



SÍNDROME X FRÁGIL DE ARGENTINA AGRUPACIÓN DE PADRES

SXF 7

Es la minociclina un nuevo fármaco neuroprotector?

R.M. Melero-Fernández de Mera, E. García-Martínez, F.J. Fernández-Gómez,
J.M. Hernández Guijo, N. Aguirre, M.F. Galindo, J. Jordán
Rev. Neurol **2008**; 47: 31-38

Resumen. *Introducción. En la última década, la minociclina ha suscitado una gran controversia en el campo de la farmacología neuroprotectora. Así, en la literatura científica encontramos estudios con resultados contradictorios que abarcan desde efectos neuroprotectores hasta la exacerbación de la patología. Estas diferencias pueden ser el resultado de que la minociclina module múltiples dianas farmacológicas. Desarrollo. En esta revisión vamos a tratar de explorar e integrar el conocimiento de las diferentes dianas farmacológicas y desde allí extrapolaremos sus posibles efectos. Para ello, ahondaremos desde su acción antioxidante, basada en su propia estructura tetracíclica, hasta la capacidad de modular la expresión de enzimas, como la sintetasa del óxido nítrico. Además, expondremos sus efectos en los procesos neurodegenerativos, en los cuales la minociclina puede interferir en las diferentes etapas de la muerte celular: activación, decisión y ejecución. Conclusiones. Los mecanismos aquí descritos no han escapado a una comunidad científica necesitada de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Empero, como se recoge en esta revisión crítica, los datos de los que disponemos son más bien escasos o se encuentran en las primeras fases de estudios clínicos encaminados a establecer la seguridad y la toxicidad de la minociclina. Creemos que se deben realizar más estudios, tanto preclínicos como clínicos, para determinar en qué trastornos se la puede utilizar y de qué ventana terapéutica disponemos. [REV NEUROL 2008; 47: 31-8]*

Palabras clave. Apoptosis. Estrés oxidativo. Inflamación. Microglía. Minociclina. Mitocondria. Neurodegeneración. Neuroprotección. Tetraciclinas

E-Mail: contacto@xfragil.com.ar

WEB: <http://www.xfragil.com.ar>

Es la minociclina un nuevo fármaco neuroprotector?

INTRODUCCIÓN

En los últimos diez años estamos siendo testigos de una búsqueda de nuevos fármacos con capacidad neuroprotectora, que no sólo se centra en la síntesis de compuestos nuevos, sino que también abarca los ya existentes en el mercado. Así, al revisar las aplicaciones terapéuticas en las bases de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [1], la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense [2], Martindale [3] o Micromedex [4], nos encontramos con relativa frecuencia fármacos que en un principio se presentaron con un determinado perfil terapéutico y el cual ha cambiado con el paso del tiempo.

Como ejemplos podemos citar el antibiótico metotrexato, que hoy día se utiliza como antitumoral, o el antivírico amantadina, que posee una utilidad relativa en el control de la rigidez y la bradicinesia en la enfermedad de Parkinson (EP) [5]. Estudios recientes apuntan a la minociclina como un nuevo fármaco neuroprotector. La minociclina se sintetizó en 1967 y salió al mercado en 1972. Está clasificada dentro de la segunda generación de la familia de antibióticos de la tetraciclina (Fig. 1). En la tabla I se resumen las cualidades farmacocinéticas de la minociclina, que se caracteriza por presentar una excelente biodisponibilidad por vía oral, con una semivida de 11-22 horas, lo que hace que alcance valores de concentración plasmática 12 veces superiores a los demás compuestos de su grupo. Destaca, junto con la doxiciclina, por su carácter lipofílico a pH fisiológico, hecho que, unido a su pequeño tamaño, le confiere una elevada difusión a través de membranas fosfolipídicas, incluida la barrera hematoencefálica, que le permite alcanzar concentraciones clínicamente efectivas en el sistema nervioso central (SNC) [6].

