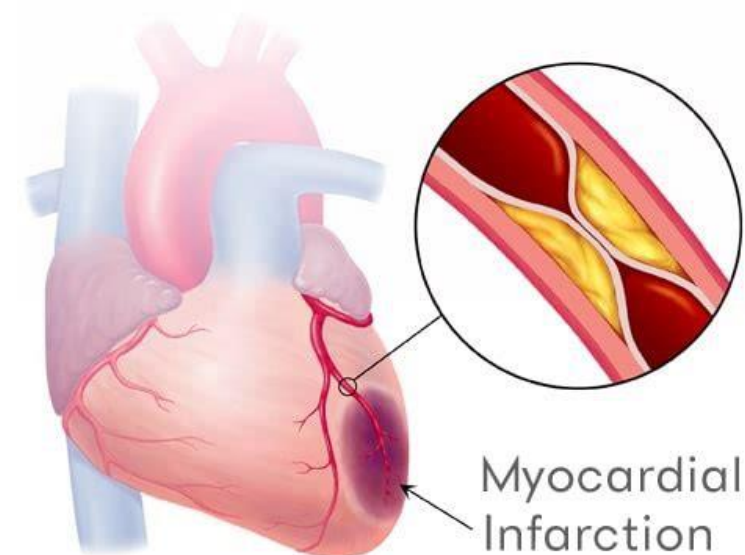
Romanic AM et al, Life Sci (2001) 68: 799
Cheung PY et al, Circulation (2000) 101: 1833
Wang W et al, Circulation (2002) 106: 1543

Griffin MO et al, Am J Physiol Cell Physiol (2010) 299: C539

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ισχαιμία μυοκαρδίου και επαναιμάτωση

- Σε πειραματικό μοντέλο καρδιακής ισχαιμίας σε επίμυες, χορήγηση Μινοκυκλίνης:
 - σημαντικός περιορισμός έκτασης εμφράγματος
 - μείωση δραστηριότητας MMP-9 και οξειδωτικού stress
- Επιπέδα Μινοκυκλίνης μυοκαρδίου ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑ αυτών του πλάσματος → ακόμη πιο αυξημένες συγκεντρώσεις στο ισχαιμούν μυοκάρδιο συγκριτικά με το υγιές
- Πιθανοί μηχανισμοί:
 - Αναστολή MMP-9
 - Εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών και αντι-αποπτωτική δράση
 - Αναστολή έκφρασης high mobility group box 1 (HMGB1)
 - Αναστολή PARP-1 (υπερενεργοποίηση οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο)

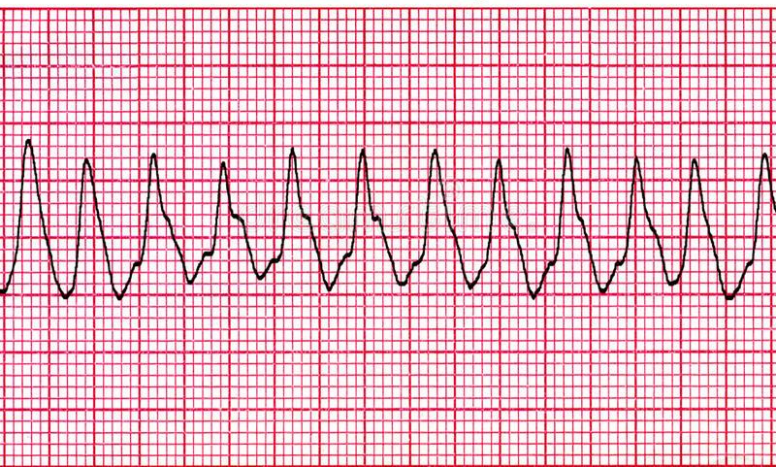


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ισχαιμία
μυοκαρδίου και
αρρυθμίες

- Ευεργετική δράση στη πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών σε επίμυες:
 - Μείωση επίπτωσης, αριθμού επεισοδίων και διάρκειας
 - Μικρότερη βαρύτητα επεισοδίων (μικρότερη επίπτωση εμφάνισης VF)
- Πιθανή συσχέτιση δράσης: ενεργοποίηση σηματοδοτικής κυτταρικής οδού PI3K/Akt και μιτοχονδριακών διαύλων KATP

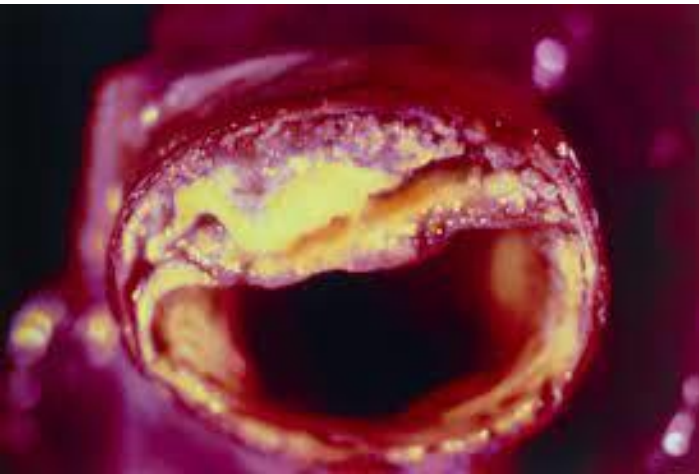
Ventricular Tachycardia



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Αθηροσκλήρωση

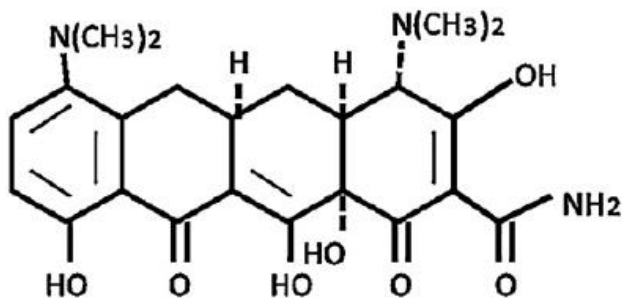
- Προστατευτική δράση έναντι μικρο-αγγειακών επιπλοκών διαβήτη
- Αναστολή δράσης MMPs και «μετανάστευσης» (επαγωγή από κυτταροκίνες) αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC): μειωμένο πάχος μέσου χιτώνα
- Αναστολή μεταγραφής mRNA και πρωτεϊνικής ενεργοποίησης σε ανθρώπινα αορτικά VSMCs in vitro (δράση MMP-9 επαγόμενη από VEGF)
- Μείωση μεγέθους αθηρωματικής πλάκας και στένωσης αυλού σε πειραματικό μοντέλο διατροφικά προκληθείσας αθηροσκλήρωσης (μέσω PARP-1 και p27Kip1-εξαρτώμενου μηχανισμού)
- Σε αορτικά κύτταρα ποντικών που δεν έφεραν γονίδιο p27Kip1 → ΚΑΜΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ δράση Μινοκυκλίνης



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Τ κύτταρα και Μικρογλοιακά κύτταρα

- Μινοκυκλίνη: διαταράσσει αλληλεπίδραση μικρογλοιακών και Τ κυττάρων
- Επώαση είτε μικρογλοιακών είτε Τ κυττάρων εγκεφαλικής προέλευσης (U937 κυτταρική σειρά) σε θρεπτικό μέσο με Μινοκυκλίνη:
 - Ελάττωση παραγωγής TNF α
 - Αύξηση παραγωγής IL-10
- ΟΜΩΣ: Προσθήκη Μινοκυκλίνης μετά τη διέγερση των κυττάρων \rightarrow παραγωγή TNF α ΔΕΝ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ



Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Μικρογλοιακά κύτταρα

Μινοκυκλίνη:

- Αναστολή ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
- Καταστολή έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και έκφρασης υποδοχέα TLR-2 (Toll-like-receptor) μετά από διέγερση με LPS
- Επαν-ενεργοποίηση μετά από διέγερση από IFN γ και LPS \rightarrow μειωμένη δραστηριότητα

Η επαν-ενεργοποίηση συνοδεύεται:

- Επαγωγή επανα-μυελίνωσης
- Ενίσχυση ωρίμανσης
- Αύξηση επιβίωσης πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων

