



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

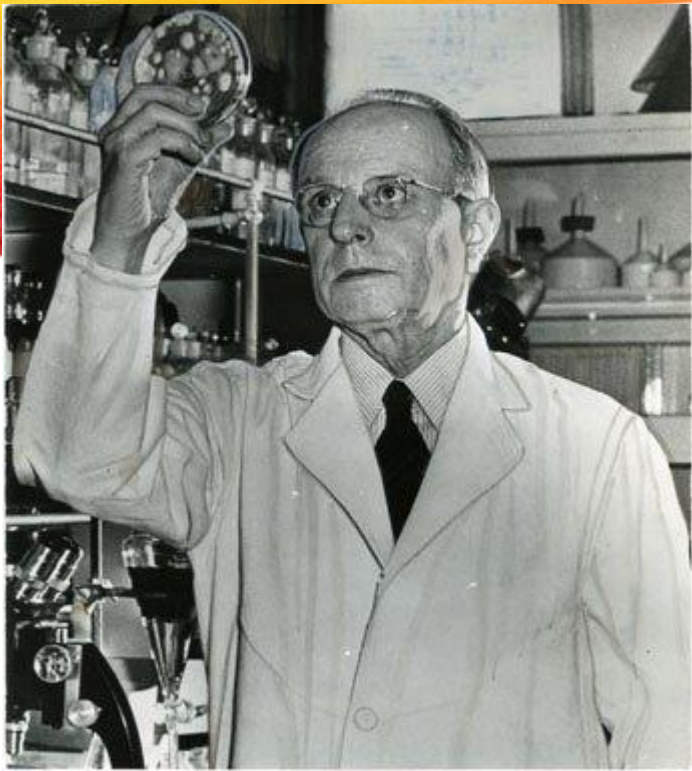
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

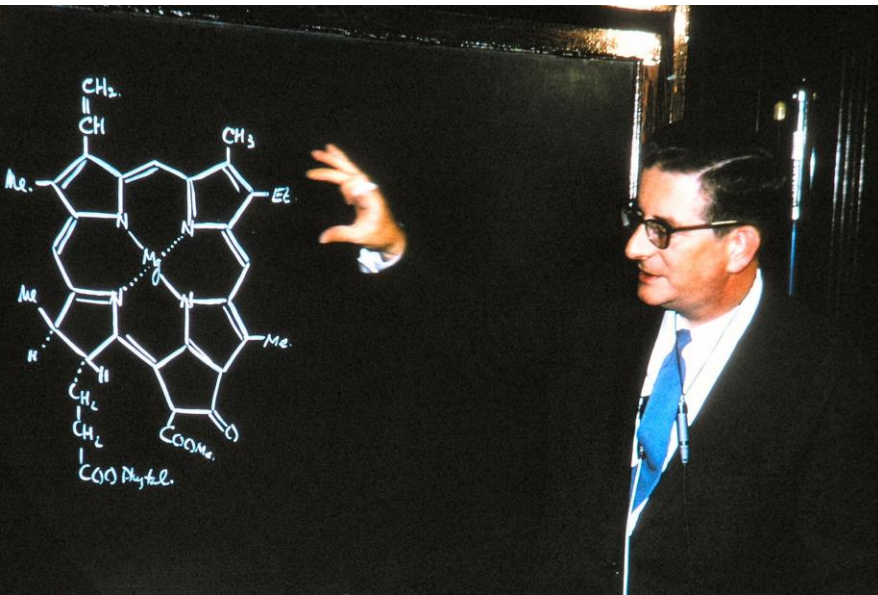
Νικόλαος Ι. Αντωνάκος

Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

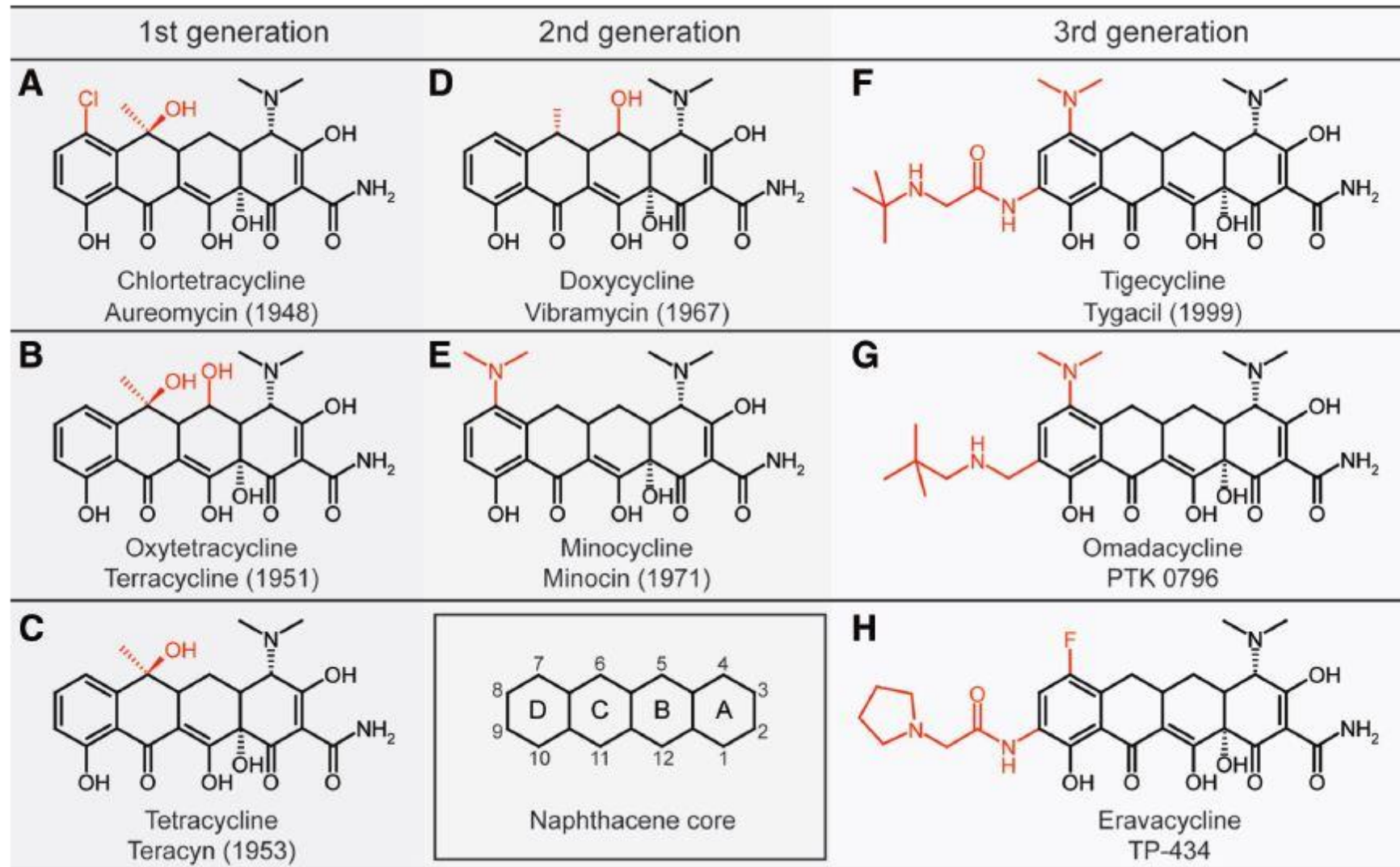


ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- 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)

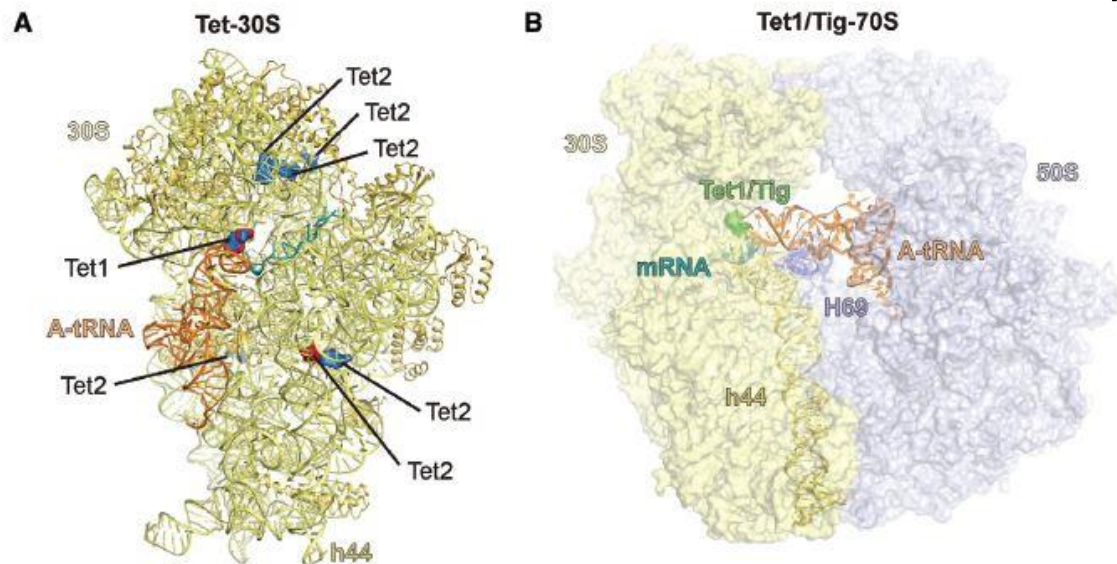


TETΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ



ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

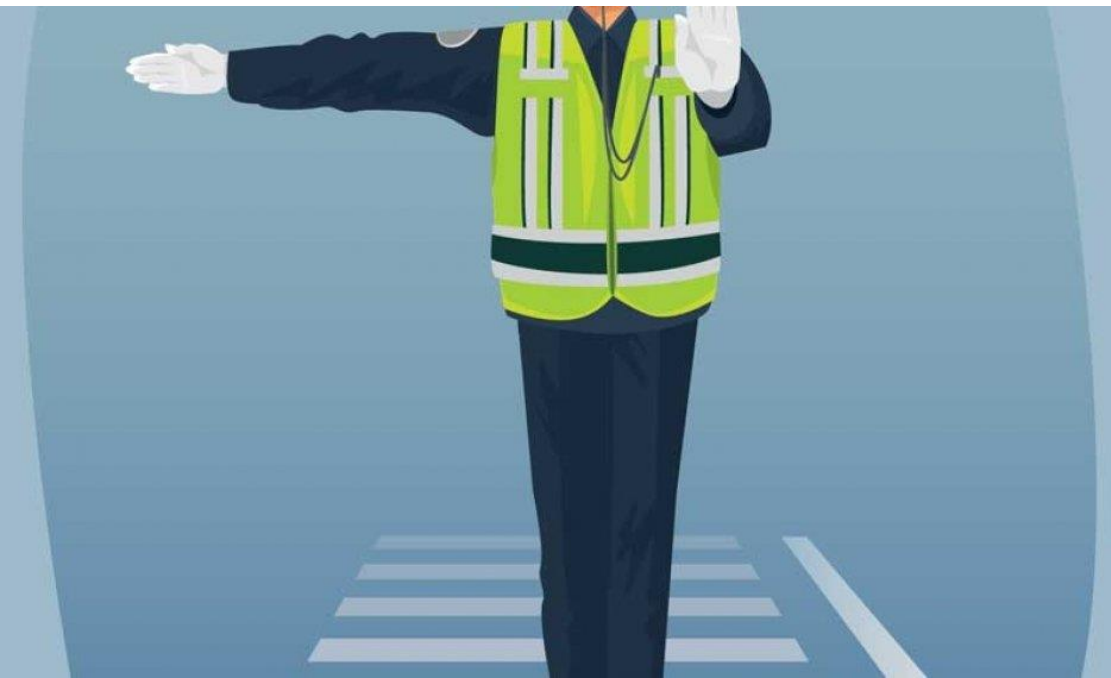
- Σύνδεση με υπομονάδα 30S ριβοσώματος προκαρυωτικών κυττάρων
- Μικρότερου βαθμού σύνδεση με ριβοσώματα ευκαρυωτικών κυττάρων
- Αντιμικροβιακό φάσμα ευρύ:
 - Gram (+) αερόβια
 - Gram (-)
 - Αναερόβια
 - Πλασμώδια