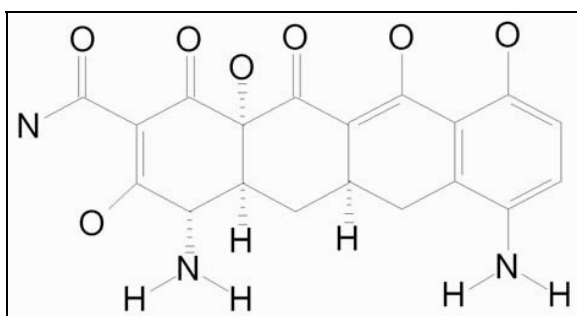


Fig 1. Estructura de la minociclina

Tabla I. Minociclina: características farmacocinéticas.

Nombre sistemático (IUPAC)	2-(amino-hidroxi-metilideno)- 4,7-bis(dimetilamino)-10,11, 12a-trihidroxi-4a, 5,5a,6-tetrahidro- 4H-tetraceno-1,3,12-triona (sinónimo: 7-dimetilamino-6-demetil-
----------------------------	--

6-deoxitetraciclina)

Números de identificación	
Número CAS	10118-90-8
Código ATC	J01AA08 A01AB23
PubChem	24960
DrugBank	APRD00547
Datos químicos	
Fórmula	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₇
Peso fórmula	457.477
Datos farmacocinéticos	
Biodisponibilidad	95%
Metabolismo	Hepático
Semivida	11-22 horas
Excreción	Mayoritariamente renal
Vías de administración	Oral
Aplicaciones	
Enfermedades infecciosas	Acné, brucelosis, granuloma inguinal, turalemia, nocardiosis, uretritis gonocócica, sífilis, bronquitis, neumonías, psitacosis, faringitis, enterocolitis, tracoma
Enfermedades inflamatorias	Artritis reumatoide

En la actualidad, la minociclina se prescribe, con el nombre comercial de Minocin[®], para el tratamiento de enfermedades infecciosas (acné común, uretritis) y enfermedades de transmisión sexual ocasionadas por micoplasmas, clamidias y treponemas.

Independientemente de su función antimicrobiana, presenta propiedades antiinflamatorias demostradas en la artritis reumatoide y analgésicas en el dolor neuropático. Aunque todavía no se ha aprobado esta indicación terapéutica, en la última década se han realizado estudios que han puesto de manifiesto que la minociclina puede conferir citoprotección en los sistemas cardiovascular, renal y nervioso [7-14].

Este hecho suscita una gran controversia en el campo de la farmacología, ya que con frecuencia se encuentran estudios que presentan resultados contradictorios en situaciones similares, incluso la ausencia de efecto o, en el peor de los casos, la exacerbación de la toxicidad [15-21].

La acción antimicrobiana de la minociclina se debe a su unión con la subunidad ribosomal 30S, que da lugar a la inhibición de la interacción entre el ARN mensajero y el transferente, y al consiguiente bloqueo de la traducción de proteínas [22].

Sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual puede ejercer un efecto neuroprotector (Fig. 2).