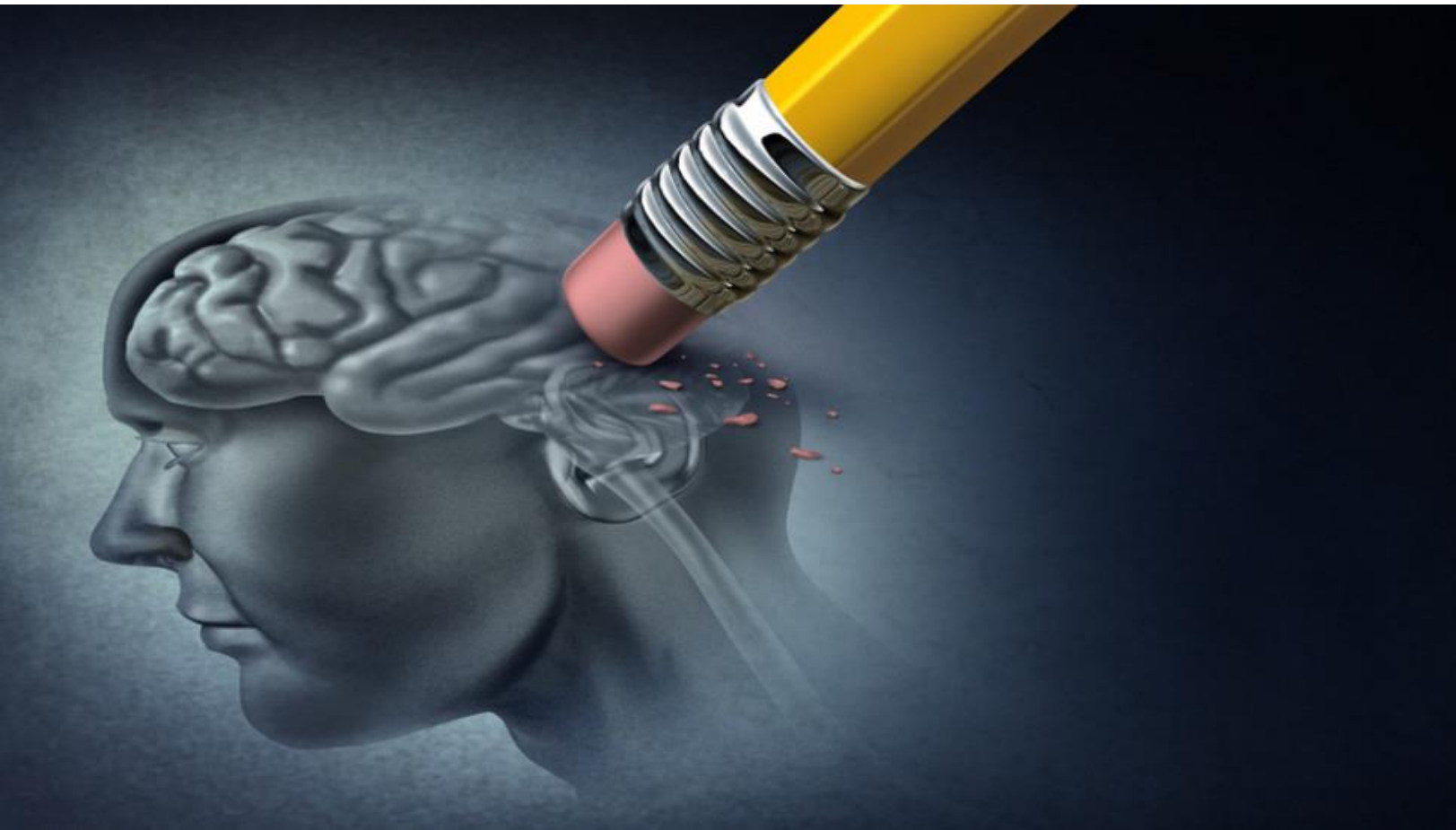
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Ακριβείς μοριακοί
μηχανισμοί:
ΟΧΙ ΠΛΗΡΩΣ ΚΑΤΑΝΟΗΤΟΙ

Μικρογλοιακά κύτταρα

- 1^{ος} πιθανός μηχανισμός: αναστολή οδού NF-κΒ
- Μινοκυκλίνη:
 - Ελάττωση μετακίνησης NF-κΒ στον πυρήνα και μειωμένη δράση εντός
 - Καταστολή σύνδεσης NF-κΒ με το DNA σε καλλιέργεια μικρογλοιακών κυττάρων προσβεβλημένων από HIV-1
- 2^{ος} πιθανός μηχανισμός: οδοί MAPKs
- Μινοκυκλίνη:
 - Καταστολή ενεργοποίησης p38 MAPK (άμεσα)
 - Καταστολή ενεργοποίησης πρωτεϊνικής κινάσης (PK)C, (έμμεση ενεργοποίηση MAPK)

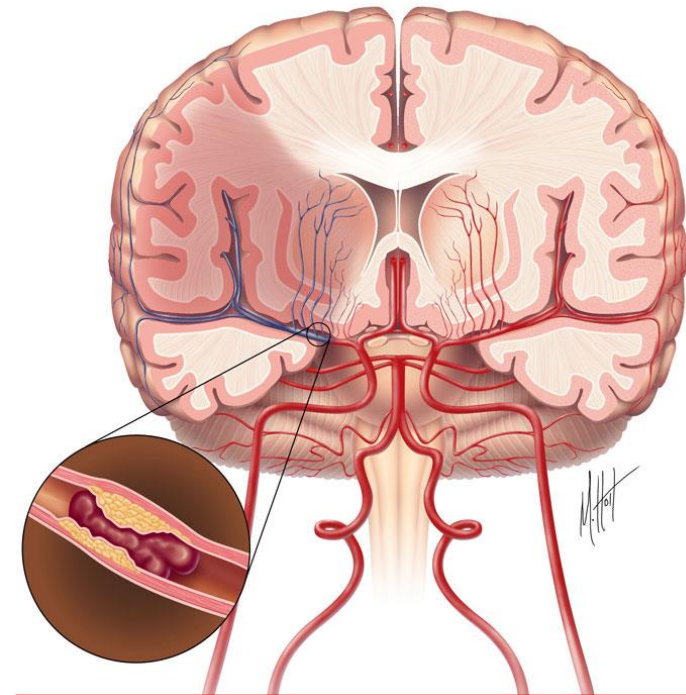
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ & ΔΟΞΥΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αγγειακή ισχαιμική νόσος

- Ενεργοποίηση φλεγμονής: Σημαντικός μηχανισμός απώλειας νευρώνων λόγω ισχαιμίας
- Συνδυαστική αγωγή υψηλών δόσεων Μινοκυκλίνης και Δοξυκυκλίνης:
 - Αύξηση επιβίωσης CA1 πυραμιδικών νευρώνων
 - Ελάττωση ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων (ακόμα και αν χορήγηση μετά από 30 λεπτά)
- Χορήγηση 10 mg/kg Δοξυκυκλίνης σε επίμυες (πειραματικό μοντέλο εστιακής ισχαιμίας ΚΝΣ και επαναιμάτωσης):
 - Ελάττωση έκτασης εμφράκτου
 - Βελτίωση λειτουργικής ικανότητας

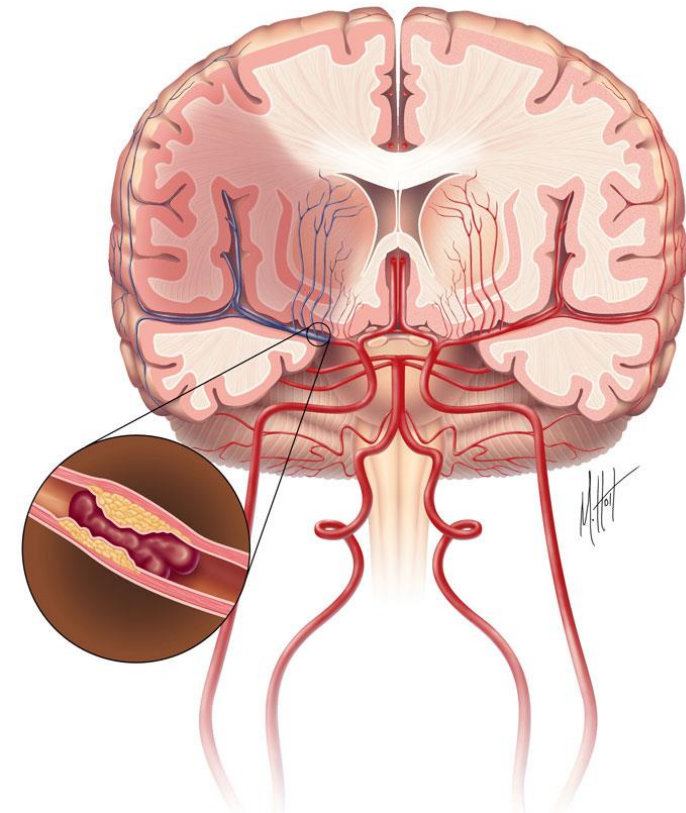


ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΜΩΣ ΠΡΙΝ ΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΣΥΜΒΑΜΑ

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αγγειακή ισχαιμική νόσος

- Ανάλογα ευρήματα σε πειραματικό μοντέλο εστιακής ισχαιμίας ΚΝΣ σε ποντικούς (παροδικής ή και μόνιμης) μετά χορήγηση συνδυαστικής αγωγής Μινοκυκλίνης, ριλουζόλης και νιμοδιπίνης
- Σε κλινική μελέτη open-label (LampI et al, 2007), χορήγηση Μινοκυκλίνης (200 mg) για 5 ημέρες, εντός 6–24 h μετά εγκατάσταση ισχαιμίας → βελτίωση κλινικής έκβασης συγκριτικά με ομάδα εικονικού φαρμάκου