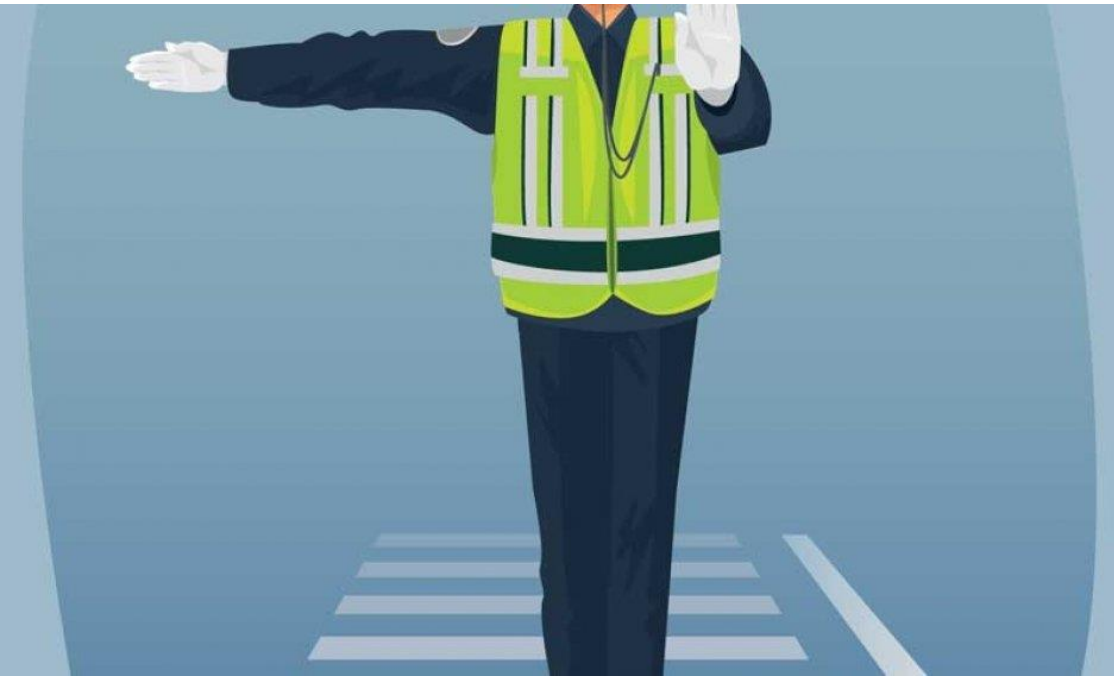
ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ



- 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

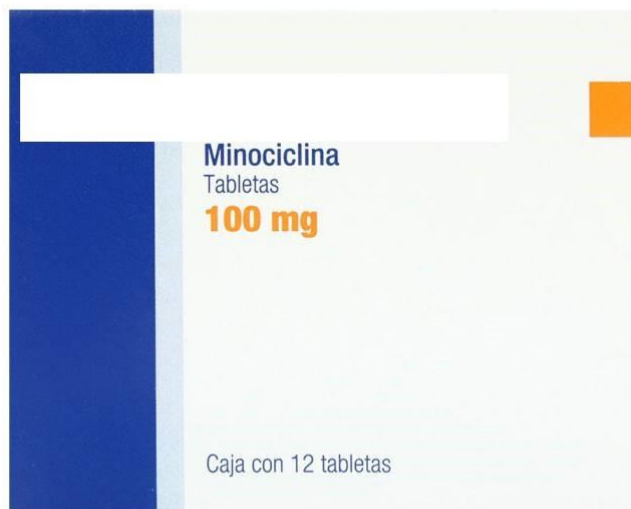


ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ



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

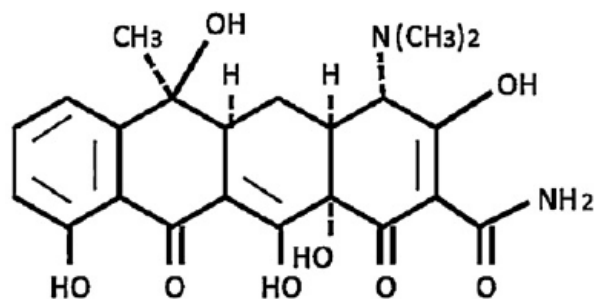
Novel therapies.

Trentham DE.

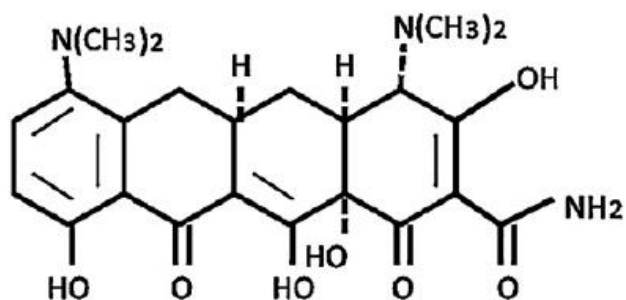
Curr Opin Rheumatol. 1990 Jun;2(3):506-9. doi: 10.1097/00002281-199002030-00015.

PMID: 2203433 Review.

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ



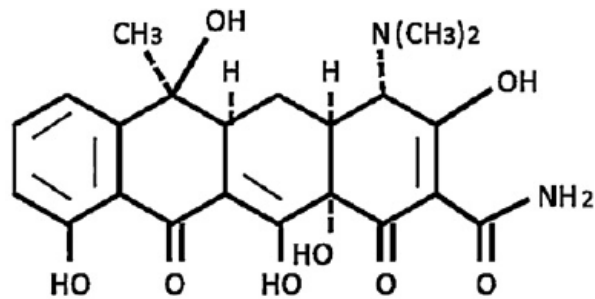
Tetracycline



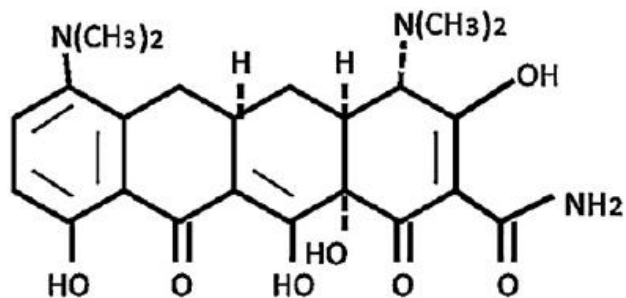
Minocycline

- 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

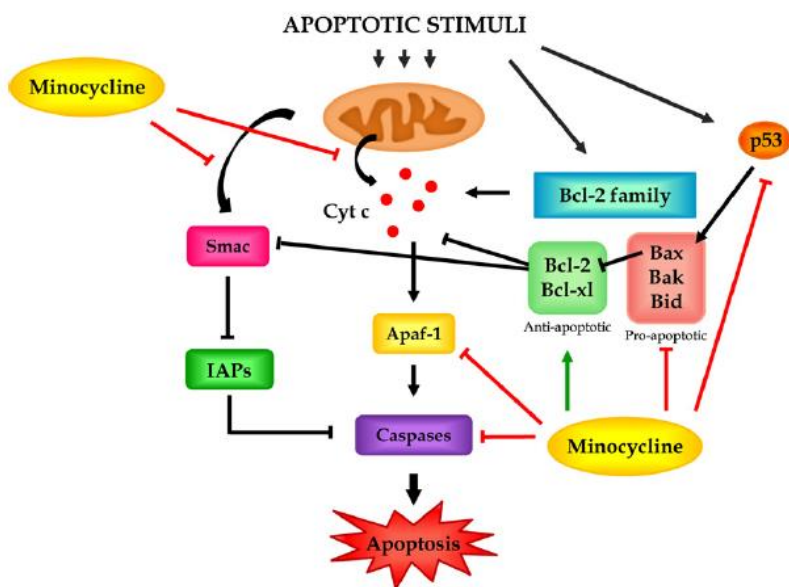


Minocycline

- 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

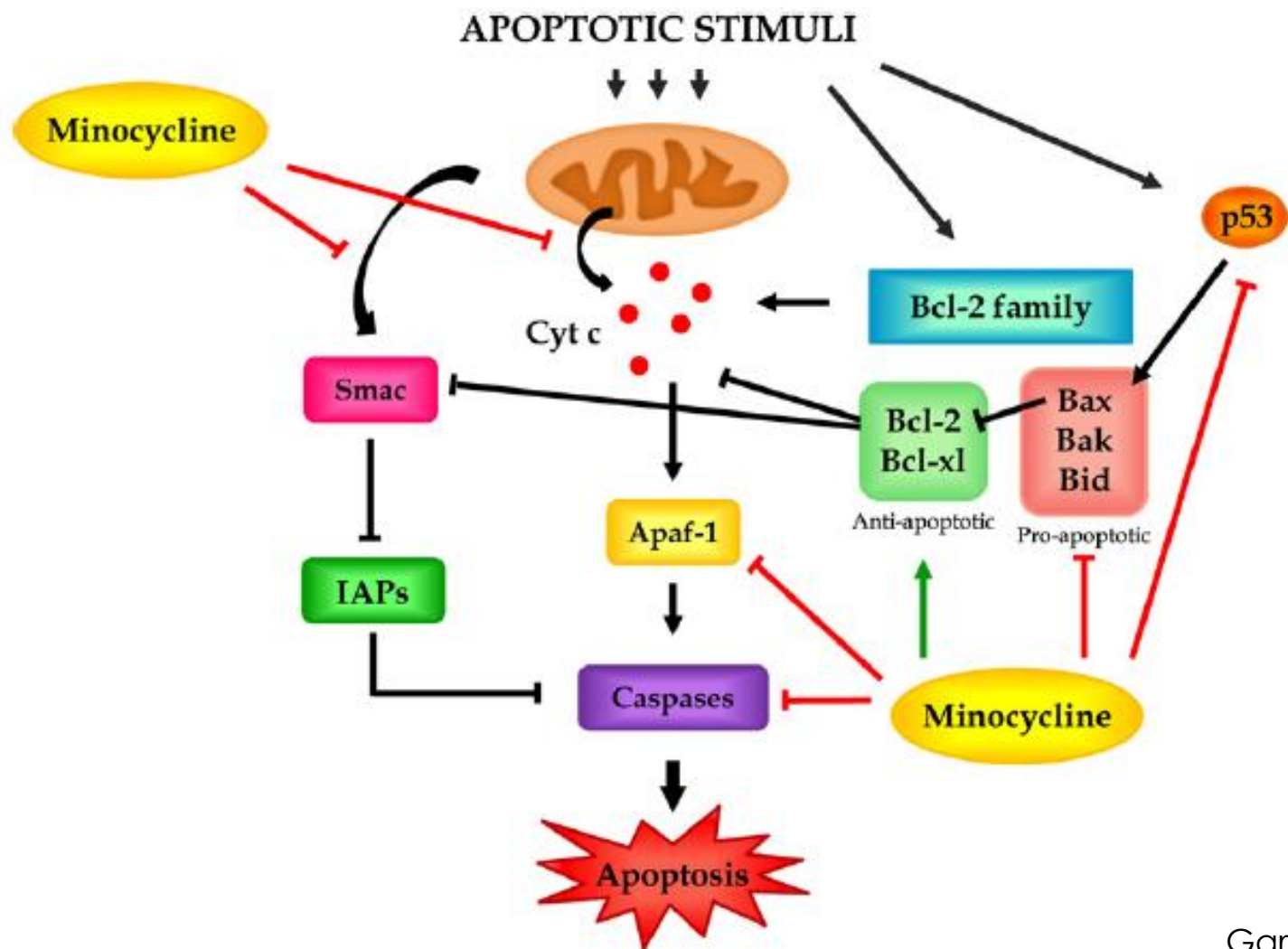


Whang & et al, *J Biol Chem.* 2004 May 7;279(19):19948-

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

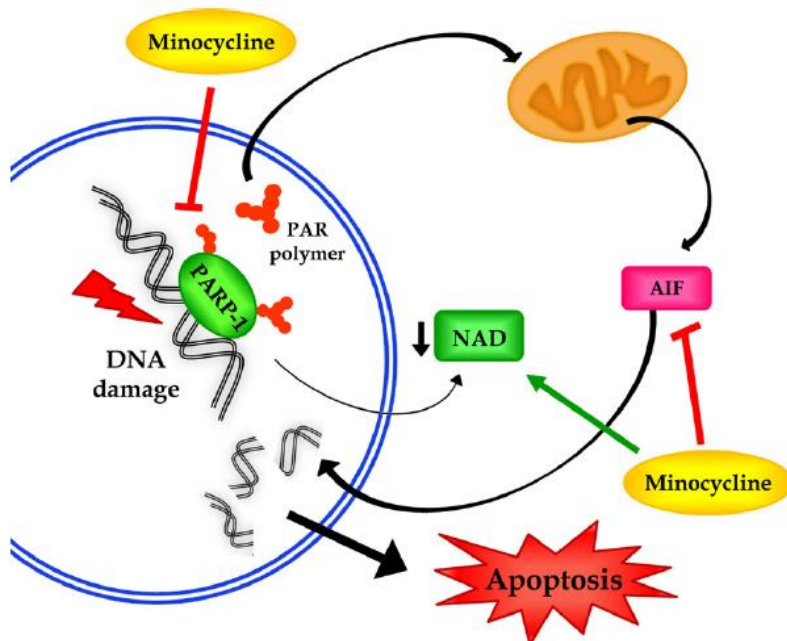
Garrido-Mesa N et al, *Pharmacol. Research* 2013 Jan;67(1):18