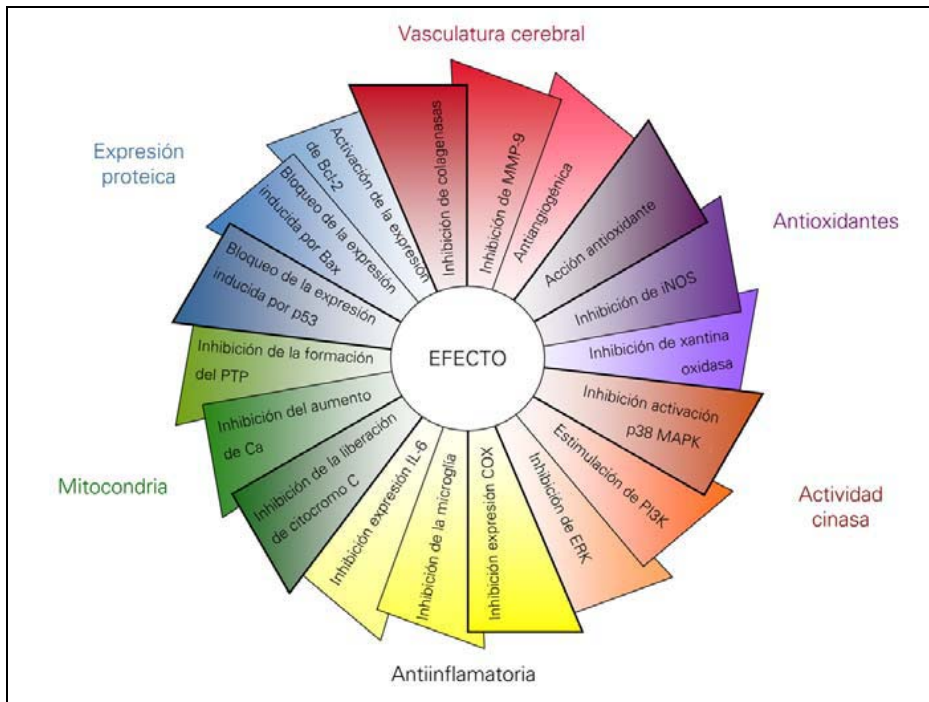


Fig 2. Posibles dianas farmacológicas de la minociclina

MINOCICLINA EN LAS RUTAS APOPTÓTICAS

En las enfermedades neurodegenerativas se ha observado una disminución selectiva del número de células de determinadas poblaciones neuronales. Así, en la enfermedad de Huntington (EH) se han constatado pérdidas neuronales en el estriado, mientras que en la EP disminuyen las neuronas dopaminérgicas de regiones como la sustancia negra compacta, y en la enfermedad de Alzheimer (EA) resulta afectada la población colinérgica de regiones que controlan las funciones cognitivas y, de una forma menos selectiva, también se ven afectadas las células de la zona de penumbra [23-25]. A pesar de presentar una etiopatología bastante diferente (un componente genético, como la repetición de tripletes CAG en la EH; exposición a productos tóxicos, como algunos insecticidas, o a contaminantes de drogas ilegales, como la MPTP, en algunos tipos de EP; placas de amiloide beta y ovillos de neurofilamentos en la EA, o falta de oxígeno y glucosa en el ictus), los mecanismos intracelulares encargados de la muerte neuronal que rodean a esta disminución selectiva de neuronas parecen ser el resultado de la activación de procesos apoptóticos [26]. En los últimos años, se ha formulado la hipótesis de que la minociclina podría modular algunas de las etapas descritas en estos procesos: activación, decisión y ejecución.

Activación proapoptótica

La activación de los procesos de muerte celular apoptótica se puede clasificar en dos grandes bloques: la vía extrínseca y la intrínseca.

Minociclina en la vía apoptótica extrínseca

La activación de la vía extrínseca requiere la participación de receptores de membrana conocidos como 'receptores de muerte', entre los que se incluye la familia de receptores

del factor de necrosis tumoral (TNF), el Fas (CD95), el DR3/WSL y los receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF –*TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL)– Apo-2L (TRAIL-R1/DR4, TRAIL-R2/DR5). Los miembros de esta familia se caracterizan por presentar de dos a cinco copias de un dominio extracelular rico en cisteína y un dominio intracelular en el C-terminal del receptor denominado ‘dominio de muerte’ –*death domain* (DD)–. El receptor de muerte más estudiado es el CD95 o Fas, que requiere su oligomerización, más probablemente trimerización, tras la unión de su ligando, FasL, para la transducción de la señal apoptótica. Una vez activado, varias proteínas se asocian con el CD95 y constituyen el complejo de señalización inductor de muerte –*death-inducing signalling complex* (DISC)– que recluta y activa la procaspasa-8 (o FLICE) [27]. La caspasa-8 activa hidroliza varias proteínas de la célula, incluida la procaspasa-3, la cual, una vez activada, produce la muerte celular.

Los ligandos agonistas de los receptores de muerte se sintetizan y liberan al medio como respuesta a un estímulo dañino gracias a la activación de las células del sistema inmunitario, como la microglía. Estudios en modelos experimentales han demostrado que la minociclina destaca por su capacidad para suprimir la activación de la microglía [7,11,14,28]. Se ha sugerido que la minociclina disminuye la proliferación y activación de células de microglía de roedor [9,10,29], lo que da como resultado un bloqueo significativo de la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2, quizás debido a su efecto inhibitorio sobre la expresión de la sintetasa del óxido nítrico inducible y de la ciclooxigenasa- 2 [30]. El tratamiento con minociclina reduce significativamente la activación de microglía reactiva inducida por lipopolisacárido y limita el incremento del ARN mensajero de interleucina-1 beta (IL-1 β) y TNF- α [28]. En un modelo de encefalitis inflamatoria inmunitaria, la minociclina redujo la liberación de TNF procedente de los oligodendrocitos activados y potenció la liberación de interleucina-10, una citocina antiinflamatoria [31]. En ratones J20 APP-tg, un modelo animal de EA, la minociclina redujo la expresión de CD11b y CD45. Esta disminución se tradujo en una menor producción microglial de autacoides inflamatorios (IL-1, IL-6 y TNF) y sustancias neuroprotectoras (factor de crecimiento neuronal, NGF) [32].