Kraus RL et al, *J Neurochem* (2005) 94: 819–827

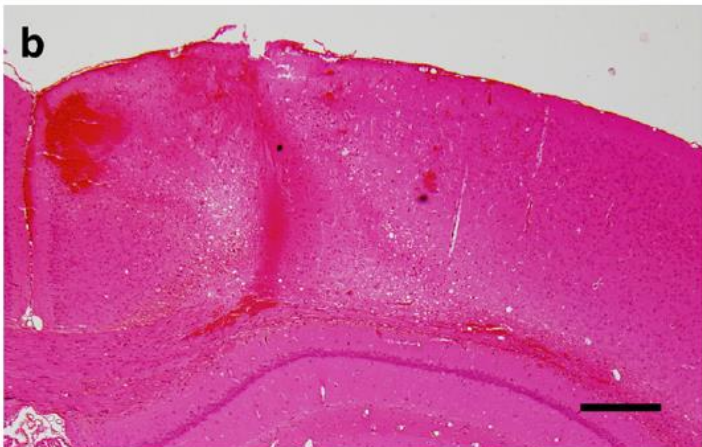
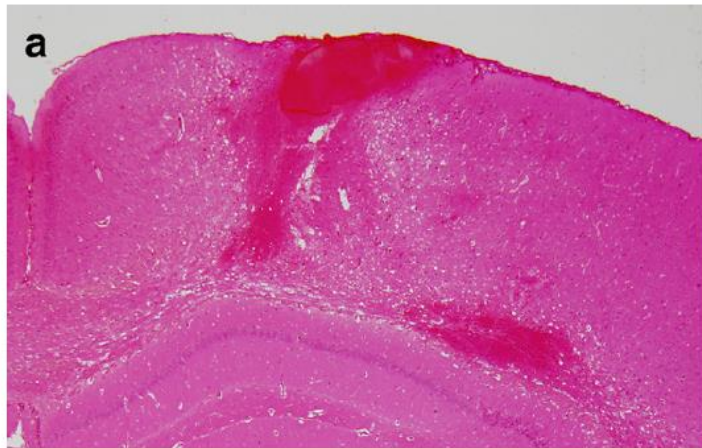
Yenari MA et al, *Stroke* (2006) 37: 1087

LampI Y et al, *Neurology* 2007 Oct 2;69(14):1404

Nau R, Tauber SC, *Curr Mol Pharmacol*. 2008 Jan;1(1):68

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

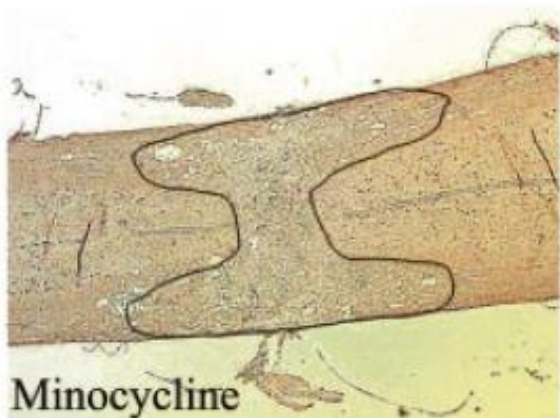
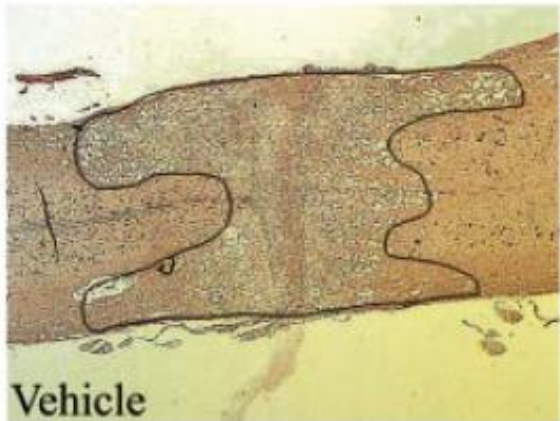
Τραυματική εγκεφαλική κάκωση



- Σε πειραματικό μοντέλο «κλειστής» εγκεφαλικής κάκωσης σε ποντικούς: Χορήγηση 45 mg/kg Μινοκυκλίνης εντός 30 λεπτών και συνέχιση με 90 mg/kg ημερησίως
 - Εντός 24 h → Μειωμένη έκταση βλάβης και βελτίωση κλινικής εικόνας
 - ΟΜΩΣ εντός 96 h → όχι σημαντικές κλινικές διαφορές μεταξύ ομάδας αγωγής Μινοκυκλίνης και controls
- ομάδας αγωγής Μινοκυκλίνης:
 - Ελάττωση ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων και έκφρασης IL-1β
 - ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΗ διήθηση ουδετεροφίλων και έκφραση κυτταροκινών

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

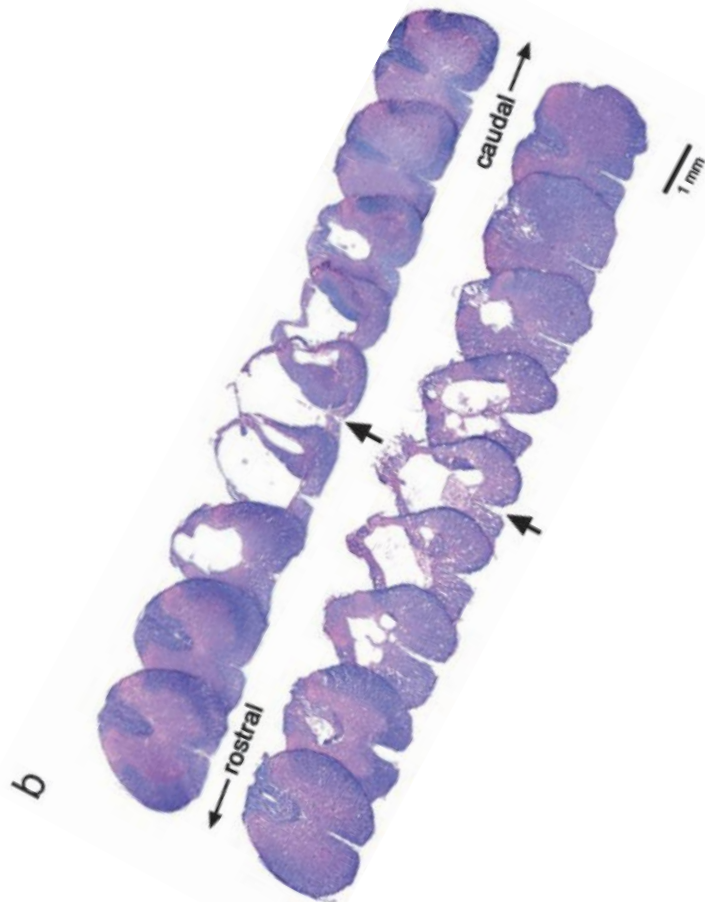
Τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού (SCI)



- Σε πειραματικά μοντέλα SCI σε τρωκτικά, Μινοκυκλίνη:
 - Σημαντική βελτίωση κινητικότητας και μυϊκής ισχύος οπίσθιων άκρων
 - Μείωση έκτασης βλάβης νωτιαίου μυελού
 - Περιορισμός απώλειας νευραξόνων
- Ομάδα χορήγησης Μινοκυκλίνης: ανώτερη συμπεριφορική βελτίωση συγκριτικά με ομάδα ποντικών χορήγησης methylprednisolone (ενδεδειγμένη αγωγή σε SCI σε ανθρώπους)
- Βραχυχρόνια και μακροχρόνια χορήγηση Μινοκυκλίνης: νευροπροστατευτική δράση νωτιαίου μυελού κεντρικότερα θέσης τραυματικής κάκωσης

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού (SCI)

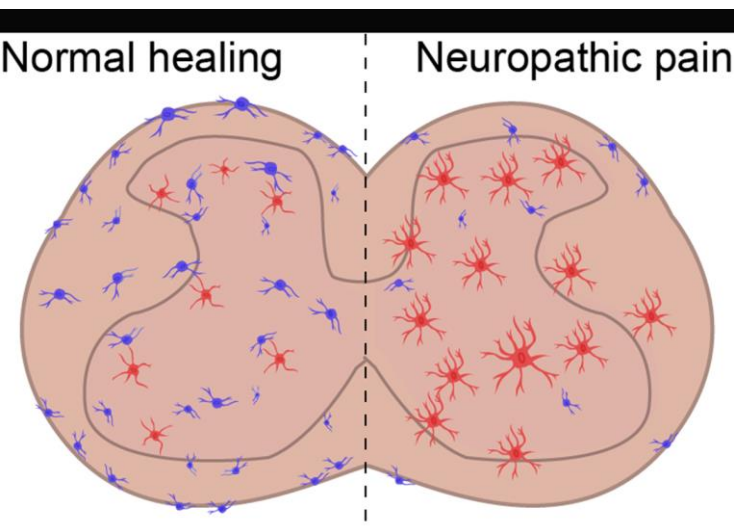


- Προστατευτική δράση Μινοκυκλίνης:
 - Περιορισμός έκτασης βλάβης κεντρικά και περιφερικά
 - Περιορισμός απώλειας κινητικών νευρώνων
 - Περιορισμός πόνου
 - Βελτίωση κινητικότητας
- Πιθανός μηχανισμός βελτίωση κινητικότητας: Αναστολή απελευθέρωσης Cytochrome c μιτοχονδρίων
- 2^{ος} πιθανός μηχανισμός: Αναστολή απελευθέρωσης pro-nerve growth factor production από μικρογλοιακά κύτταρα → Ελάττωση απόπτωσης ολιγοδενδροκυττάρων

