

Minocyklina

Pomysł:

Obecnie jedyną zarejestrowaną terapią przeciwko SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) jest Rilutek (Riluzol). Leczenie przedłuża życie pacjentów o kilka ważnych miesięcy, jednak jest to zdecydowanie za mało. Cały czas trwają prace nad nową, skuteczną terapią przeciwko temu schorzeniu. Koszty i czas potrzebny na opracowanie całkowicie nowej metody leczenia jest znaczny. Dlatego część badaczy zwróciło się w kierunku znanych już leków. Takie działanie pozwala zaoszczędzić tak ważny czas, gdyż spora część danych (na przykład dotycząca bezpieczeństwa stosowania leku, jego efektów ubocznych, tolerancji pacjentów na dany specyfik) jest już dostępna.

Jednym ze stosowanych obecnie leków, który może wspomóc walkę z SLA, jest Minocyklina. Lek ten należy do półsyntetycznych antybiotyków teracyklinowych drugiej generacji i oddziałuje zarówno na bakterie gram-dodatnie, jak i gram-ujemne. W medycynie jest głównie używany do zwalczania chorób przenoszonych drogą płciową oraz trądziku ¹.

Mechanizm działania:

Minocyklina ma kilka mechanizmów działania niezależnych od jej oddziaływania na organizmy bakteryjne. Najbardziej interesujące z punktu widzenia pacjentów SLA są jej właściwości antyzapalne i anty-apoptotyczne ¹. Do tej pory zidentyfikowano kilka komórkowych szlaków sygnalizacyjnych, na które oddziałuje ten lek. Minocyklina, między innymi, hamuje niektóre kaspazy (enzymy powiązane z apoptozą), iNOS (syntaza tlenku azotu: produkuje tlenek azotu, małą molekułę sygnalizacyjną powiązaną między innymi z procesami zapalnymi ²), PLA2 (fosfolipaza A2 - powiązana z procesami zapalnymi), PARP-1 (polimeraza poli(ADP-rybozy) 1 - powiązana ze śmiercią komórkową oraz procesami zapalnymi) oraz niektóre metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (enzymy odpowiedzialne za degradację białek, zmiany w ich aktywności były obserwowane również w procesach zapalnych i degeneracyjnych). Minocyklina obniża również poziom niektórych cytokin (na przykład powiązanego z procesami zapalnymi TNF- α - czynnik martwicy nowotworu α), wspomaga funkcję Bcl-2 (białko zapobiegające apoptozie), zapobiega uwalnianiu cytochromu c (uwolnienie tego białka z mitochondriów jest jednym z sygnałów zapoczątkowujących śmierć komórkową), usuwa niektóre rodzaje wolnych rodników (przede wszystkim nadtlenoazotyn), a także wpływa na aktywność niektórych kinaz białkowych powiązanych z apoptozą ¹⁻¹³. Tak więc lista elementów komórkowych oddziałujących z tym lekiem jest duża.

Ocenia się, że Minocyklina ten może mieć właściwości neuroprotektcyjne na podstawie badań nad modelami kilku schorzeń, w tym niedokrwienia, urazowych uszkodzeń mózgu i rdzenia kręgowego, bóli neuropatycznych oraz niektórych chorób neurodegeneracyjnych, w tym oczywiście SLA ¹. Eksperymenty na modelach zwierzęcych SLA udowodniły, że terapia Minocykliną (lub terapię łączone z Minocykliną) spowalnia postępy choroby i przedłuża życie zwierząt ¹⁴⁻¹⁷. Część badań wykazała jednak, że rozpoczęcie terapii już po pojawieniu się symptomów choroby nie jest skuteczne ^{18,19}. Jedno z nich (przeprowadzone po opublikowaniu negatywnych wyników prób klinicznych) dowiodło, że wprowadzanie tego leku w późniejszych etapach choroby może wręcz przyczyniać się do zwiększania stanu zapalnego u badanych zwierząt ²⁰.

Próby kliniczne:

Minocyklina jest dość bezpieczna w użyciu (nawet przy długotrwałym stosowaniu). Oczywiście, jak każdy lek może powodować efekty uboczne. Do najczęściej obserwowanych należą mdłości, zawroty głowy i lekkie oszołomienie. Zaleca się jednak, aby pacjenci przyjmujący ten lek przez dłuższy czas byli regularnie badani na hepatotoksyczność i toczeń rumieniowaty (zwiększone w wyniku terapii Minocykliną ryzyko zachorowania). W czasie terapii lekiem obserwowano również przypadki nieodwracalnego przebarwienia skóry ¹.