Por otra parte, se sabe que los trastornos vasculares cerebrales contribuyen a la patogénesis de algunas enfermedades neurodegenerativas [33,34]. El buen funcionamiento de la red vascular cerebral es crucial para la viabilidad de las neuronas [35]. En pacientes con EA se ha observado una circulación cerebral dañada, inflamación vascular y disfunciones en la barrera hematoencefálica [36]. La minociclina se ha propuesto como una posible opción terapéutica en esta afección vascular porque posee propiedades antiangiogénicas comparables a la combinación de la heparina y la cortisona [37], por lo que podría frenar esas alteraciones vasculares cerebrales que acompañan a la EA [38].

También se ha planteado la posibilidad de que la minociclina presente otras propiedades protectoras neurovasculares. La minociclina también atenúa la inmunidad adaptativa al reducir la expresión y actividad de metaloproteinasas de matriz (MPM).

Estas MPM pertenecen a una familia de proteasas dependientes del cinc que intervienen en el recambio de la matriz extracelular y la degradación de proteínas bioactivas. Éstas alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y facilitan la migración de las células T dentro del SNC y la degradación de la mielina.

En procesos de isquemia cerebral, la MPM-2 y la MPM-9 se han identificado como mediadores de la degradación de la lámina basal [39,40] y la transformación hemorrágica [41]. La minociclina presenta un mayor efecto bloqueador sobre la MPM-9 que sobre la MPM-2 [42,43]. Estos efectos inhibitorios de la minociclina se explicarían por la disminución de la expresión genética de estas MPM [44] y por su capacidad para quelar iones divalentes que las MPM necesitan para ser funcionales.

Minociclina en la vía apoptótica intrínseca

La activación de la vía intrínseca parece depender de la alteración de rutas de señalización mediadas por segundos mensajeros como el ión calcio (Ca^{2+}), las especies reactivas del oxígeno (ERO) y enzimas con capacidad cinasa que convergen en la mitocondria y alteran la permeabilidad de su membrana externa.

Como resultado de estos procesos, se liberan en el citosol ciertas proteínas, como el factor inductor de apoptosis–*apoptosis-inducing factor* (AIF)–, apaf-1, el citocromo C y caspasas, que son miembros de la familia de las proteasas. La minociclina puede modular diversas fases en estos procesos (Fig. 3).

Las modificaciones que diversos fármacos pueden ejercer sobre las propiedades biofísicas de canales iónicos y/o receptores tienen una enorme repercusión en la liberación de los neurotransmisores y, por ende, en la transmisión nerviosa. Así, mediante técnicas de electrofisiología, en cultivos de neuronas de hipocampo, nuestro grupo de investigación ha observado cómo la minociclina disminuye drásticamente el disparo de potenciales de acción [45].

Nuestros datos apuntan hacia un efecto neuroprotector de este antibiótico que podría estar asociado con una disminución de la excitabilidad celular, con la consiguiente reducción de la liberación de glutamato y prevención de la sobrecarga de Ca^{2+}