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νευροπαθητικός πόνος

- Μινοκυκλίνη: ευεργετική δράση σε πειραματικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου (μέσω τραυματισμού περιφερικών νεύρων ή νωτιαίου μυελού ή πρόκληση φλεγμονής) μετά συστηματική (i.p.) και τοπική (ενδοραχιαία) χορήγηση
 - Πιθανός μηχανισμός: αναστολή ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
 - Χορήγηση κατά το εναρκτήριο στάδιο → μέγιστη ωφέλεια
- Μακροχρόνια χορήγηση Μινοκυκλίνης: σημαντικός περιορισμός αλλοδυνίας εκ ψύχους και υπεραλγησίας εκ θερμότητας σε πειραματικό μοντέλο διαβητικής νευροπάθειας σε γάτες
- Πιθανοί μηχανισμοί:
 - Μειωμένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών
 - Ελάττωση οξειδωτικού stress σε επίπεδο νωτιαίου μυελού



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

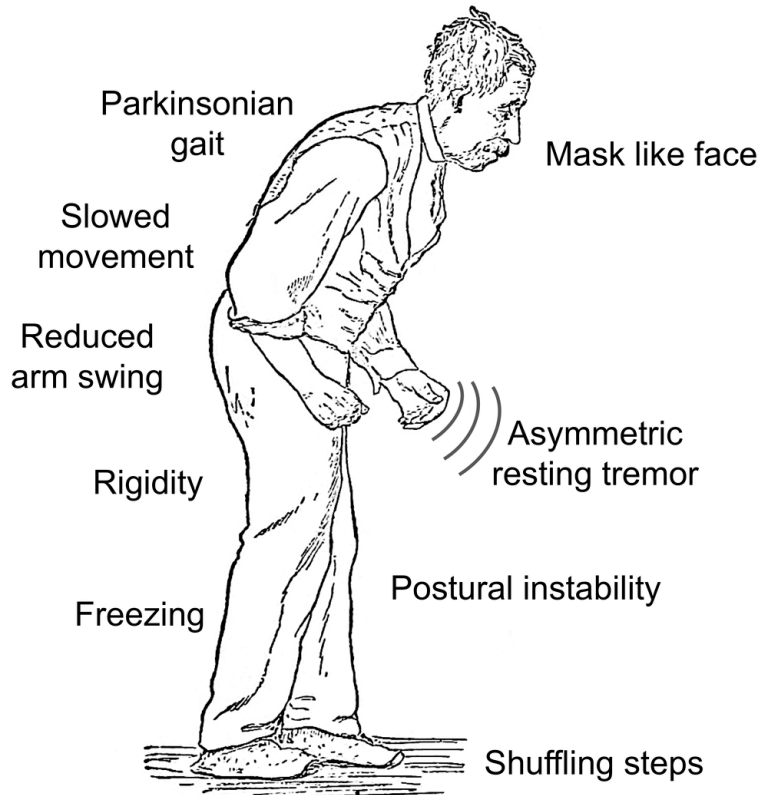
Νόσος Alzheimer

- Σε πειραματικό μοντέλο νόσου Alzheimer σε ποντικούς, η Μινοκυκλίνη:
 - Περιορίσε την απώλεια χολινεργικών κυττάρων
 - Ελάττωσε την ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων και αστροκυττάρων
 - Μείωσε τη μεταγραφή προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών
 - Περιορίσε τη γνωσιακή διαταραχή
- Σε ανάλογο μοντέλο νόσου Alzheimer σε διαγονιδιακούς επίμυες, η Μινοκυκλίνη:
 - Βελτίωσε τη συμπεριφορική διαταραχή
 - Μείωσε τα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και Αβ αλύσων αμυλοειδούς σε αρχικό στάδιο σχηματισμού εναποθέσεων



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νόσος Parkinson

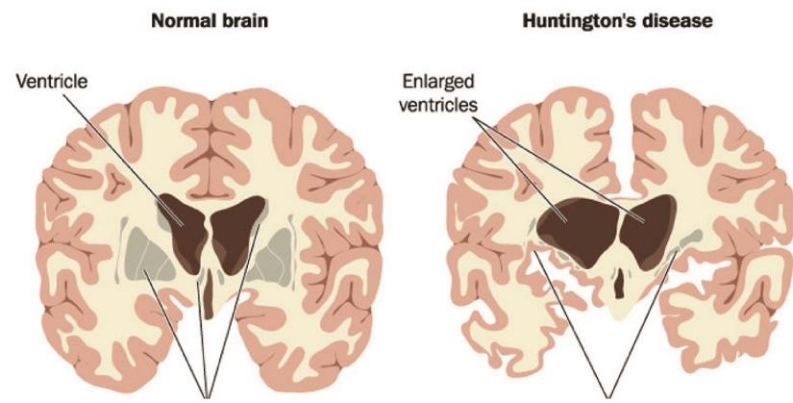


- Σε πειραματικό μοντέλο νόσου Parkinson σε ποντικούς, η Μινοκυκλίνη:
 - Προστατευτική δράση έναντι νευροεκφύλισης του ραβδωτού σώματος
 - Συσχέτιση δράσης με αναστολή δράσης των iNOS και κασπάσης-1
- Πιθανοί μηχανισμοί προστασίας των νευρώνων:
 - Ελάττωση ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
 - Αναστολή σύνθεσης IL-1 β και οξειδάσης NADPH
 - Αναστολή ενεργοποίησης iNOS
- Σε ανάλογες in vitro μελέτες με κυτταροκαλλιέργειες νευρώνων στελέχους, παρεγκεφαλίδας και μικρογλοιακών κυττάρων, ομοίως η Μινοκυκλίνη:
 - Αναστολή έκφρασης iNOS και συνακόλουθης νευροτοξικότητας επαγώμενης μέσω NO
 - Συσχέτιση με αναστολή ενεργοποίησης p38 MAPK των νευρώνων

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νόσος Huntington

- Αντιφατικά δεδομένα, εξαρτώμενα από εκάστοτε πειραματικό μοντέλο
- Χορήγηση 45 mg/kg i.p. Μινοκυκλίνης 30 λεπτά προ χορήγησης 3-nitropropionic acid (3-NP):
 - Έκπτωση κινητικών λειτουργιών σε πειραματικό μοντέλο νόσου Huntington σε ποντικούς
 - Ιστολογική εξέταση → επίταση απώλειας νευρώνων (σε σύγκριση με control ποντικούς που έλαβαν μόνο 3-NP)
- Χορήγηση Μινοκυκλίνης σε πειραματικό μοντέλο νόσου Huntington σε διαγονιδιακούς ποντικούς (R6/2) → ωφέλιμη δράση, πιο έκδηλη συγκριτικά με συνηθη πειραματικά μοντέλα της νόσου σε ποντικούς



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πλάγια
μυατροφική
σκλήρυνση (ALS)



- Χορήγηση Μινοκυκλίνης (10 mg/kg/d) σε πειραματικό μοντέλο ALS σε διαγονιδιακούς ποντικούς (φέροντες ανθρώπινο μετάλλαγμένο γονίδιο SOD1-G93A):
 - Καθυστέρηση εγκατάστασης νόσου
 - Παράταση επιβίωσης (κατά 10–22%)
- Ανάλογοι μηχανισμοί δράσης Μινοκυκλίνης:
 - Ελάττωση ενεργοποίησης κασπάσης-1 και κασπάσης-3, iNOS και p38 MAPK
 - Αναστολή απελευθέρωσης Cytochrome c μιτοχονδρίων
 - Ελάττωση ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
 - Περιορισμός απώλειας νευρώνων

Zhu S et al, *Nature* 2002;417(6884)

Nau R, Tauber SC, *Curr Mol Pharmacol.* 2008 Jan;1(1):68

Garrido-Mesa N et al, *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(2):337

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πλάγια
μυατροφική
σκλήρυνση (ALS)

- Σε επιπρόσθετες in vitro μελέτες, η Μινοκυκλίνη: Ελάττωση απόπτωσης σε καλλιέργειες νευρώνων ασθενών με νόσους κινητικού νευρώνα, συμπεριλαμβανομένης της ALS
- ΟΜΩΣ, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης III της Μινοκυκλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου:
 - Επιβαρυντική δράση Μινοκυκλίνης
 - Οι ασθενείς με ALS είχαν ταχύτερη έκπτωση σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα εικονικού φαρμάκου