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

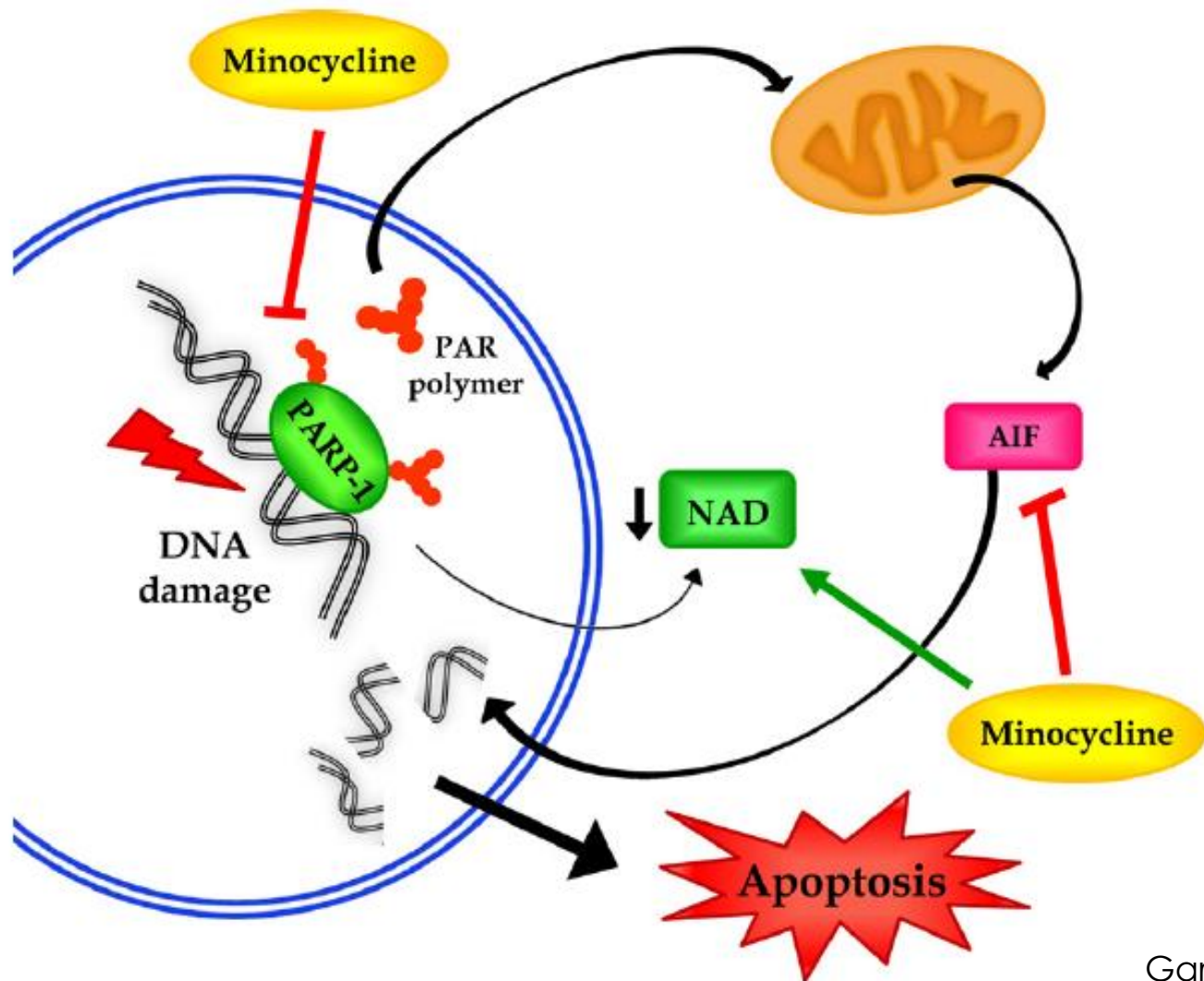


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΤΙ-ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

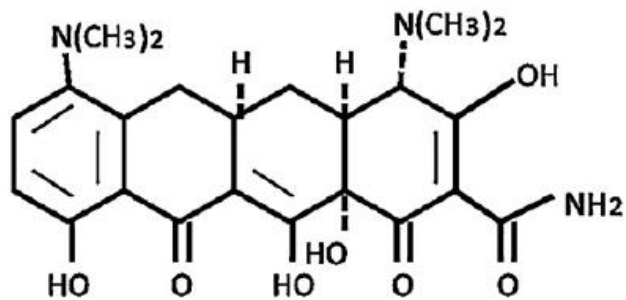
- Οδός ανεξάρτητη κασπάσης: Μινοκυκλίνη καταστέλλει άμεσα PARP-1 και παραγοντα επαγωγής απόπτωσης (apoptosis-inducing factor -AIF)
- Αναστολή μετάβασης AIF στον πυρήνα → Περιορισμός κατακερματισμού DNA → αναστολή κυτταρικού θανάτου
- Σε θρεπτικό υλικό άνευ κυττάρων και ύπαρξη ανασυνδυσασμένου PARP-1, 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)

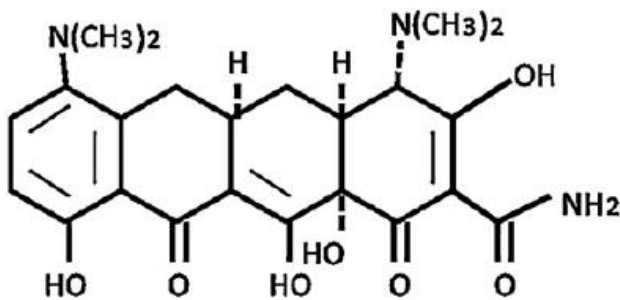
Carbone M et al, *Oncogene* 2008;27(47):6083

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

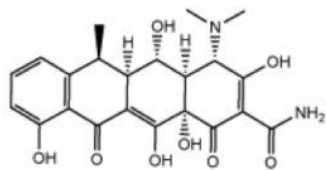


Minocycline

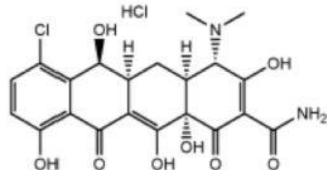
ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ – ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Matrix metalloproteinases (MMPs)

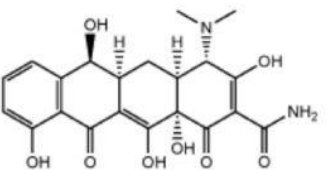
- Άμεση αναστολή → Σύνδεση μορίου τετρακυκλινών με τα κατιόντα μετάλλων του ενζύμου
 - Μερική ανάσχεση δράσης με προσθήκη Ca^{+2} ή Zn^{+2} στο θρεπτικό υλικό
- Έμμεση αναστολή → Αναστολή έκφρασης mRNA και σύνθεσης MMPs
- Έμμεση αναστολή → αναστολή μεταγραφής MMP από προφλεγμονώδεις επαγωγείς και αυξητικούς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



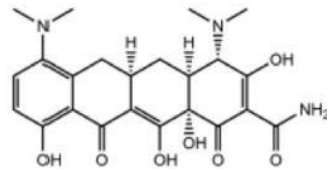
Doxycycline



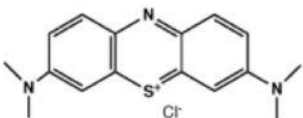
Demeclocycline



Tetracycline



Minocycline

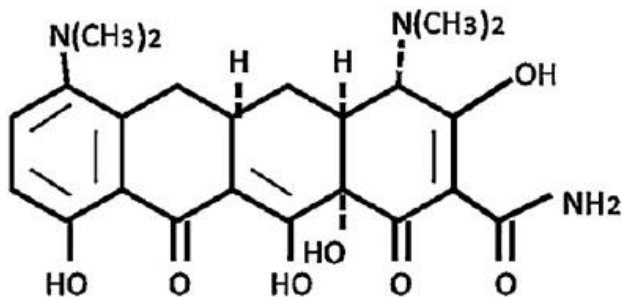


Methylene blue

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 πρότυπο)
 - 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)

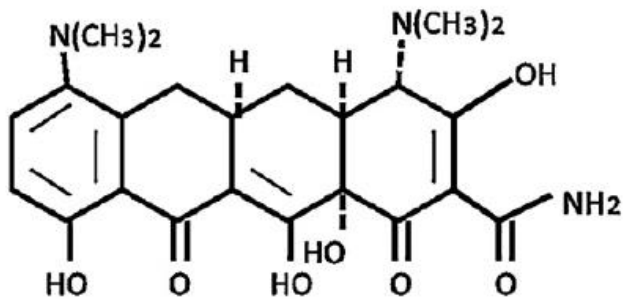
Κλινικές εφαρμογές
αναστολής MMPs:

- 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

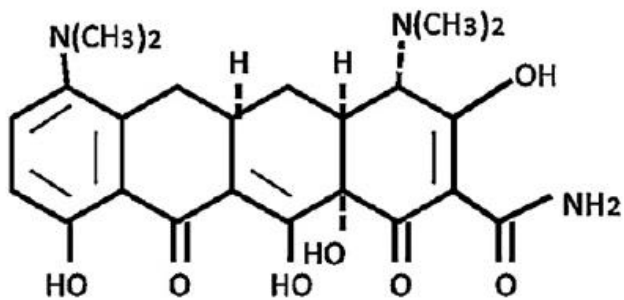


Minocycline

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

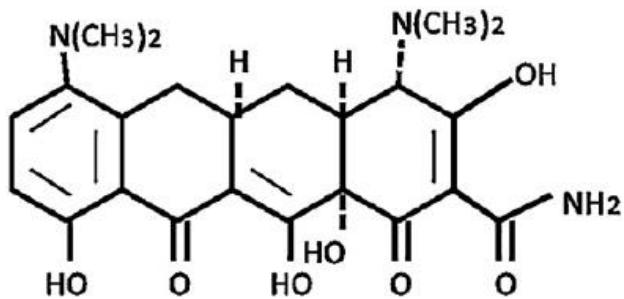
- Μελέτες: αντιφατικά αποτελέσματα
 - Μινοκυκλίνη → ενίσχυση δράσης μονοκυττάρων (ιδίως για παραγωγή IL-1β, TNFα και IL-6)
 - Μονοκύτταρα διεγερμένα με LPS: δόσοεξαρτώμενη αύξηση παραγωγής TNFα → συσχέτιση με ενίσχυση σύνθεσης mRNA TNFα
- ΑΝΤΙΘΕΤΩΣ, βάσει άλλων μελετών:
 - Μινοκυκλίνη → αναστολή LPS-διέγερσης 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 με μειωμένη φωσφορυλίωση πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) από τα μακροφάγα