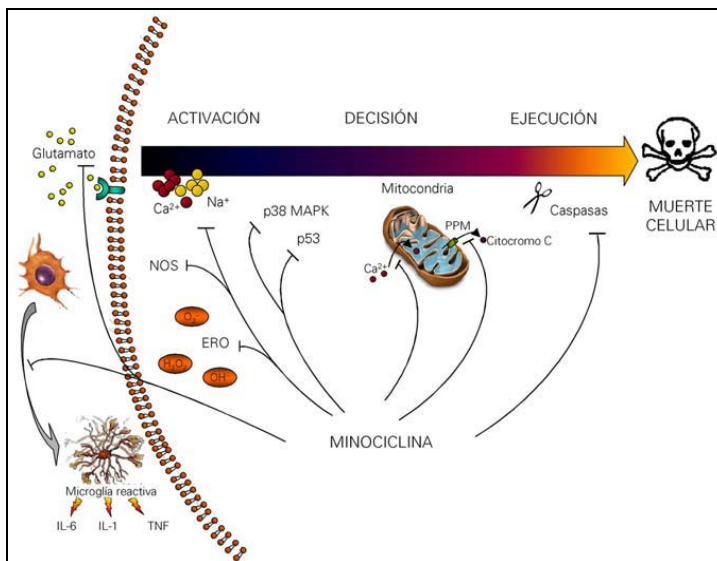


Fig 3. Efectos de la minociclina sobre las etapas apoptóticas

En diferentes enfermedades neurodegenerativas se ha descrito un desequilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes a favor de los primeros [46]. La minociclina ha mostrado en diversos modelos una capacidad antioxidante directa o indirecta.

Además, si analizamos su estructura química (Fig. 1), podemos observar que presenta varios anillos aromáticos, lo que le confiere una capacidad antioxidante intrínseca comparable a la del alfa-tocoferol [47]. Además, este fármaco inhibe la actividad de complejos enzimáticos generadores de ERO como xantina-xantina oxidasa y NADPH oxidasa [48]. Por otro lado, la minociclina presenta un efecto antioxidante indirecto al ser capaz de inhibir el nivel de expresión de las enzimas generadoras de ERO como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS) [49,50]. Sin embargo, se ha demostrado que no modifica las concentraciones basales de glutatión y NAD(P)H [15,51,52]

La minociclina mantiene activa una señal crítica de la transducción antiapoptótica, la ruta de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) [53], protegiendo así a las células de varios estímulos apoptóticos [54,55].

Además, este antibiótico es capaz de bloquear la actividad enzimática de miembros de la familia de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), incluyendo las cinasas reguladas por señal extracelular (ERK) y la p38 MAPK. Por ello, la administración de minociclina en la hipoplasia cerebral inducida por bilirrubina en la rata Gunn (modelo genético de hiperbilirrubinemia) o la ototoxicidad inducida por gentamicina parece tener efectos neuroprotectores, que podrían deberse, en parte, a una inhibición de la actividad p38 MAPK [56,57]. Así pues, el efecto citoprotector de la minociclina podría estar asociado a su capacidad para modular la actividad de complejos con actividad cinasa. Sin embargo, otros estudios, como el de Nikodema et al, utilizando diferentes estímulos, como H₂O₂ o el agonista del receptor purinérgico P2X₇, en células microgliales BV-2 de ratón, han encontrado que la minociclina no inhibe las MAPK [58].

Minociclina en la fase de decisión apoptótica

La mitocondria está considerada el principal nexo de unión entre las señales de estrés celular activadas durante una lesión aguda o transitoria y la ejecución de la muerte neuronal programada [59,60]. El evento esencial en el proceso de apoptosis es el incremento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, que permite la liberación de distintas proteínas normalmente residentes en el espacio intermembrana de la mitocondria, como el citocromo C, el SMAC (*second mitochondria-derived activator of caspasa*), el DIABLO (*direct inhibitor of apoptosis proteinbinding protein with low pI*) y el AIF [61]. Dichos efectos pueden estar mediados tanto por el Ca²⁺ y las ERO como por proteínas de la familia de Bcl-2, como el Bax [52,62,63]. Resultados obtenidos en nuestro laboratorio demuestran que la minociclina bloquea la hinchazón mitocondrial mediada por el calcio, pero no la mediada por ERO, gracias a la disminución del potencial transmembrana mitocondrial, que previene la acumulación de Ca²⁺ en el interior de la organela y, en consecuencia, la formación y apertura del PTP (*permeability transition pore*) mitocondrial [16]. En este sentido, se ha descrito en varios modelos, incluyendo células capilares expuestas a gentamicina, que la minociclina bloquea la liberación del citocromo C procedente de la mitocondria [57]. Sin embargo, si el estímulo está mediado principalmente por ERO, como es el caso del generador de aniones superóxido, el

peróxido de potasio o el malonato, un inhibidor del complejo II, la minociclina no previene dicha alteración [15,16].