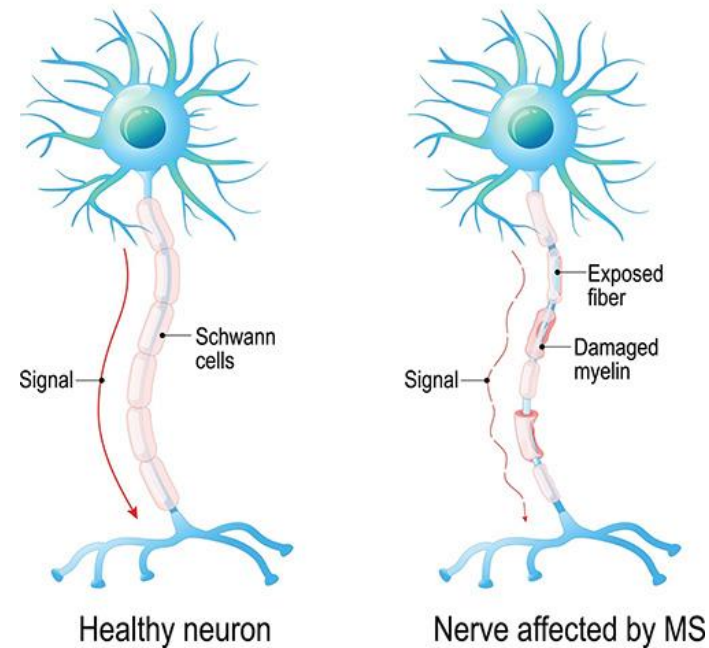


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

- Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ): καθιερωμένο πειραματικό μοντέλο πολλαπλής σκλήρυνσης
- Μινοκυκλίνη:
 - Περιορισμός κλινική και ιστολογική βαρύτητα της ΠΑΕ
 - Περιορισμός φλεγμονώδους αντίδρασης
 - Αναστολή ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
 - Καθυστέρηση εξέλιξης κλινικών συμπτωμάτων ακόμη και αν χορηγήθηκε μετά εγκατάστασή τους
- Συσχέτιση με αναστολή δράσης MMP και ελάττωση μετανάστευσης ουδετεροφίλων στο ΚΝΣ:
 - Ελαττωμένη διήθηση στο παρέγχυμα νωτιαίου μυελού
 - Ελαττωμένη έκφραση αντιγόνων MHC II μικρογλοιακών κυττάρων

Multiple Sclerosis



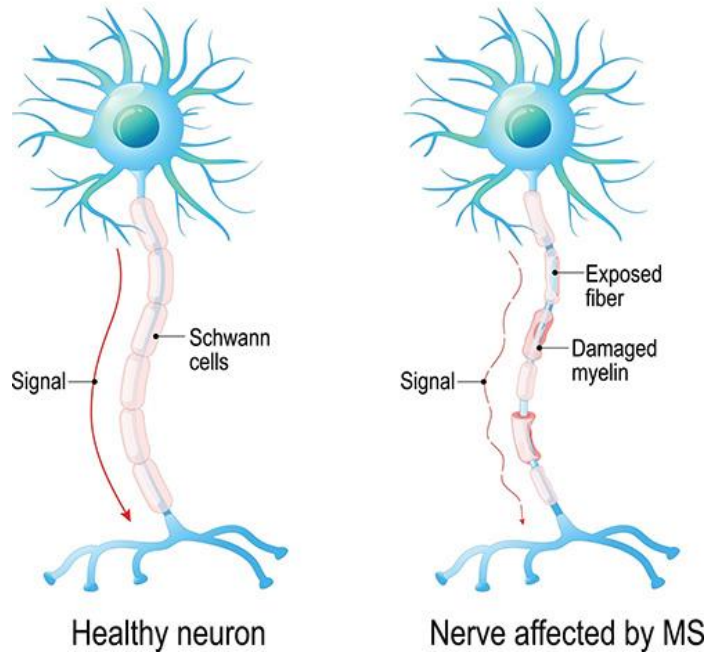
Μινοκυκλίνη: υποσχόμενη ως αγωγή έναντι πολλαπλής σκλήρυνσης

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

- Ατορβαστατίνη: ευεργετική δράση στον περιορισμό κλινικών εκδηλώσεων ΠΑΕ σε ποντικούς
- Συνδυαστική αγωγή Μινοκυκλίνης και Ατορβαστατίνης:
 - Μεγαλύτερου βαθμού περιορισμός κλινικών εκδηλώσεων από κάθε φάρμακο χωριστά (σε οξεία και χρόνια φάση)
 - Περιορισμός φλεγμονής, απομυελίνωσης & απώλειας νευραξόνων
- Κλινικές μελέτες φάσης I/II Μινοκυκλίνης σε ανθρώπους:
 - Επικύρωση ωφέλιμης δράσης
 - Ασφαλής και καλά ανεκτή
 - Σημαντική μείωση ποσοτών υποτροπής, ενεργών εστιών (MRI) και κατά τόπους εγκεφαλικής ατροφίας
 - Περιορισμός φλεγμονώδους αντίδρασης

Multiple Sclerosis



Zabad et al, *Mult Scler* (2007) 13: 517–526

Youssef S et al, *Nature* (2002) 420: 78–84

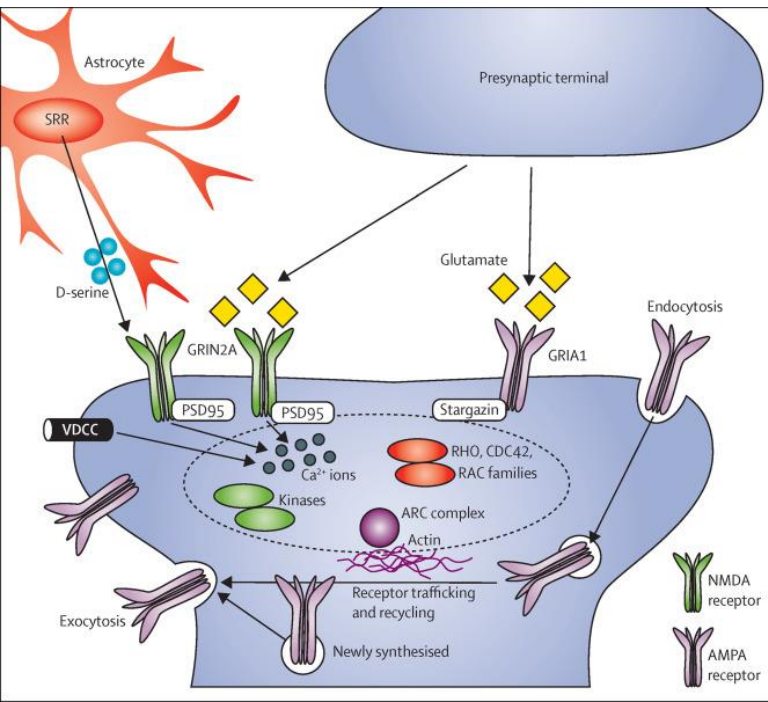
Luccarini et al, *Exp Neurol* (2008) 211: 214

Garrido-Mesa N et al, *Br J Pharmacol*. 2013 May;169(2):337

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σχιζοφρένεια

- Αποτελεσματική ως επικουρική αγωγή στα αντιψυχωτικά φάρμακα
- Πιθανή συνεργική δράση με clozapine στο γλουταμινεργικό σύστημα (ιδίως μέσω υποδοχέα GluR1 **Alpha**-amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid (AMPA))
- Συσχέτιση με βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων και λειτουργικής ικανότητας
- Προσθήκη Μινοκυκλίνης σε σχήματα χορήγησης ταυρίνης σε πρόδρομα στάδια νόσου: αντίστοιχη βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων



Owen MJ et al, *Lancet* 2016 Jul 2;388(10039):86

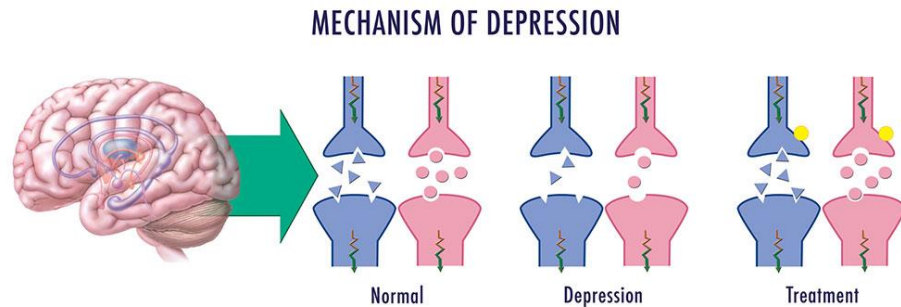
Levkovitz Y et al, *J Clin Psychiatry* 2010 Feb;71(2):138