Przeprowadzono kilka prób klinicznych dotyczących SLA z Minocykliną. Pierwsze z nich

sprawdzały bezpieczeństwo stosowania tego antybiotyku w kombinacji z Riluzolem i oceniały potencjalne dawki terapeutyczne^{21,22}. Przy mniejszych dawkach efekty uboczne leku nie były znaczące i objawiały się dopiero przy większych stężeniach (stosowano do 400 mg leku na dobę). Głównymi skutkami ubocznymi były problemy ze strony układu pokarmowego. U pacjentów zaobserwowano również podwyższenie wartości enzymów wątrobowych oraz azotu mocznika we krwi²¹.

Kolejna próba miała na celu ocenienie skuteczności Minocykliny w walce z SLA. Udział niej wzięło 412 pacjentów, których podzielono na osoby przyjmujące lek i placebo. Pacjenci w grupie otrzymującej Minocyklinę otrzymywali na początku mniejsze dawki leku, które ostatecznie wzrosły do 400 mg na dobę i były przyjmowane przez 9 miesięcy. Niestety pomiary szybkości postępów choroby mierzone za pomocą FVC (forced vital capacity - nasilona pojemność życiowa), ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS) i MMT (manual muscle testing - manualne testy kliniczne) wykazały, że Minocyklina nie tylko nie hamowała postępów choroby, ale wręcz je przyspieszała²³. W świecie naukowym rozgorzała dyskusja na temat tych wyników. Część naukowców dopatrywała się źródła porażki w dużej dawce leku. Powoływali się na wcześniejsze badania, gdzie dawka 200 mg leku na dobę była dobrze tolerowana przez ludzi, a problemy z toksycznością pojawiały się dopiero przy 400 mg na dobę^{24,25}. Innym problemem mogło okazać się stosowanie Minocykliny w połączeniu z leczeniem Riluzolem. W czasie jednego z badań na gryzoniach zaobserwowano, że stosowanie dużych stężeń Minocykliny w połączeniu z Riluzolem może prowadzić do toksyczności. Przy czym efekt ten nie był obserwowany przy mniejszych dawkach leku²⁶. Podobna obserwacja została poczyniona przez jeszcze jedną grupę badawczą. Antagonistyczne efekty łączonej z Riluzolem terapii zaobserwowano również przy stosowaniu litu i Memantyny²⁷. Kolejna publikacja mówiła o możliwości promowania ekscytotoksyczności przez Minocyklinę poprzez jej oddziaływanie na receptory glutaminowe^{28,29}.

Pomimo niepowodzeń, przeprowadzono kolejne próby z Minocykliną. Jedno, krótkie badanie (6 tygodni) na mniejszych dawkach Minocykliny (200 mg dziennie) przeprowadzono z udziałem 10 nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy nie przyjmowali Riluzolu. Efekty oceniono na podstawie spektroskopii rezonansu magnetycznego. Wyniki sugerowały korzystny wpływ terapii³⁰.

Grupa, która przeprowadziła wcześniejsze, zakończone niepowodzeniem badanie zainteresowała się również zmianą podejścia do prób klinicznych terapii łączonych. Przeprowadzili oni badanie mające na celu porównanie ze sobą dwóch terapii: Minocykliny (200 mg/dobę) z kreatyną (20 g/dobę) oraz Celecoxibu (800 mg/dobę) z kreatyną (20 g/dobę). Badanie trwało 6 miesięcy i wzięło w nim udział 60 pacjentów. Jego celem nie było ocenienie efektywności obu terapii, ale porównanie ich ze sobą i wstępna selekcja do kolejnego badania, które miałyby ocenić skuteczność ostatecznie wybranej mieszanki leków. Grupa badawcza ogłosiła, że większe nadzieje daje połączenie Celecoxibu z kreatyną³¹.

Bibliografia:

1. Garrido-Mesa, N., Zarzuelo, A. & Gálvez, J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br. J. Pharmacol.* **169**, 337–352 (2013).
2. Sharma, J. N., Al-Omran, A. & Parvathy, S. S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* **15**, 252–259 (2007).
3. Alano, C. C., Kauppinen, T. M., Valls, A. V. & Swanson, R. A. Minocycline inhibits poly(ADP-ribose) polymerase-1 at nanomolar concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 9685–9690 (2006).