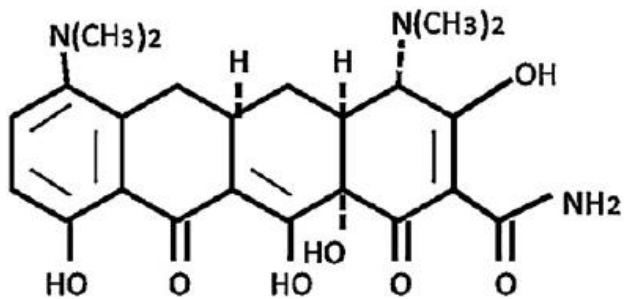
Minocycline

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)

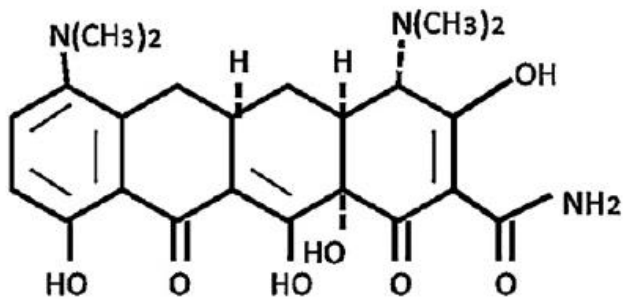


Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

T κύτταρα

- Ελάττωση πολλαπλασιασμού T κυττάρων
- Ελάττωση ρυθμού ανανέωσης T κυττάρων: «προφόρτιση» CD4+ T 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

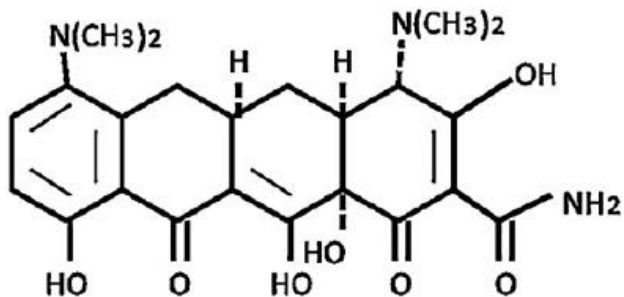


Minocycline

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

T κύτταρα

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



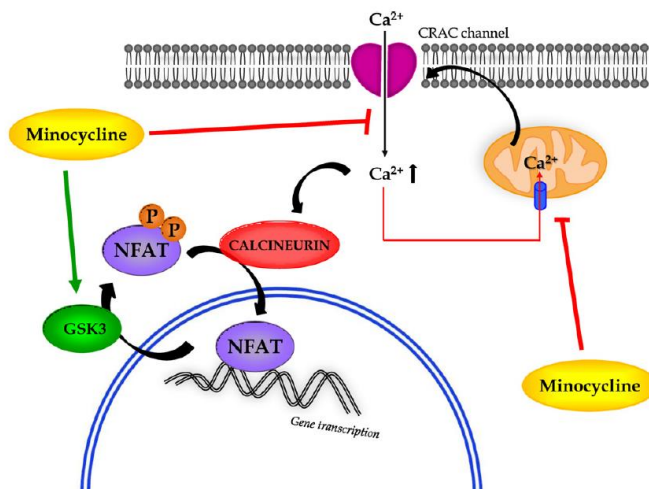
Minocycline

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

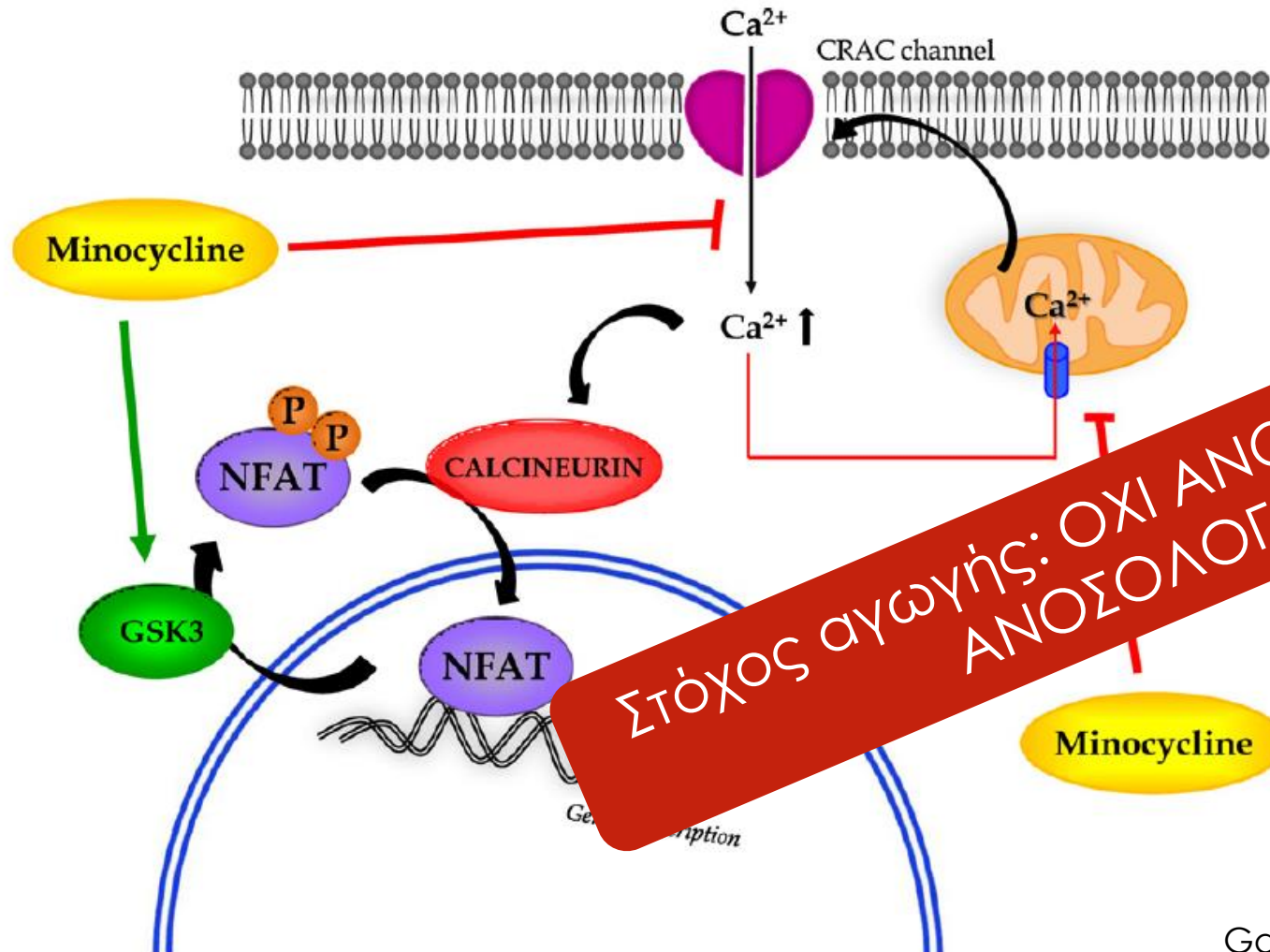
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

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

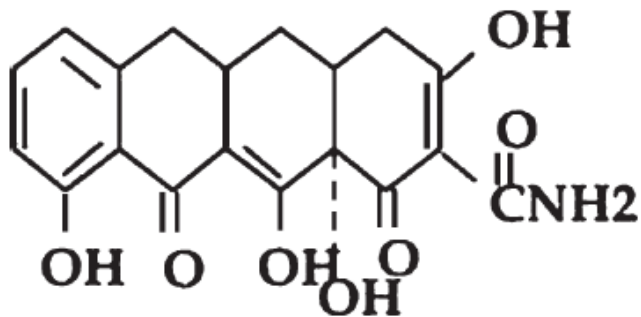


Στόχος αγωγής: ΟΧΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ αλλά νέα ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

- Δοσοεξαρτώνται οι αναστολές της πλήρης αναστολής NFAT-1
- Πλήρης αναστολή NFAT-1: δόσεις > 40 µg/mL (κίνδυνος ανοσοκαταστολής πολύ χαμηλός)
 - Περσική δόση: 20 µg/mL
 - Πλήρης αναστολή: 5 µg/mL
 - Δοσολογία: 1–2 µg/mL

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΗΨΗ και ARDS

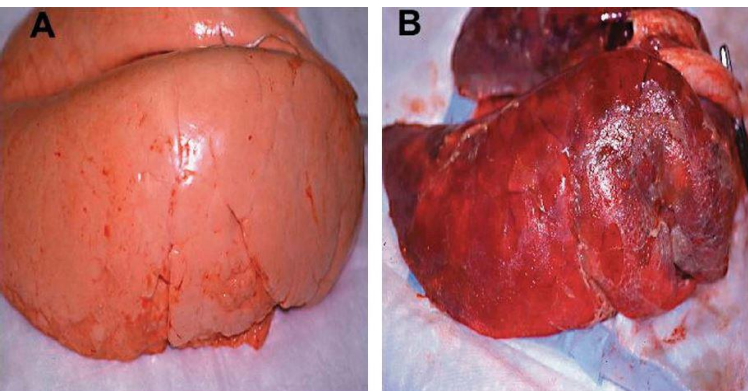


- COL-3 ή τροποποιημένη Τετρακυκλίνη-3, CMT-3: Τετρακυκλίνη χωρίς αντιμικροβιακές ιδιότητες, διατηρεί πλειοτροπικές αντιφλεγμονώδεις (ιδίως αναστολή MMPs)
- Ανασταλτική δράση έναντι:
 - TNF-α
 - IL-1β, IL-6 και άλλων ιντερλευκινών (μέσω αναστολής NF-κB)
 - Platelet activating factor (PAF)
 - Προσταγλανδινών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

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΗΨΗ και ARDS

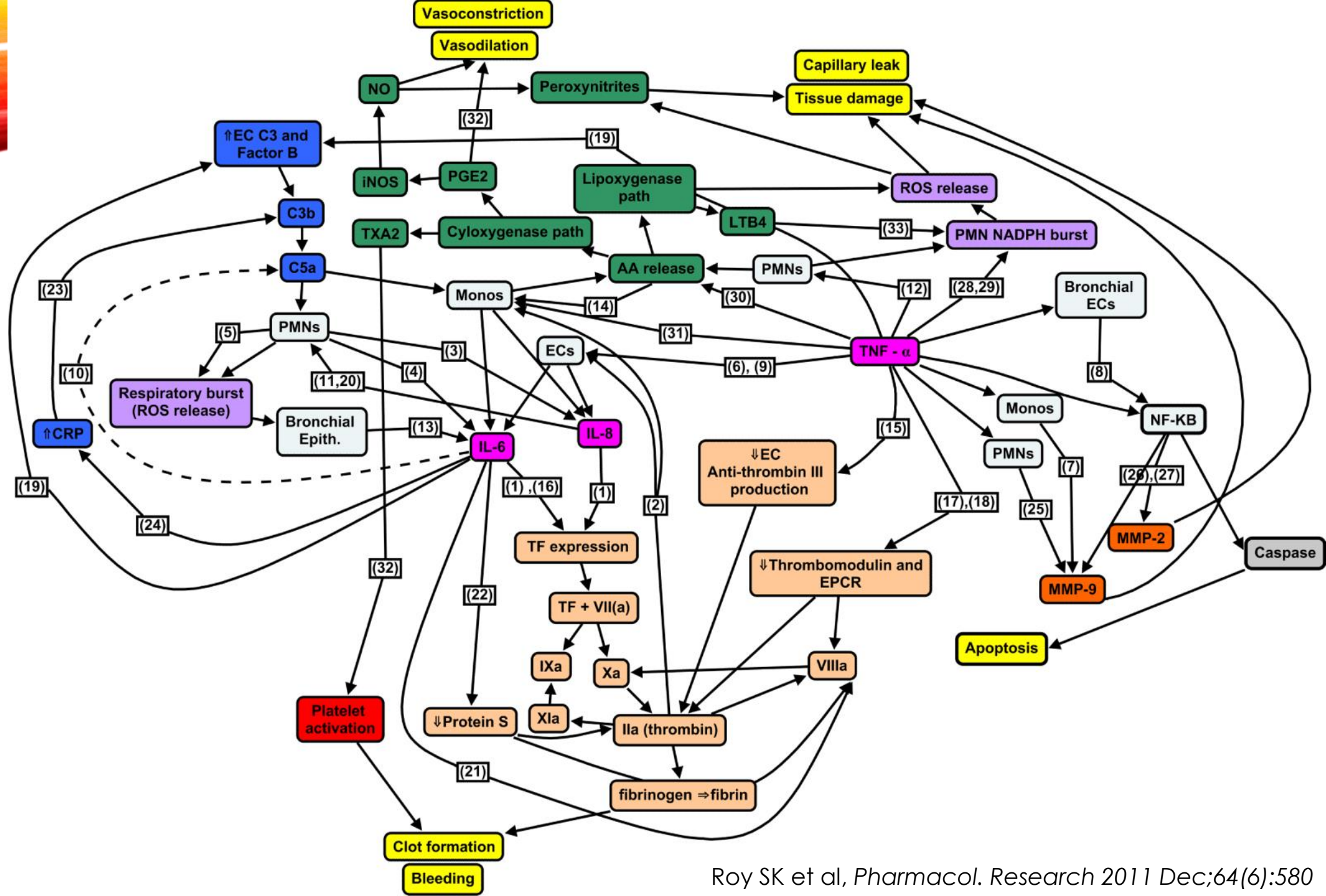
- Steinberg J → Σε πειραματικό μοντέλο πρόκλησης ενδοκοιλιακής σήψης σε χοίρους με χορήγηση COL-3 12h προθύστερα:
 - Σχεδόν πλήρης προστασία έναντι ARDS
 - Αποτροπή εκδήλωσης σηπτικής καταπληξίας
 - Μείωση επιπέδων IL-1 β και IL-6 πλάσματος
- Ίδια ομάδα, μελέτη χορήγησης 1h META πρόκληση σήψης:
 - ΌΧΙ 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