Chaudhry IB et al, *J Psychopharmacol.* 2012 Sep;26(9):1185

Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κατάθλιψη



- Σε μελέτη open-label, επικουρική αγωγή Μινοκυκλίνης σε αντικαταθλιπτικά (fulnoxamine, paroxetine και sertraline): Ασφαλής και καλά ανεκτή στην αντιμετώπιση μονοπολικής κατάθλιψης με ψυχωσικά στοιχεία
- Σε ζωϊκό πειραματικό μοντέλο (Μαθημένη Αβοηθησία σε επίμυες), χορήγηση Μινοκυκλίνης εντός κοιλιών εγκεφάλου:
 - Αντικαταθλιπτική δράση
 - Αύξηση επιπέδων ντοπαμίνης και μεταβολιτών σε αμυγδαλές εγκεφάλου
- Σε ανάλογο πειραματικό μοντέλο, χορήγηση Μινοκυκλίνης προ διέγερσης με LPS:
 - Αύξηση επιπέδων IL-1 β στον εγκέφαλο
 - ΧΩΡΙΣ αντίστοιχη αύξηση επιπέδων IL-1 β πλάσματος (εστιασμένη αντι-φλεγμονώδης δράση Μινοκυκλίνης)

Miyaoka T et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;37(2):222–6
Arakawa S et al, *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(3):601–6
O'Connor JC et al, *Molecular Psychiatry* 2009 May;14(5):511
Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αυτισμός

- Fragile X Syndrome (FXS): Συχνότερο γενετικό αίτιο γνωσιακής δυσλειτουργίας και διαταραχών φάσματος αυτισμού
- Σε πειραματικό μοντέλο FXS σε ποντικούς, χορήγηση Μινοκυκλίνης:
 - Επαγωγή ωρίμανσης δενδριτικών συνάψεων ιπποκάμπου
 - Βελτίωση συμπτωμάτων άγχους και διαταραχών μνήμης
 - Πιθανή συσχέτιση με αναστολή δράσης MMP-9
- Σε κλινική μελέτη open-label → βελτίωση πολλαπλών συμπτωμάτων μετά χορήγηση Μινοκυκλίνης: ευερεθιστότητα, στερεότυπες κινήσεις, υπεραντιδραστικότητα και διακυμάνσεις ομιλίας



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εθισμός σε ουσίες

- Σε πειραματικά μοντέλα χορήγησης μεθαμφεταμίνης σε ποντικούς και γάτες, η Μινοκυκλίνη:
 - Περιορίσε συμπεριφορικές διαταραχές (ευερεθιστότητα και υπεραντιδραστικότητα) από δράση γλουταμινικού υποδοχέα τύπου NMDA
 - Περιορίσε ντοπαμινεργική νευροτοξικότητα
- Σε αντίστοιχο πειραματικό μοντέλο μακροχρόνιας χορήγησης μεθαμφεταμίνης σε πιθήκους, η Μινοκυκλίνη:
 - Περιορίσε την ελάτωση ντοπαμινεργικών μεταφορέων
- Άλλες μελέτες, η Μινοκυκλίνη:
 - Περιορίσε έκκριση γλουταμινικού σε νευρώνες ιπποκάμπου επίμυων
 - Αύξησε φωσφορυλίωση και έκφραση υποδοχέα GluR1-type AMPA σε νευρώνες ραβδωτού σώματος ποντικών



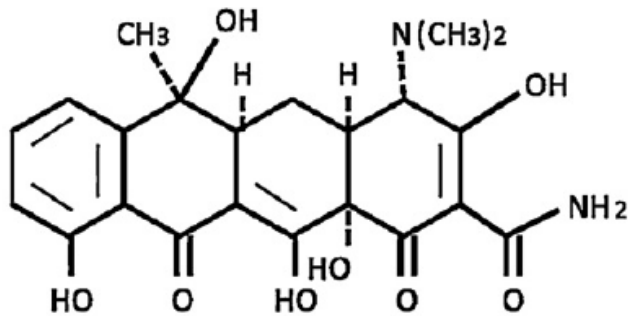
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εθισμός σε ουσίες

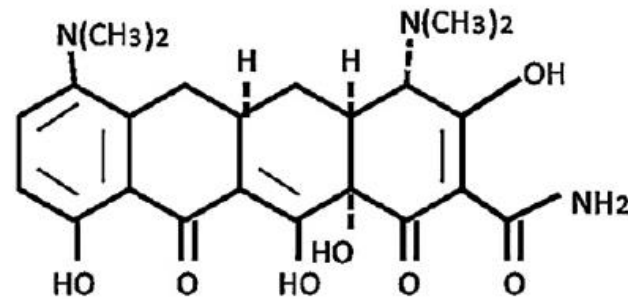
- Σε ανθρώπους, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη
Χορήγηση Μινοκυκλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου:
 - Περιορίσε το υποκειμενικό αίσθημα ανταμοιβής μετά λήψη dextroamphetamine από υγιείς εθελοντές
 - Βελτίωσε τις οξείες ψυχολογικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις
 - Βελτίωσε χρόνους αντίδρασης σε δοκιμασίες προσοχής
 - Μείωσε επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΝΟΣΟΙ



Tetracycline

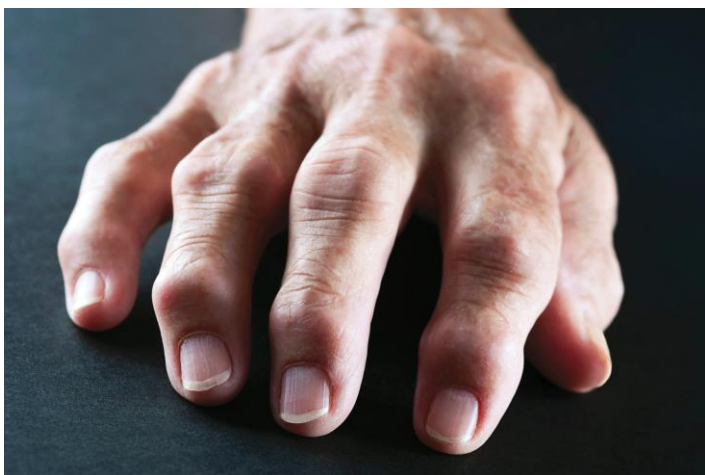


Minocycline

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Οστεοπόρωση
- Νεοπλασίες
- Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
- Αλλεργικό άσθμα
- Δερματίτιδες
- Περιοδοντική νόσος
- HIV λοίμωξη

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΝΟΣΟΙ

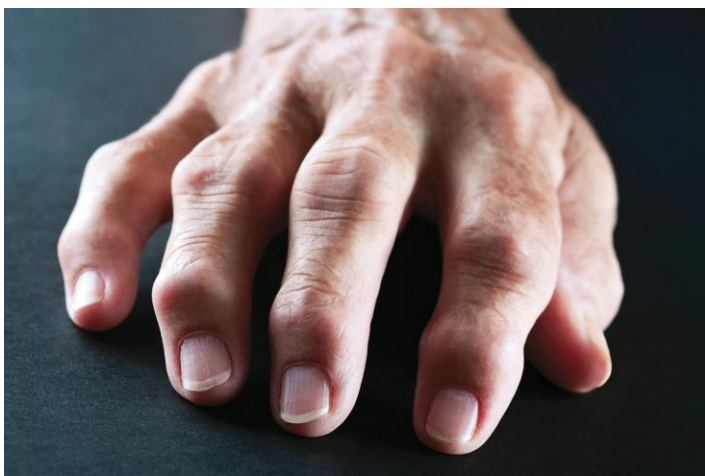
Ρευματοειδής αρθρίτιδα



- Σε πειραματικό μοντέλο ρευματοειδούς αρθρίτιδας οι Τετρακυκλίνες: Ελάττωση δραστηριότητας κολλαγενάσης στους φλεγμαίνοντες ιστούς
- ΟΜΩΣ, σε επίμυες:
 - ΟΧΙ αντιφλεγμονώδης δράση
 - Συνεργική δράση σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ
 - Αναστολή σύνθεσης ή/και ενεργοποίησης πρωτεϊνών σε θέσεις χόνδρων in vitro και in vivo
- Ομοίως σε πειραματικό μοντέλο επίμυων οι Τετρακυκλίνες: αναστροφή βλάβης από μηχανική καταπόνηση μηριαίου οστού

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΝΟΣΟΙ

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

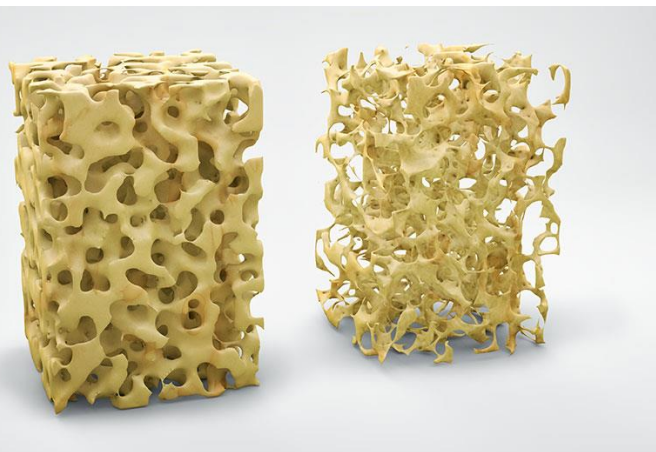


- Χορήγηση Μινοκυκλίνης σε προδρομα στάδια νόσου ή σε πάσχοντες με ήπιες εκδηλώσεις, ωφέλιμη δράση σε:
 - Οίδημα ή/και ευαισθησία αρθρώσεων
 - Κλινική αξιολόγηση με κλίμακες
 - Εργαστηριακές παραμέτρους
- Επικύρωση ανωτέρω ευρημάτων σε μετα-ανάλυση το 2003 των έως τότε κλινικών μελετών
- FDA → έγκριση των ημισυνθετικών Τετρακυκλινών για τη Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ΟΜΩΣ, ανασκόπηση του 2011 αναγνώρισε ότι άλλοι παράγοντες υπερτερούν στις Αντιφλεγμονώδεις δράσεις έναντι των Τετρακυκλινών