4. Amin, A. R. *et al.* Post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA in murine macrophages by doxycycline and chemically modified tetracyclines. *FEBS Lett.* **410**, 259–264 (1997).
5. Chen, M. *et al.* Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat. Med.* **6**, 797–801 (2000).
6. Corbacella, E., Lanzoni, I., Ding, D., Previati, M. & Salvi, R. Minocycline attenuates gentamicin induced hair cell loss in neonatal cochlear cultures. *Hear. Res.* **197**, 11–18 (2004).
7. Domercq, M. & Matute, C. Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 609–612 (2004).
8. Elewa, H. F., Hilali, H., Hess, D. C., Machado, L. S. & Fagan, S. C. Minocycline for Acute Neuroprotection. *Pharmacotherapy* **26**, 515–521 (2006).
9. Giuliani, F., Hader, W. & Yong, V. W. Minocycline attenuates T cell and microglia activity to impair cytokine production in T cell-microglia interaction. *J. Leukoc. Biol.* **78**, 135–143 (2005).
10. Jordan, J. *et al.* Minocycline and cytoprotection: shedding new light on a shadowy controversy. *Curr. Drug Deliv.* **4**, 225–231 (2007).
11. Pruzanski, W. *et al.* Inhibition of enzymatic activity of phospholipases A2 by minocycline and doxycycline. *Biochem. Pharmacol.* **44**, 1165–1170 (1992).
12. Wang, X. *et al.* Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 10483–10487 (2003).
13. Whiteman, M. & Halliwell, B. Prevention of peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and inactivation of alpha1-antiproteinase by antibiotics. *Free Radic. Res.* **26**, 49–56 (1997).
14. Kriz, J., Nguyen, M. D. & Julien, J.-P. Minocycline slows disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **10**, 268–278 (2002).
15. Van Den Bosch, L., Tilkin, P., Lemmens, G. & Robberecht, W. Minocycline delays disease onset and mortality in a transgenic model of ALS. *Neuroreport* **13**, 1067–1070 (2002).
16. Zhang, W., Narayanan, M. & Friedlander, R. M. Additive neuroprotective effects of minocycline with creatine in a mouse model of ALS. *Ann. Neurol.* **53**, 267–270 (2003).
17. Zhu, S. *et al.* Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* **417**, 74–78 (2002).

18. Kobayashi, K. *et al.* Minocycline selectively inhibits M1 polarization of microglia. *Cell Death Dis.* **4**, e525 (2013).
19. Kong, Q., Carothers, S., Chang, Y. & Glenn Lin, C.-L. The importance of preclinical trial timing - a potential reason for the disconnect between mouse studies and human clinical trials in ALS. *CNS Neurosci. Ther.* **18**, 791–793 (2012).
20. Keller, A. F., Gravel, M. & Kriz, J. Treatment with minocycline after disease onset alters astrocyte reactivity and increases microgliosis in SOD1 mutant mice. *Exp. Neurol.* **228**, 69–79 (2011).
21. Gordon, P. H. *et al.* Placebo-controlled phase I/II studies of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **62**, 1845–1847 (2004).
22. Pontieri, F. E., Ricci, A., Pellicano, C., Benincasa, D. & Buttarelli, F. R. Minocycline in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **26**, 285–287 (2005).
23. Gordon, P. H. *et al.* Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol.* **6**, 1045–1053 (2007).
24. Leigh, P. N., Meininger, V., Bensimon, G., Cudkowicz, M. & Robberecht, W. Minocycline for patients with ALS. *Lancet Neurol.* **7**, 119–120; author reply 120–121 (2008).
25. Gámez, J. [Minocycline for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: neuroprotector or neurotoxin? Reflections on another failure of translational medicine]. *Neurol. Barc. Spain* **23**, 484–493 (2008).
26. Milane, A. *et al.* Brain and plasma riluzole pharmacokinetics: effect of minocycline combination. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Société Can. Sci. Pharm.* **12**, 209–217 (2009).
27. Yáñez, M. *et al.* The neuroprotection exerted by memantine, minocycline and lithium, against neurotoxicity of CSF from patients with amyotrophic lateral sclerosis, is antagonized by riluzole. *Neurodegener. Dis.* **13**, 171–179 (2014).
28. Manev, H. & Manev, R. Interactions with GluR1 AMPA receptors could influence the therapeutic usefulness of minocycline in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **10**, 416–417 (2009).
29. Plane, J. M., Shen, Y., Pleasure, D. E. & Deng, W. Prospects for Minocycline Neuroprotection.

Arch. Neurol. **67**, 1442–1448 (2010).

30. Khiat, A., D'Amour, M., Souchon, F. & Boulanger, Y. MRS study of the effects of minocycline on markers of neuronal and microglial integrity in ALS. *Magn. Reson. Imaging* **28**, 1456–1460 (2010).
31. GORDON, P. H. *et al.* A novel, efficient, randomized selection trial comparing combinations of drug therapy for ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **9**, 212–222 (2008).