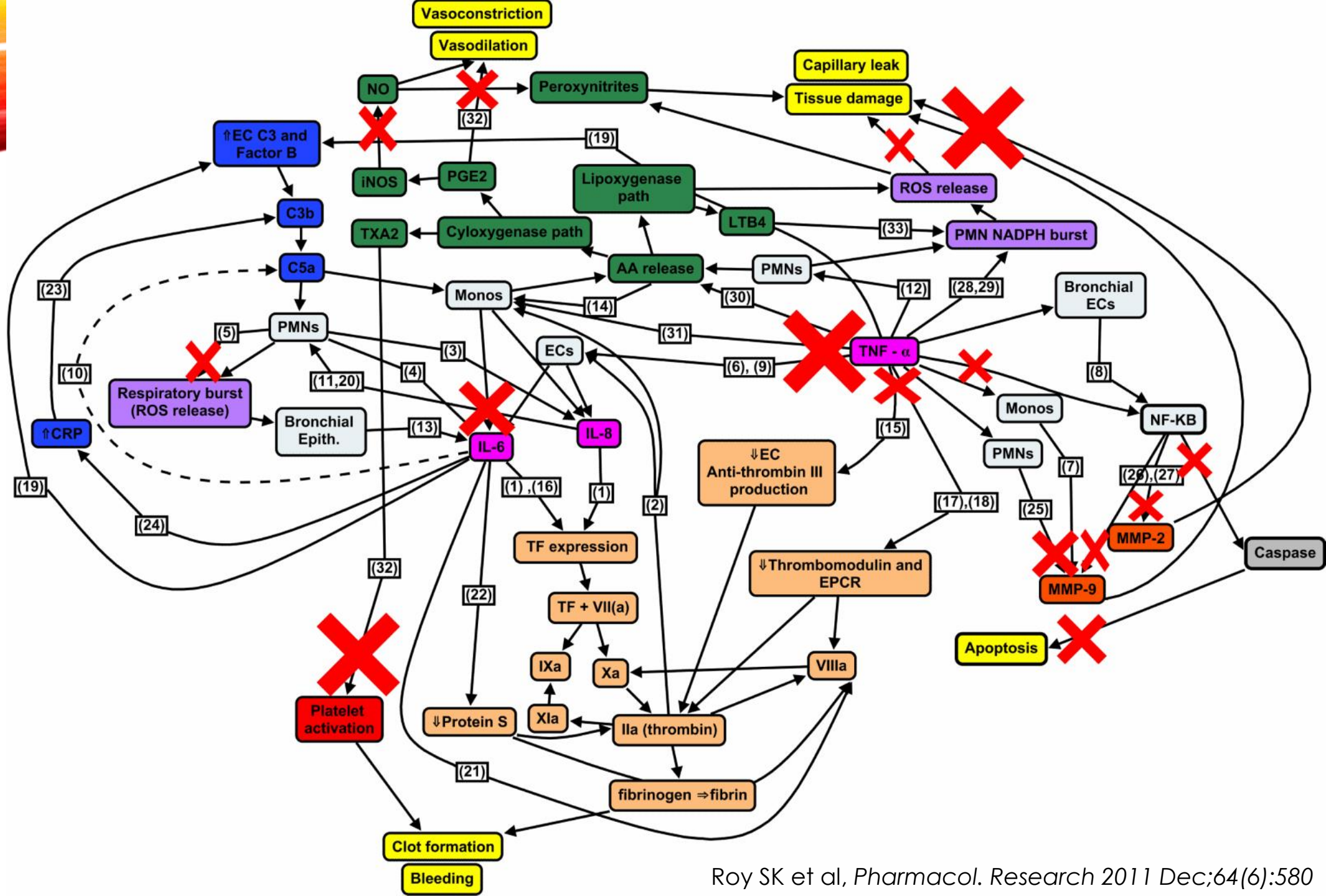


Steinberg J et al, *Shock* 2005 Oct;24(4):348

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

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

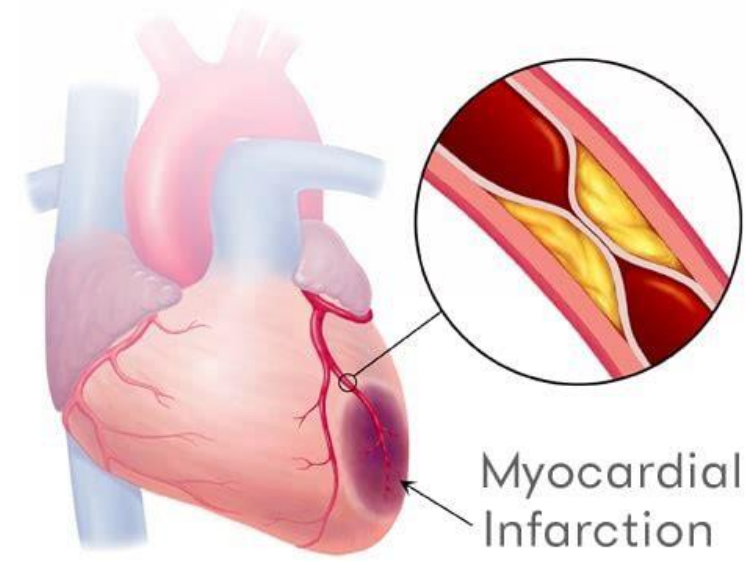




ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ισχαιμία μυοκαρδίου και επαναιμάτωση

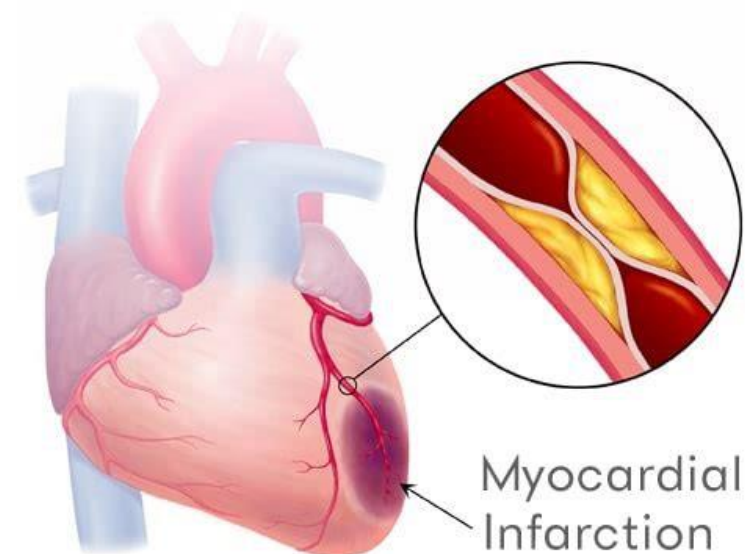
- Δράση MMPs → ταχεία αύξηση μετά έμφραγμα μυοκαρδίου (εντός λεπτών – προσχηματισμένα αδρανή μόρια;)
- MMPs: Σημαντικοί μεσολαβητές οξείας βλάβης και διαδικασιών επούλωσης → φλεγμονή, αγγειογένεση, ουλοποίηση & remodelling
- Συμμετοχή MMPs σε θάνατο μυοκαρδιακών κυττάρων και δυσλειτουργίας θέσεων βλάβης 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



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)

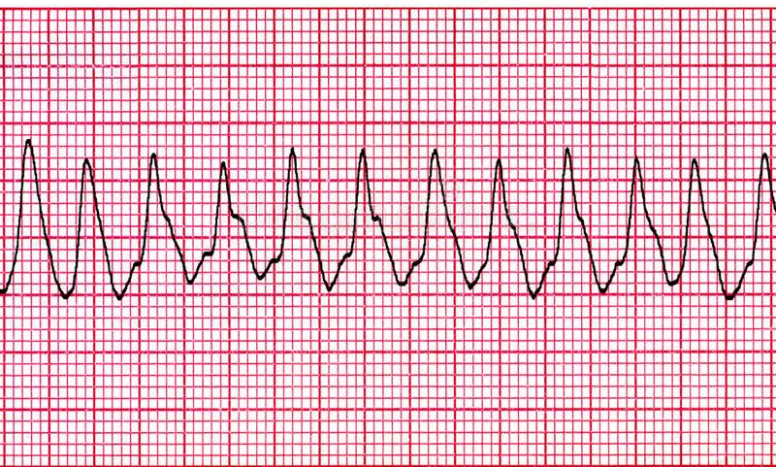


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

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

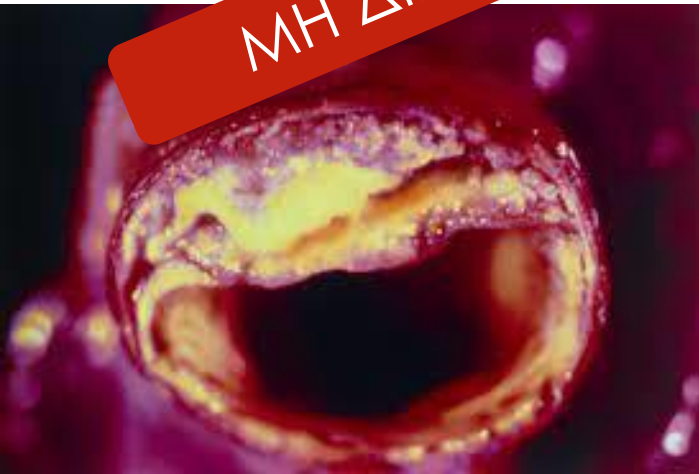


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Αθηροσκλήρωση

- Προστατευτική δράση έναντι μικρο-αγγειακών επιπλοκών διαβήτη
- Αναστολή δράσης MMPs και «μετανάστευσης» (επαγωγή από κυτταροκίνητα) αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC): μείωση πάχους 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

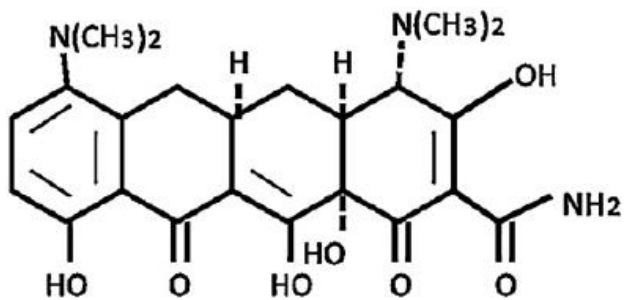
ΜΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ...