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

Οστεοπόρωση

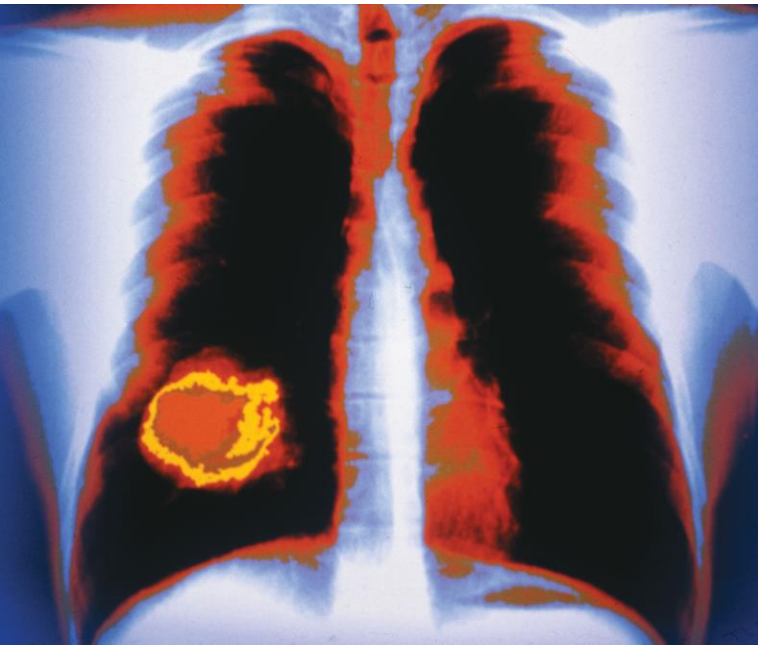
- Σε πειραματικό μοντέλο επίμυων με μετ-εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η Μινοκυκλίνη:
 - Αύξησε δημιουργία οστίτη ιστού
 - Περιορίσε οστική απώλεια
 - Αποτελεσματικότητα ανάλογη οιστρογονικής θεραπείας
- Επιπρόσθετα, η Μινοκυκλίνη: ενίσχυσε τον πολλαπλασιασμό πρόδρομων διάμεσων μυελικών κυττάρων σε μετ-εμμηνοπαυσιακούς επίμυες → πιθανή ερμηνεία διέγερσης δημιουργίας οστίτη ιστού
- Αποτελεσματική αναστολή δράσης MMPs παραγόμενες από οστεοκλάστες ή νεοπλασματικά κύτταρα → κυρίως λόγω «οστεοτροπισμού» μορίου τετρακυκλινών



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

Νεοπλασίες

- Αποδόμηση της ΕΘΟ από MMPs: σημαντικό φαινόμενο για καρκινική διήθηση και μεταστάσεις
- Μινοκυκλίνη:
 - Αναστολή in vitro επέκτασης και εγκατάστασης πνευμονικών μεταστάσεων σε κύτταρα νεφρικού αδενοκαρκινώματος (MRAC-PM2) σε ποντικούς όταν έγινε i.p. χορήγηση πριν την i.v. έγχυση των κυττάρων
 - Καταστολή «κολλαγενολυτικής» δράσης τύπου IV των κυττάρων αυτών → περαιτέρω μείωση μεταστατικής ικανότητας
 - Αναστολή MMPs παραγόμενων από οστικές μεταστάσεις λόγω «οστεοτροπισμού»
- Σε συνδυασμό με celecoxib → Αναστολή οστικών μεταστάσεων καρκίνου μαστού σε πειραματικό μοντέλο ποντικών:
 - Αύξηση απόπτωσης νεοπλασματικών κυττάρων
 - Ελάττωση έκφρασης MMP-9 και VEGF



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

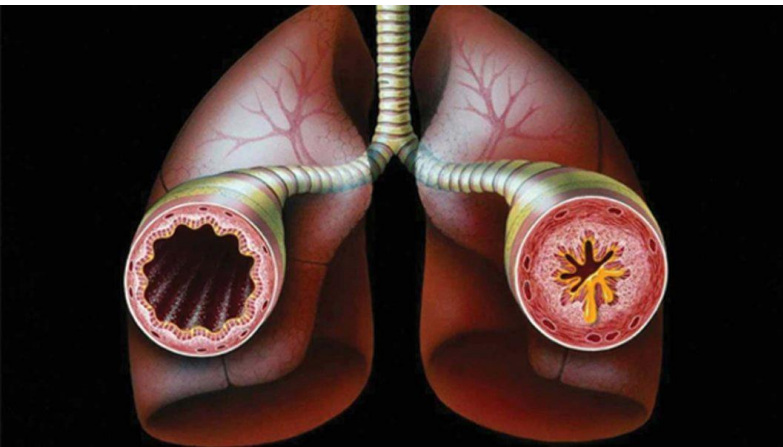
Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου

- Μινοκυκλίνη: προφυλακτική και θεραπευτική δράση έναντι κολίτιδας προκληθείσας από νατριούχοθειική δεξτράνη → σημαντική μείωση θνητότητας και περιορισμός βαρύτητας νόσου
- Πιθανοί μηχανισμοί: Ελάττωση έκφρασης iNOS και MMPs στους εντερικούς ιστούς
- Υψηλότερη αποτελεσματικότητα από αντιμικροβιακά χρησιμοποιούμενα ως αγωγή στην ΙΦΝΕ, όπως η Μετροϊνιδαζόλη
- Αποκατάσταση «ανισορροπίας» μικροβιώματος μετά αγωγή Μινοκυκλίνης → ΟΧΙ παρατηρηθείσα με άλλα αντιμικροβιακά



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

Αλλεργικό άσθμα



- Μινοκυκλίνη: Καταστολή IgE απόκρισης σε ανθρώπους και τρωκτικά (χωρίς αντίστοιχη σε IgM, IgG & IgA)
- Ισχυρή in vitro καταστολή IgE απόκρισης από κύτταρα μνήμης σπληνός και μεσεντερίων λεμφοδένων από BPO-KLH ευαισθητοποιημένους ποντικούς
- Σε ασθματικούς ασθενείς: in vitro καταστολή παραγωγής IgE από PBMCs → ΟΧΙ μεταβολή επιπέδων IgE από καλλιέργειες PBMCs μη ασθματικών
- Σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με ομάδα εικονικού φαρμάκου, η Μινοκυκλίνη:
 - Μείωσε συχνότητα και βαρύτητα εκδηλώσεων
 - Βελτίωσε σπυρομετρικά αποτελέσματα
 - Μείωσε ανάγκες ΡΟ κορτικοειδών

Daoud A et al, *Allergy Asthma Proc.* May-Jun 2008;29(3):286

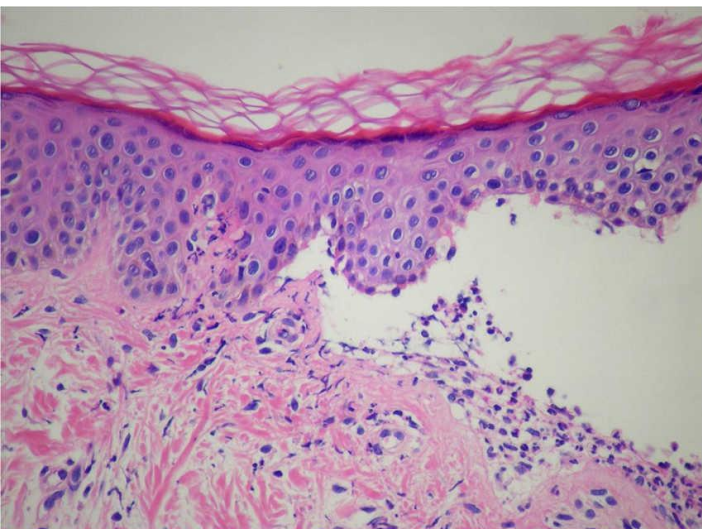
Joks R et al, *Int Immunol* 2010 Apr;22(4):281

Garrido-Mesa N et al, *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(2):337