La familia de proteínas Bcl-2 participa en el control de esta ruta apoptótica. El destino de la célula dependerá del cociente entre las moléculas anti y proapoptóticas. Por ello, las concentraciones altas de Bcl-2 favorecen la supervivencia de la célula y las de Bax promueven la muerte celular. La minociclina induce una acumulación de Bcl-2 y su interacción con factores promotores de apoptosis como Bax, Bak y Bid [64].

Minociclina en la fase de ejecución

Los miembros de la familia cisteína proteasa, de los cuales las caspasas son las más representativas, desempeñan un papel crucial en la fase de ejecución [65]. La minociclina inhibe la activación de las caspasas a través de un doble mecanismo: por el bloqueo, ya comentado, de la liberación del citocromo C procedente de la mitocondria, con lo que evita la formación del apoptosoma, y mediante la disminución de la expresión del mensajero de caspasa-1 y caspasa-3 [66]. Como consecuencia de la alteración de la membrana externa mitocondrial, se liberan proteínas proapoptóticas que, de una forma directa, como la endonucleasa G o el AIF, o indirecta, como el citocromo C y la caspasa-9, conducen a la degradación del ADN. La activación de la caspasa-9 y, consecuentemente, la caspasa-3 está regulada por la interacción de XIAP (*X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein*) con SMAC/DIABLO. El tratamiento con minociclina reduce la translocación de SMAC/DIABLO desde la mitocondria al citosol, un efecto análogo al que tenía sobre la translocación del citocromo C. Además, este antibiótico disminuye

las concentraciones de caspasas y aumenta la relación entre XIAP y SMAC/DIABLO. Esta acción sinérgica evita la inducción de la actividad caspasa [67].

ESTUDIOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Los mecanismos descritos en este trabajo no han pasado inadvertidos a una comunidad científica necesitada de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

De momento, los datos de que disponemos son más bien escasos o se encuentran en las primeras fases de los ensayos clínicos (Tabla II). Por tanto, la mayoría son estudios piloto encaminados a establecer la seguridad y la toxicidad de la minociclina en un número de pacientes escaso y durante un tiempo relativamente corto.

Como era de esperar por la experiencia desde hace varias décadas en el uso clínico de éste fármaco como antibiótico o en el tratamiento de la artritis reumatoide, se reafirma su seguridad y la baja frecuencia de aparición de efectos adversos graves.

Enfermedad de Huntington

El primer estudio clínico en el que se utilizó la minociclina en enfermedades neurodegenerativas data de 2003. En él, Bonelli et al [68] investigaron el efecto de la minociclina (100 mg/día) durante seis meses en 14 pacientes evaluados con la *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS), en la que mostraron una mejoría al final del estudio en la función oculomotora, los movimientos motores finos, la corea y la marcha. En un estudio posterior con 19 pacientes a los que se les administró minociclina (100 mg) dos veces al día, no fue posible reproducir estos resultados, si bien la progresión de la enfermedad pareció

estabilizarse tras seis meses de tratamiento según las escalas AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), MMSE (*Mini-Mental State Examination*) y UHDRS [69]. El estudio piloto de Bonelli et al prosiguió durante dos años más de tratamiento. Estos pacientes toleraron bien la minociclina y experimentaron una mejoría notable de los trastornos psiquiátricos, una estabilización de los trastornos motores y un declive cognitivo menor de lo esperado [68]. Como ocurre casi siempre, estos datos tan prometedores hay que tomarlos con cierta cautela. En los estudios en los que se ha utilizado la minociclina durante períodos relativamente cortos y en dosis de hasta 200 mg/día, la tónica general ha sido la ausencia de reacciones adversas graves en pacientes con EH [70]. Sin embargo, recientemente se ha descrito que tratamientos más prolongados (hasta 5 años) producen reacciones adversas dermatológicas serias en un altísimo porcentaje de pacientes [71].