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 TNFα
 - Αύξηση παραγωγής IL-10
- ΟΜΩΣ: Προσθήκη Μινοκυκλίνης μετά τη διέγερση των κυττάρων → παραγωγή TNFα 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 → μειωμένη δραστηριότητα

Η επαν-ενεργοποίηση συνοδεύεται:

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

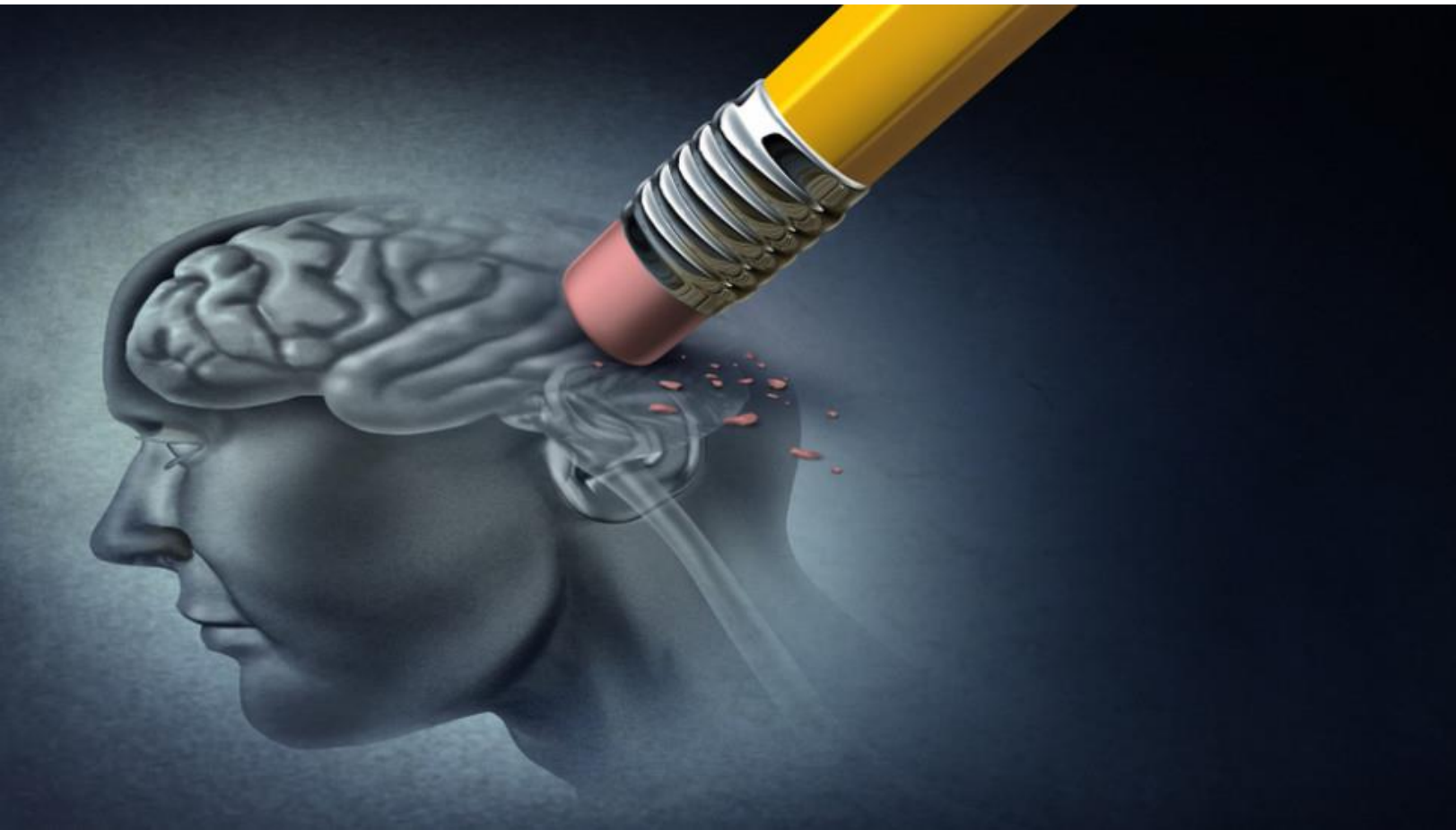
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ – ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

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)

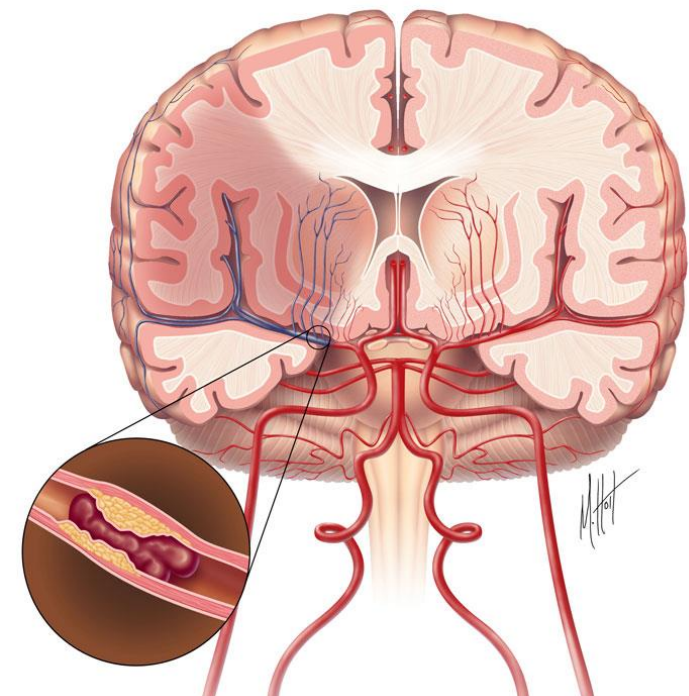
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



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

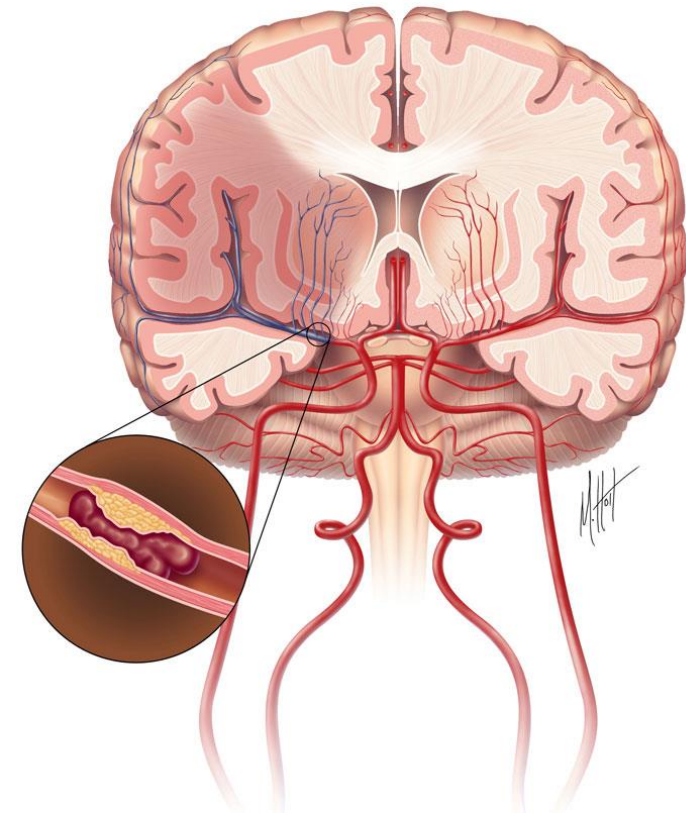


ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΜΩΣ ΠΡΙΝ ΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΣΥΜΒΑΜΑ

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

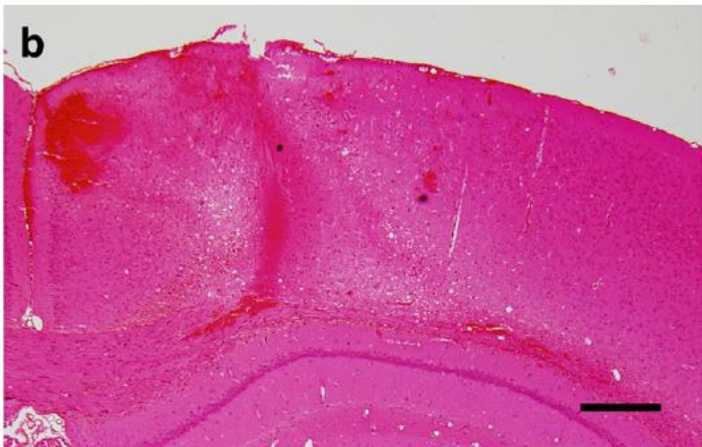
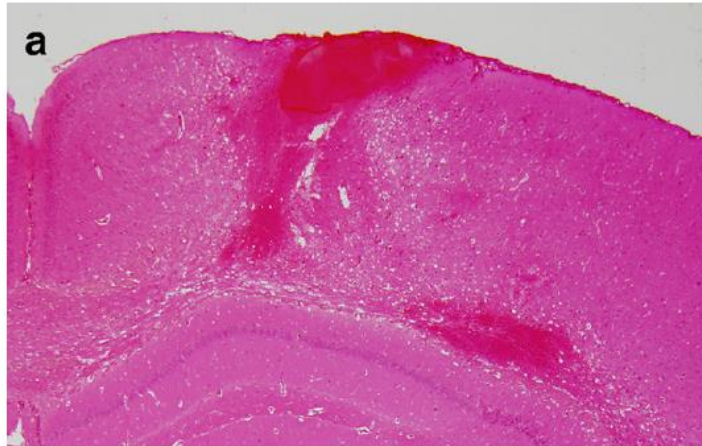
Yenari MA et al, *Stroke* (2006) 37: 1087

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

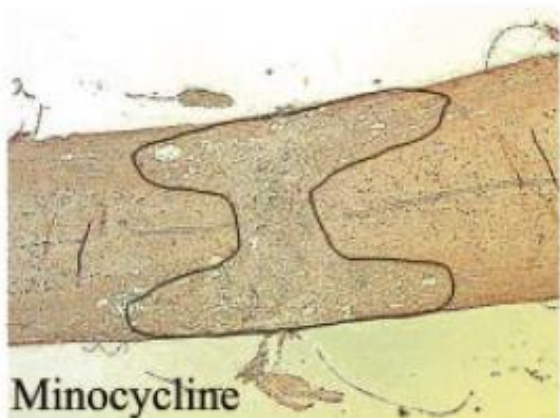
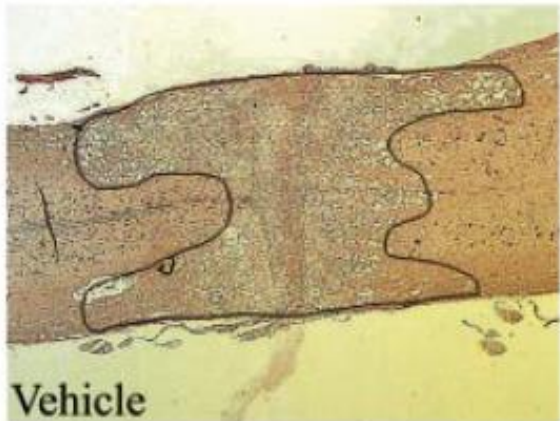
Τραυματική εγκεφαλική κάκωση