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

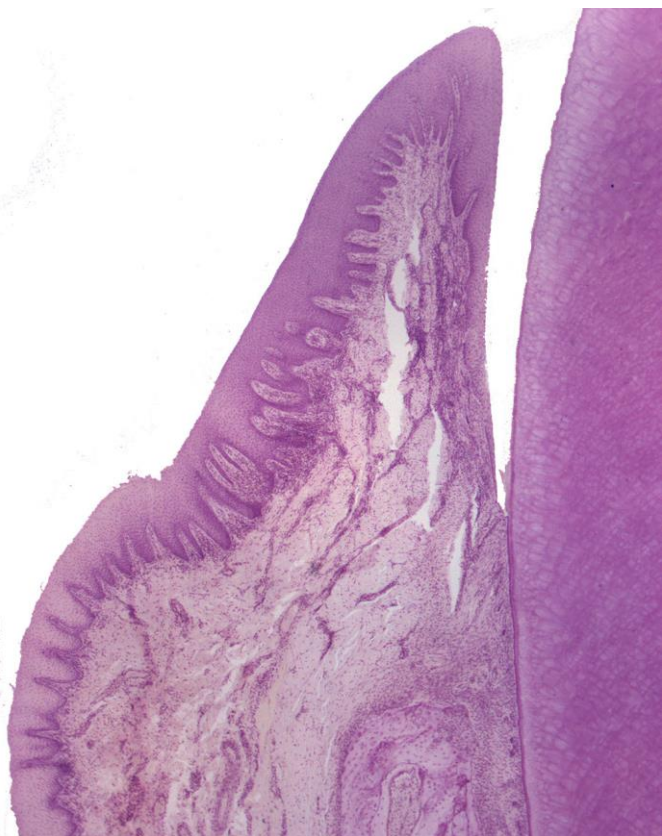
Δερματίτιδες

- Χρήση Μινοκυκλίνης σε μη-λοιμώδεις δερματίτιδες:
 - Φλεγμονώδης ακμή
 - Ροδόχρους ακμή
 - Φλυκταινώδεις δερματώσεις
 - Ουδετεροφιλικές δερματώσεις
 - Δερματική σαρκοείδωση
- Συγχορήγηση με κορτικοειδή
- Κλινικές μελέτες μη τυχαιοποιημένες ή χωρίς με ομάδα εικονικού φαρμάκου, μικρός αριθμός συμμετεχόντων
- Τρέχουσα θεραπευτική κλίνει υπέρ της Δοξυκυκλίνης:
 - Ανάλογη αποτελεσματικότητα
 - Μειωμένη επίπτωση ΑΕ (υπέρχρωση δέρματος, ζάλη, αντιδράσεις υπερευαισθησίας)



ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

Περιοδοντική νόσος



- Φλεγμονώδης διαδικασία παράλληλα με δράση παθογόνων
- Μινοκυκλίνη:
 - Σημαντικού βαθμού διέγερση οστεοβλαστών
 - Μακροχρόνια χορήγηση (σε πειραματικά μοντέλα) → αύξηση ΕΘΟ «πλούσιας» σε Ca^{+2}
- Αύξηση επιβίωσης και πρωτεϊνοσύνθεσης σε ινοβλάστες ούλων ανθρώπου – ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ σε ινοβλάστες περι-οδοντικών συνδέσμων και επιθηλιακά κύτταρα

Soory M, *Open Dent J.* 2008;2:5

Suzuki A et al, *J Periodont Res.* 2006 Apr;41(2):124

Garrido-Mesa N et al, *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(2):337

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

HIV λοίμωξη



- Μινοκυκλίνη: Αναστολή ενεργοποίησης ιού HIV και ιικού πολλαπλασιασμού σε μικρογλοιακά κύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα
- Σε πειραματικό μοντέλο μακάκων με simian immunodeficiency virus (SIV) και σχετιζόμενη νευρολογική προσβολή, χορήγηση Μινοκυκλίνης:
 - ηπιότερες εκδηλώσεις εγκεφαλίτιδας, μειωμένη έκφραση φλεγμονώδων δεικτών ΚΝΣ και περιορισμός απώλειας νευραξόνων
 - Σημαντική μείωση ιικού φορτίου σε ΕΝΥ και πλάσμα
 - Ελάττωση συγκέντρωσης κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα
- Σε in vitro μελέτες η Μινοκυκλίνη:
 - Ελάττωση ενεργοποίησης p38 και πολλαπλασιασμού HIV σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα
 - Ελάττωση σύνθεσης MCP-1/CCL2

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

HIV λοίμωξη



- Κλινική μελέτη πιθανής ευεργετικής δράσης Μινοκυκλίνης σε ασθενείς HIV με γνωσιακές διαταραχές (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00361257>):
 - Ελάττωση επανενεργοποίησης ιού HIV από λανθάνουσα μορφή
 - Ελάττωση έκφρασης ιικού RNA σε de novo λοίμωξη (στέλεχος HIV NL4-3)
 - Επίδραση Μινοκυκλίνης σε CD4+ T-κύτταρα → Ελάττωση ικανότητας εισόδου ιού HIV
 - Δοσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση Μινοκυκλίνης στην ενσωμάτωση DNA και στη μεταγραφή
- Νέα υποσχόμενη αγωγή συντήρησης ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ HAART

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΟΣΟΙ

HIV λοίμωξη

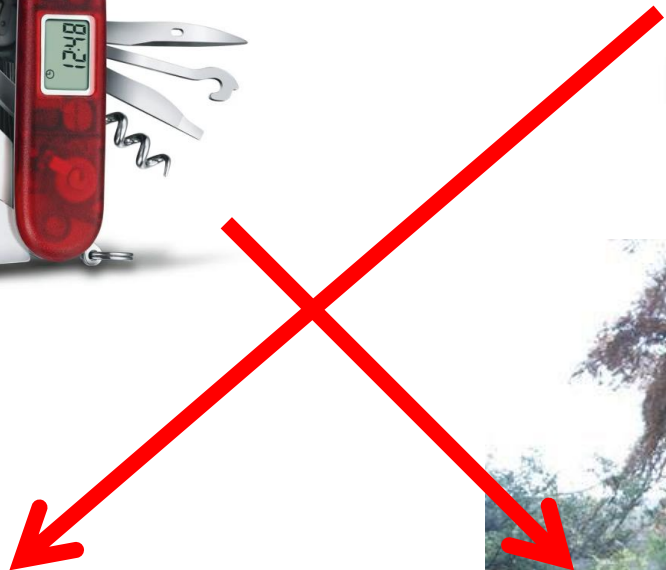


ΟΜΩΣ, παρά τις ευεργετικές δράσεις...

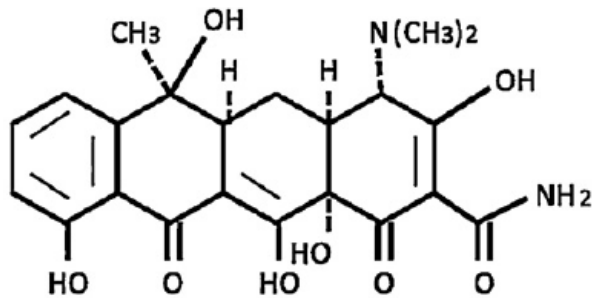
- Σε μικρής κλίμακας κλινική μελέτη χορήγησης Μινοκυκλίνης: αποτυχία ελέγχου HIV λοίμωξης βάσει ιικού φορτίου ENY ή ανοσολογικής ενεργοποίησης σε παύει HIV-1 ασθενείς (προ χορήγησης HAART)
- Μινοκυκλίνη:
 - αρκετά ασθενής ώστε προκαλέσει ανοσολογική ενεργοποίηση και αναστολή ιικού πολλαπλασιασμού
 - μικρή επίδραση σε ενεργοποίηση μακροφάγων στο ΚΝΣ ή συστηματικά
- Διαφορές στα είδη (άνθρωποι έναντι μακάκων), σε διάρκεια νόσου και σε στόχους του ιού (όπως παρουσία εγκεφαλίτιδας) πρέπει ληφθούν υπ' όψιν



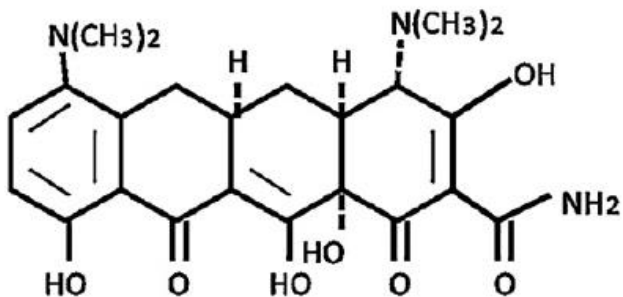
USE IT



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – TAKE HOME MESSAGES



Tetracycline



Minocycline

- ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ
- Αναστολή πολλαπλών ενζυμικών μηχανισμών
- Αντιοξειδωτικές ιδιότητες
- Δράση (σχεδόν) σε όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού
- ΣΗΨΗ → Υποσχόμενος φαρμακευτικός παράγοντας
- Ιδιαίτερη επίδραση σε παθολογικές καταστάσεις ΚΝΣ
- Ποικίλα άλλα νοσήματα → ΥΠΑΡΚΤΗ ΟΦΕΛΕΙΑ, όμως ΟΡΙΑΚΗ → ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

ΑΝΑΓΚΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