Esclerosis lateral amiotrófica

En los dos primeros estudios de fase II en los que se utilizó la minociclina en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se usaron dos dosis diferentes de minociclina, 200 mg/día durante seis meses en 19 pacientes y 400 mg/día durante ocho meses en 23 pacientes [72]. Con la dosis más baja no se observaron reacciones adversas significativas, mientras que con 400 mg/día las complicaciones gastrointestinales, el nitrógeno ureico plasmático y la concentración de transaminasas subieron significativamente [72]. En un estudio posterior se comparó la seguridad de la combinación de riluzol (único fármaco utilizado en la ELA, con beneficios más bien escasos) y minociclina (100 mg/día) durante seis meses en 10 pacientes. La combinación resultó segura, pero no se hallaron diferencias significativas en la *ALS-Functional Rating Scale* entre los dos grupos [73]. En cualquier caso, los estudios iniciales de Gordon et al han dado paso a un reciente estudio clínico de fase III con unos resultados ciertamente decepcionantes, ya que la minociclina no sólo resultó no ser beneficiosa, sino que incluso influyó negativamente en el curso de la enfermedad [72].

Enfermedad de Parkinson

Numerosas investigaciones han demostrado los efectos beneficiosos de la minociclina frente a distintas toxinas dopaminérgicas; sin embargo, hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio clínico de fase II en el que se concluye que la minociclina es un buen candidato para ensayos posteriores de fase III [74]. Por su parte, el European Multiple System Atrophy-Study Group ha completado un estudio de fase III (ref.: NCT00146809), cuyos datos aún no se han publicado [75].

Esclerosis múltiple

Sólo hay un estudio piloto en el que se administró minociclina (100 mg dos veces al día) a 10 pacientes con esclerosis múltiple recidivante. Los resultados demuestran que no sólo mejoraron las manifestaciones clínicas y los estudios de resonancia magnética, sino también diversos marcadores séricos del sistema inmunitario [76].

Ictus isquémico agudo

En octubre de 2007 se publicaron los datos del único estudio hasta la fecha en el que se demuestra una mejora significativa en los test *NIH Stroke Scale*, *Rankin Scale* y *Barthel Index* en pacientes que recibieron minociclina (200 mg/día durante cinco días) en comparación con placebo entre 6 y 24 horas después del accidente vascular cerebral [77].

Por último, los posibles efectos neuroprotectores de la minociclina tanto en traumatismos cerebrales [78] como medulares [79] han suscitado que en estos momentos haya en curso al menos un estudio piloto del que todavía no conocemos los resultados [80].

CONTROVERSIA

Los modelos animales constituyen la base científica sobre la que se sustentan los estudios clínicos posteriores. En este sentido, las investigaciones iniciales sobre los efectos neuroprotectores de la minociclina en modelos experimentales aportaron resultados muy prometedores [8,7,10,12,13,14,66,81,82].

Sin embargo, datos más recientes muestran claramente que la minociclina carece de efectos beneficio-sos o incluso, en algunos casos, ejerce efectos perniciosos en diferentes especies y modelos animales [17, 18,83-86]. Si bien no cabe ninguna duda de que las propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas de la minociclina pueden ser neuroprotectoras, no es menos cierto que los resultados negativos hacen que la comunidad científica deba actuar con cautela en el uso clínico de la minociclina para el tratamiento de trastornos relacionados con el SNC, sobre todo en el caso de la ELA, a tenor de los resultados publicados por Gordon et al [72].

CONCLUSIONES

Esta revisión profundiza en las posibles dianas farmacológicas modulables por la minociclina y por las que podría ejercer un efecto neuroprotector. Al tratarse de un antibiótico ampliamente utilizado desde hace muchos años en sus actuales indicaciones clínicas, cabe considerarlo un fármaco seguro y con escasos efectos secundarios. Sin embargo, hay que llevar a cabo más estudios, tanto preclínicos como clínicos, para confirmar en qué patologías podríamos utilizarla y de qué ventana terapéutica disponemos, ya que las diferencias entre los trabajos publicados pueden ser resultado de la modulación de múltiples dianas farmacológicas [19, 86,87]. Por esta razón, se necesitan más datos experimentales para establecer todas las vías pertinentes de la enfermedad neurodegenerativa, puesto que, si algunas de estas cascadas patológicas salvaran el efecto citoprotector inducido por la minociclina, la muerte neuronal resultaría inevitable. Además, resta por determinar la dosis apropiada, la ruta de administración y la ventana terapéutica en la cual la minociclina produce citoprotección.