- 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

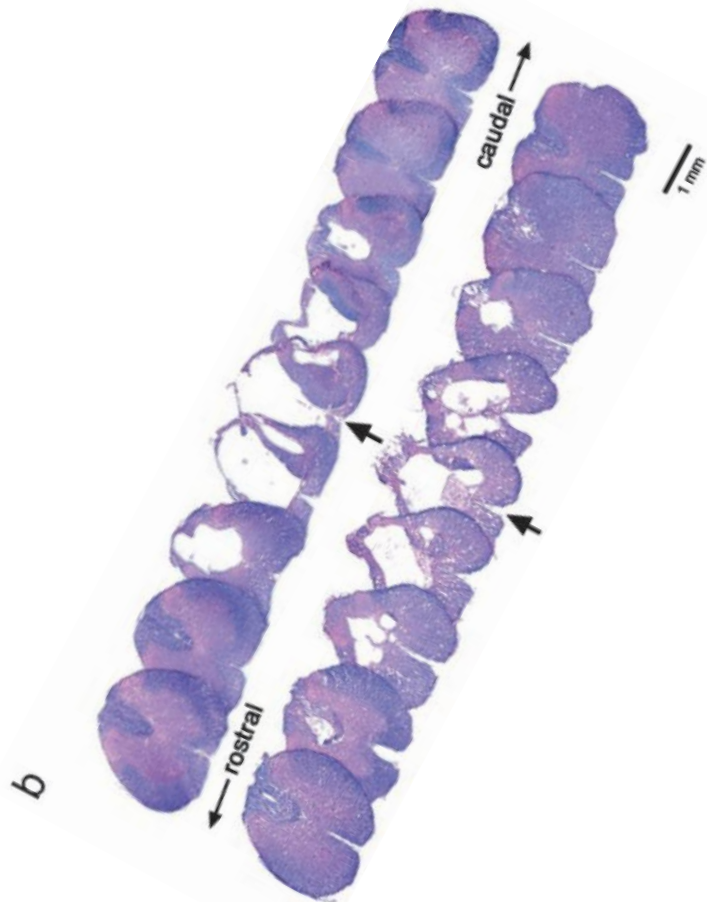
Τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού (SCI)



- 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)

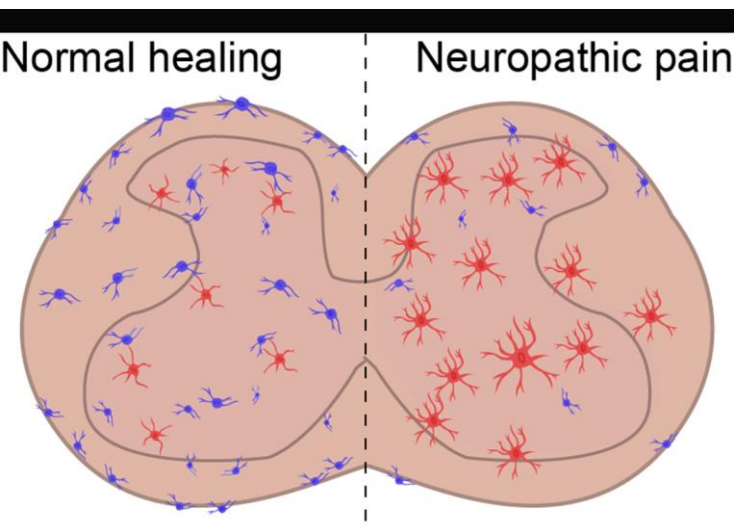


- Προστατευτική δράση Μινοκυκλίνης:
 - Περιορισμός έκτασης βλάβης κεντρικά και περιφερικά
 - Περιορισμός απώλειας κινητικών νευρώνων
 - Περιορισμός πόνου
 - Βελτίωση κινητικότητας
- Πιθανός μηχανισμός βελτίωση κινητικότητας: Αναστολή απελευθέρωσης Cytochrome c μιτοχονδρίων
- 2^{ος} πιθανός μηχανισμός: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

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νευροπαθητικός πόνος

- Μινοκυκλίνη: ευεργετική δράση σε πειραματικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου (μέσω τραυματισμού περιφερικών νευρών 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

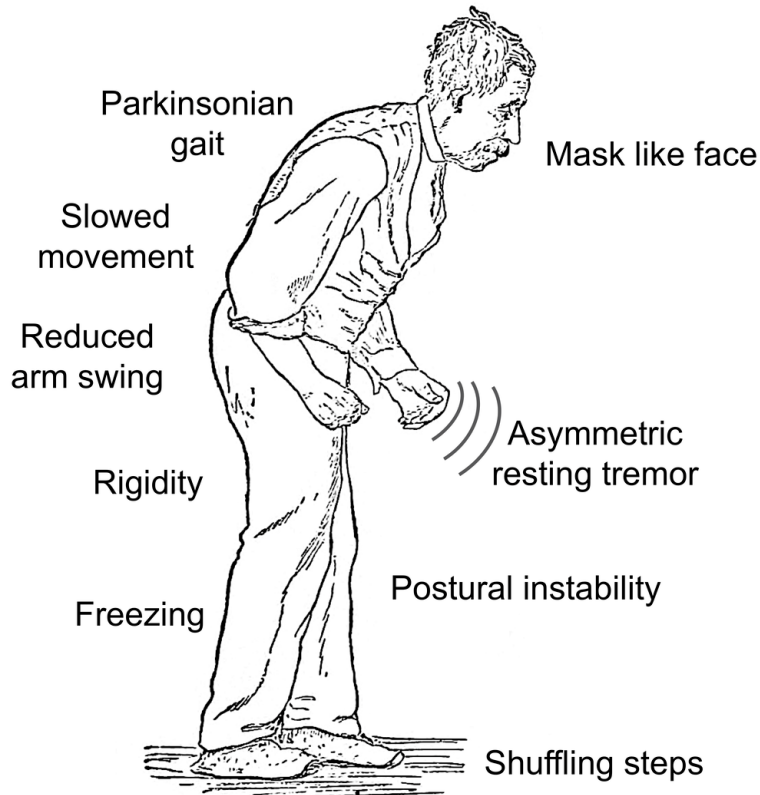
Νόσος Alzheimer

- 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

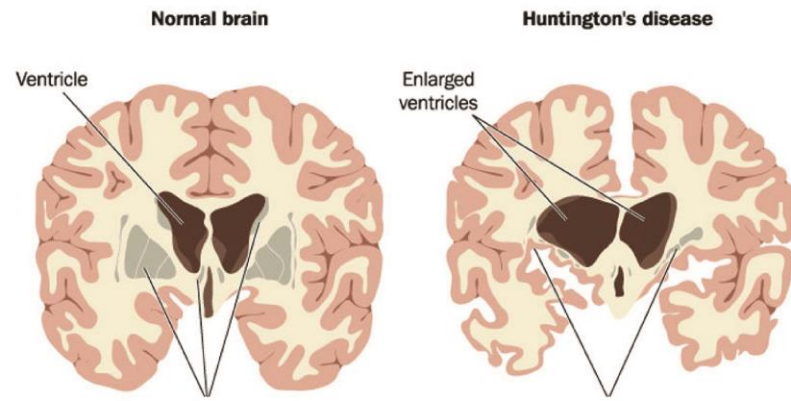


- Σε πειραματικό μοντέλο νόσου Parkinson σε ποντικούς, η Μινοκυκλίνη:
 - Προστατευτική δράση έναντι νευροεκφύλισης του ραβδωτού σώματος
 - Συσχέτιση δράσης με αναστολή δράσης των iNOS και κασπάσης-1
- Πιθανοί μηχανισμοί προστασίας των νευρώνων:
 - Ελάττωση ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων
 - Αναστολή 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 συνηθή 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 Cyt 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

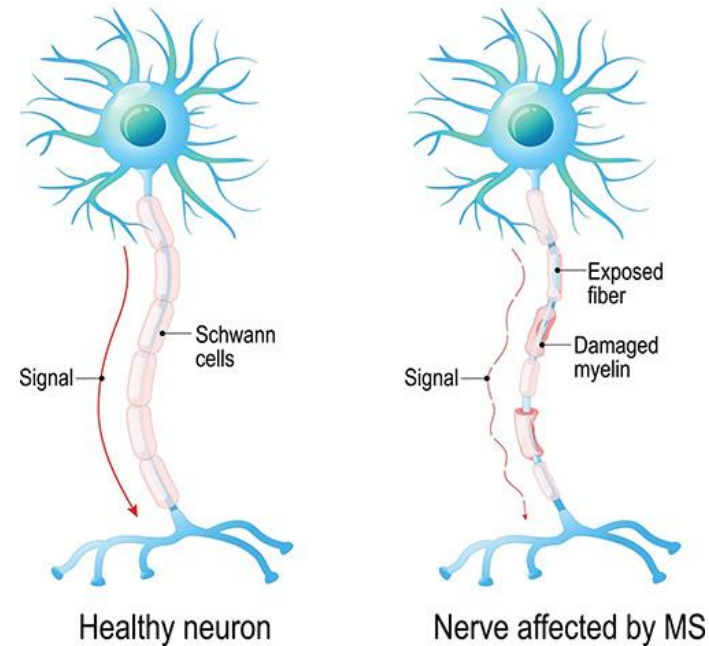


ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

- Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ): καθιερωμένο πειραματικό μοντέλο πολλαπλής σκλήρυνσης
- Μινοκυκλίνη:
 - Περιορισμός κλινικής και ιστολογικής βαρύτητας 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



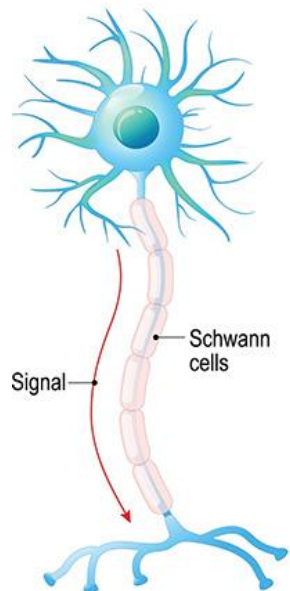
Μινοκυκλίνη: υποσχόμενη ως αγωγή έναντι πολλαπλής σκλήρυνσης

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

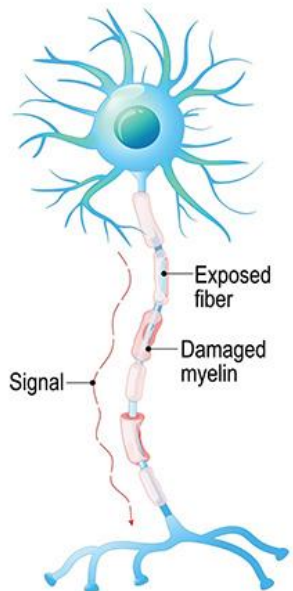
Πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

- 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



Healthy neuron



Nerve affected by MS

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

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

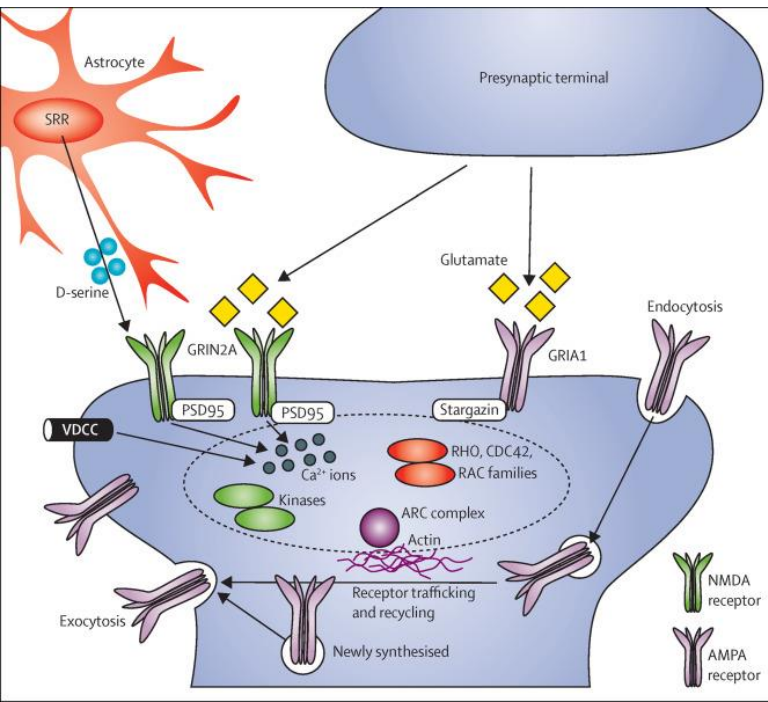
Luccarini et al, *Exp Neurol* (2008) 211: 214

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 προδρομα στάδια νόσου: αντίστοιχη βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων



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

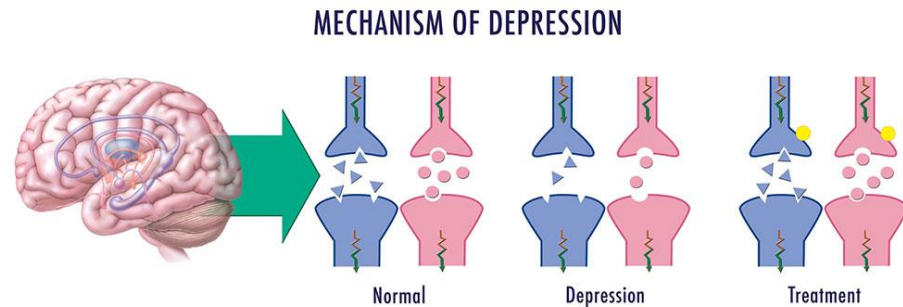
Levkovitz Y et al, *J Clin Psychiatry* 2010 Feb;71(2):138

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 ελάττωση 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



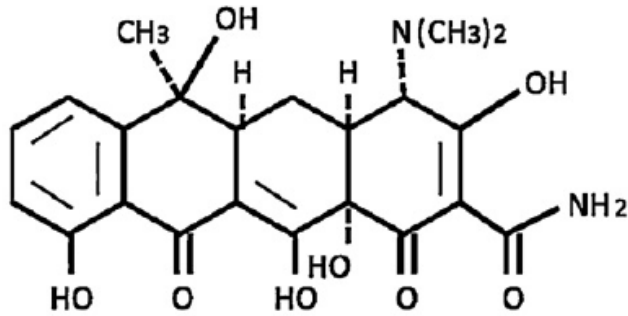
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ και ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εθισμός σε ουσίες

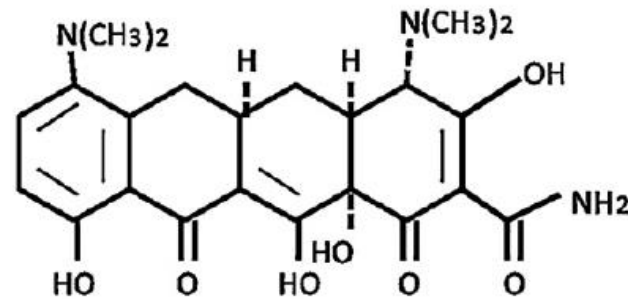
- Σε ανθρώπους, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη
Χορήγηση Μινοκυκλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου:
 - Περιορίσε το υποκειμενικό αίσθημα ανταμοιβής μετά λήψη dextroamphetamine από υγιείς εθελοντές
 - Βελτίωσε τις οξείες ψυχολογικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις
 - Βελτίωσε χρόνους αντίδρασης σε δοκιμασίες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

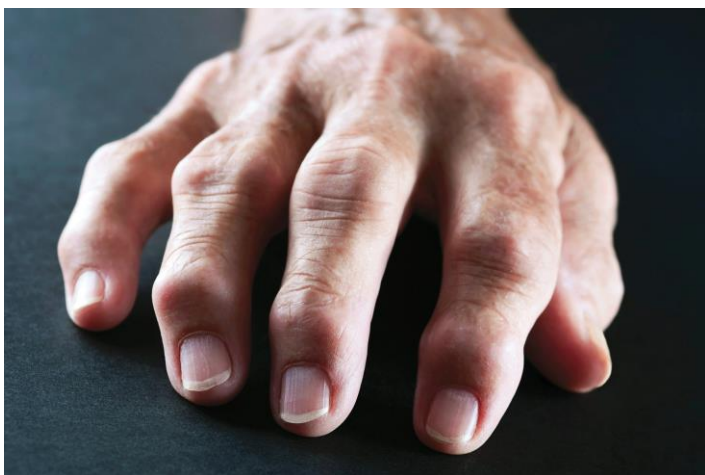
Ρευματοειδής αρθρίτιδα



- 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

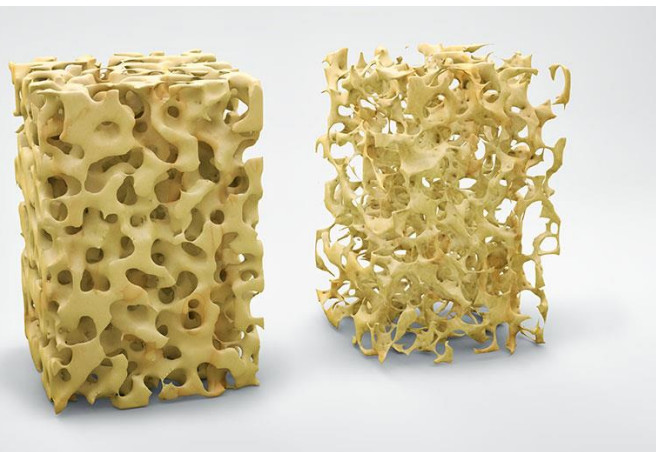


- Χορήγηση Μινοκυκλίνης σε προδρομα στάδια νόσου ή σε πάσχοντες με ήπιες εκδηλώσεις, ωφέλιμη δράση σε:
 - Οίδημα ή/και ευαισθησία αρθρώσεων
 - Κλινική αξιολόγηση με κλίμακες
 - Εργαστηριακές παραμέτρους
- Επικύρωση ανωτέρω ευρημάτων σε μετα-ανάλυση το 2003 των έως τότε κλινικών μελετών
- FDA → έγκριση 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

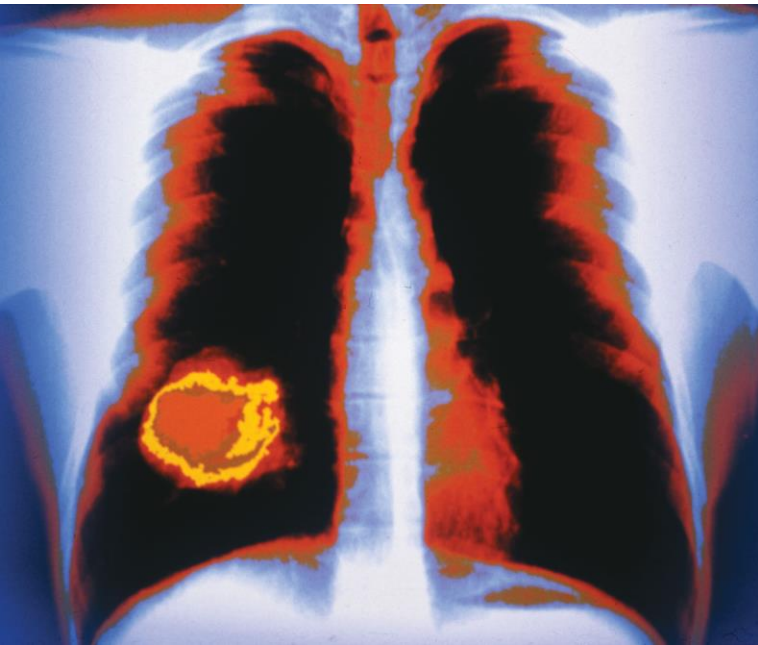
- Σε πειραματικό μοντέλο επίμυων με μετ-εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η Μινοκυκλίνη:
 - Αύξησε δημιουργία οστίτη ιστού
 - Περιορίσε οστική απώλεια
 - Αποτελεσματικότητα ανάλογη οιστρογονικής θεραπείας
- Επιπρόσθετα, η Μινοκυκλίνη: ενίσχυσε τον πολλαπλασιασμό πρόδρομων διάμεσων μυελικών κυττάρων σε μετ-εμμηνοπαυσιακούς 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

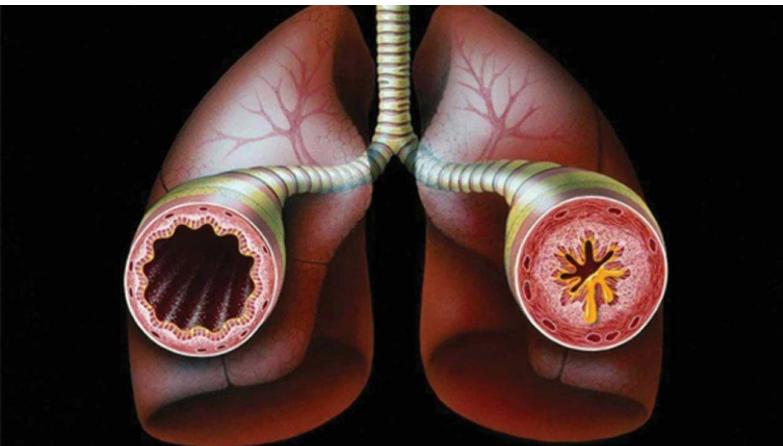
Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου



- 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

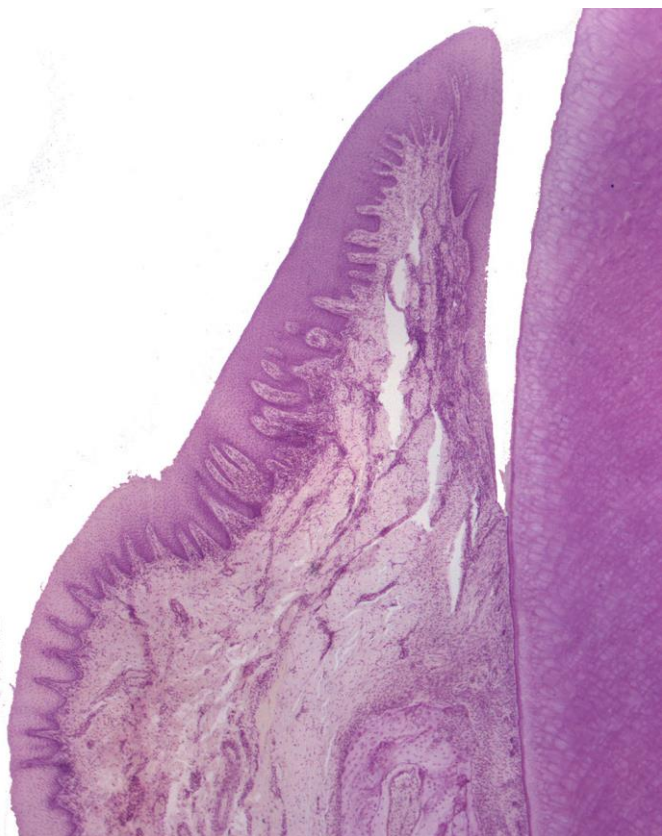
Δερματίτιδες

- 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 φλεγμονωδών 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, αύξηση του ιικού φορτίου ENY ή ανοσολογική επιδείνωση σε παλιούς HIV-1 ασθενείς (προ γέννησης ή πριν από την έναρξη της HAART)
- Μινοκυκλίνη:
 - αρκετά ασθενείς αναπτύσσουν προκαλέσει ανοσολογική ενεργοποίηση και αναστολή ιικού πολλαπλασιασμού
 - μικρή επίδραση σε ενεργοποίηση μακροφάγων στο ΚΝΣ ή σε άλλα όργανα
- Η Μινοκυκλίνη είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις φορέας στα είδη (άνθρωποι έναντι μακάκων), σε διάρκεια νόσου και σε στόχους του ιού (όπως παρουσία εγκεφαλίτιδας) πρέπει ληφθούν υπ' οψιν

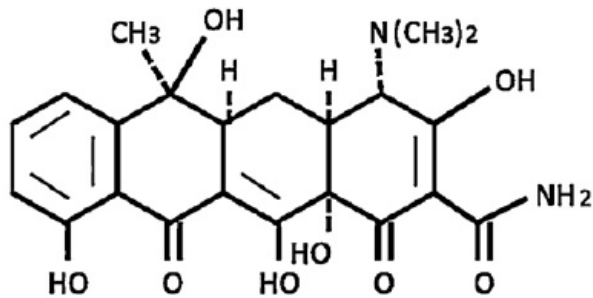
ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΓΙΑ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΜΕΛΕΤΕΣ



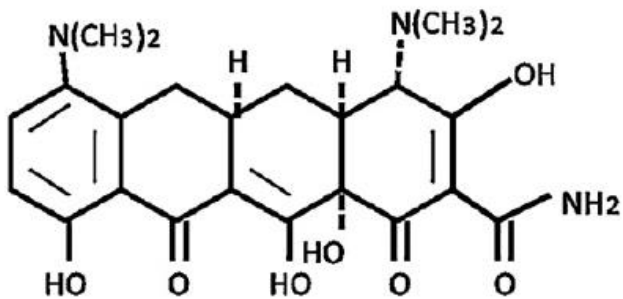
USE IT



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

