

Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid (PACAP) a jeho role v patofyziologii migrény

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its role in migraine pathophysiology

Souhrn

Během tří dekád studia vazoaktivních látek v patofyziologii migrény bylo nashromážděno množství teoretických poznatků, které zahájilo přelomovou éru v léčbě migrény. Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid (PACAP) je jedním z těchto slibných terapeutických cílů a zároveň předmětem probíhajících klinických hodnocení. V přehledovém článku se zaměříme na PACAP jako na endogenní signální molekulu, na popis jejích základních vlastností, vazby na specifické receptory (PAC_1 , $VPAC_1$, $VPAC_2$) a její biologickou aktivitu. Ta se týká základních fyziologických procesů organismu (reprodukce, nutriční, stárnutí a další) a neuroprotektce při akutním i chronickém poškození. Zvláštní význam má také v ochraně tkání a orgánů při ischemickém infarktu. Vazomotorický účinek PACAP spočívá v cAMP-mediované relaxaci hladkého svalstva kranálních arterií. U pacientů s migrénou experimentální aplikace PACAP indukuje vazodilataci arteria meningea media a koreluje s lateralizovanou bolestí hlavy s migrenózním fenotypem. I když této vazodilataci zabránil sumatriptan, monoklonální protilátka namířená proti PAC_1 receptoru (AMG301) v prevenci migrény zcela selhala. Aktuálně jsou netrpělivě očekávány výsledky klinických studií (fáze 1 a 2) monoklonálních protilátek namířených proti PACAP (ALD1910 neboli Lu-AG09222, LY3451838). Pokud by byl prokázán jejich profylaktický účinek u migrény, otevřela by se nová léčebná možnost pro pacienty s předchozí neúspěšnou léčbou. Nutným předpokladem pro potenciální medicínské využití však bude prokázání dlouhodobé bezpečnosti, zejména s ohledem na kardiovaskulární zdraví.

Abstract

During the three decades of studying vasoactive substances in migraine pathophysiology, ample theoretical knowledge has been accumulated that has ushered in a groundbreaking era in migraine treatment. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is one of these promising therapeutic targets and the subject of ongoing clinical trials. In this review article, we focus on PACAP as an endogenous signaling molecule, describing its basic properties, binding to specific receptors (PAC_1 , $VPAC_1$, $VPAC_2$) and its biological activity. The latter relates to basic physiological processes of the organism (reproduction, nutrition, aging, etc.), neuroprotection in acute and chronic injury, and it is of particular importance in tissue and organ protection in ischemic stroke. The vasomotor effect of PACAP consists of cAMP-mediated relaxation of the cranial artery smooth muscle. In migraine patients, experimental application of PACAP induces vasodilation of the arteria meningea media and correlates with lateralized headache with a migrainous phenotype. Although this vasodilatation is preventable by sumatriptan, a monoclonal antibody directed against the PAC_1 receptor (AMG301) completely failed in migraine prevention. Currently, the results of clinical trials (phase 1 and 2) of monoclonal antibodies directed against PACAP (ALD1910 or Lu-AG09222, LY3451838) are eagerly awaited. If their prophylactic effect in migraine is demonstrated, this would open a new therapeutic option for patients with previously failed treatment. However, a prerequisite for potential medical use will be the demonstration of long-term safety, especially with regard to cardiovascular health.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

V. Weiss^{1,2}, M. Haršányi^{1,3},
P. Řehulka¹

¹ I. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² Neurologická klinika
LF UK, Hradec Králové

³ Mezinárodní centrum klinického
výzkumu, FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.
I. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
602 00 Brno
e-mail: pavel.rehulka@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 27. 3. 2023

Přijato do tisku: 7. 6. 2023

Klíčová slova

pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid – PACAP – cerebrální krevní průtok – migréna – monoklonální protilátky

Key words

pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP – cerebral blood flow – migraine – monoclonal antibodies

Úvod

V posledním desetiletí prochází medicína bolestí hlavy bouřlivým vývojem. Narůstající množství základních neurobiologických poznatků se již částečně podařilo přenést do běžné klinické praxe. U migrény, která zatěžuje disabilitou lidi v produktivním věku, se v mnoha zemích jako standardní léčba etablovala léčiva s anti-CGRP (calcitonine gene-related peptide) účinkem (monoklonální protilátky, gepanty). V následujících pěti letech se však vyplatí sledovat i osud dalších endogenních signálních molekul a jejich možného terapeutického využití u migrény. Jednou, a patrně nejslibnější z nich, je pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid (PACAP). Ten se podobně jako CGRP podílí na patofyziologii bolesti u migrény a pravděpodobně i jiných primárních bolestí hlavy [1]. Pro lepší a celostvůrné pochopení úlohy PACAP u migrény chceme čtenářům nabídnout krátký přehled jeho účinku v kontextu studia ostatních signalizačních mechanismů

Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid

Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid náleží do glukagonové/sekretinové superrodiny (podobně jako vazopresin, intestinální peptid, sekretin, growth hormone releasing hormone a glukagon). Tento polypeptid byl poprvé izolován v roce 1989 ze vzorků ovčích hypotalamu a rok na to byl v kultuře pituitárních buněk prokázán jeho

aktivující účinek na adenylátcyklázu. Enzym katalyzuje reakci, jež má zásadní roli v buněčné signalizaci – vznik cAMP (cyklického 3',5'-adenosinmonofosfátu) z adenosintri-fosfátu (ATP). Až následně bylo zjištěno, že i PACAP je vývojově stará a evolučně velmi konzervativní signální molekula, která je identická u všech savců [2]. Prekurzor PACAP je kódován genem *ADCYAP1* na chromozomu 18 a po expresi podléhá dalšímu štěpení. Z hlediska složení je tak PACAP z 90 % tvořen převažující frakcí z 38 aminokyselin (PACAP-38), druhá forma z 27 aminokyselin (PACAP-27) je minoritní a zatím nemá stanoven patofyziologický význam [2]. PACAP byl imunohistochemicky detekován v celé řadě tkání, po uvolnění do krevního oběhu je jeho plazmatický poločas velmi krátký (3,5 min) [3]. PACAP vykazuje afinitu vůči třem receptorům, na které se přirozeně váže: PAC₁ (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor), VPAC₁ (vasoactive intestinal polypeptide receptor 1) a VPAC₂ (vasoactive intestinal polypeptide receptor 2). Afinita PACAP (38- i 27- subformy) k PAC₁ receptoru je > 1 000x vyšší než vůči receptorům VPAC₁ a VPAC₂ [4]. K rozdílům vazby na jednotlivé receptory se v souvislosti s možným terapeutickým využitím vrátíme později. PACAP má pleiotropní účinek a jeho působení bylo studováno v řadě medicínských oblastí [5] (tab. 1). Na animálních modelech ischemie v různých tkáních (mozek, retina, myokard, játra, střevo, ledvina) byl prokázán protektivní účinek PACAP,

který se projevuje menším rozsahem ischemické léze [6]. Teprve 20 let od izolace PACAP byla poprvé studována jeho schopnost indukovat bolest hlavy u migreniků [7].

Provokační modely migrény u lidí

Při intravenózní aplikaci některých látek dochází v experimentu u pacientů s migrénou k rozvoji bolesti hlavy velmi podobné migréně. První z takto studovaných molekul byl v roce 1987 nitroglycerin, který vykazuje silný algogenní účinek až u 80 % pacientů s migrénou, zatímco zdraví dobrovolníci po jeho aplikaci nemají žádnou (nebo jen mírnou) bolest hlavy [8]. Provokovaná bolest hlavy má migrenózní charakter a bifazický průběh (časná a opožděná bolest): první epizoda bolesti hlavy nastává bezprostředně po aplikaci, druhá epizoda bolesti hlavy s odstupem 2–12 h po proběhnutí řady nitro-buněčných procesů (fosforylace proteinů, ovlivnění transkripce DNA) (tab. 2). Některé substance (prostaglandin E₂, prostaglandin I₂) u většiny pacientů provokují jen časnou bolest (do 90 min po expozici), jiné (farmaka sildenafil, cilostazol) vyvolávají pouze opožděnou reakci [9]. Přirozeně se vyskytujícími působky CGRP a PACAP navodí otevření ATP-senzitivních draslíkových kanálů (KATP) a migrenózní bolest zhruba u dvou třetin migreniků ve formě časné i opožděné bolesti [7]. Nejsilnější induktor migrény, jaký byl kdy studován, je levkromakalim (obsoletní antihypertenzivum působící jako přímý otevírač KATP), který spouští vazodilataci a zá-

Tab. 1. Stručný přehled studované funkce PACAP v různých oblastech medicíny (převzato z [5]).

reprodukce	U myši s knockoutem PACAP nebo PAC ₁ receptoru dosahuje postnatální mortalita do 1 měsíce po narození 60 %. Přeživší jedinci vykazují sníženou schopnost páření a mateřského chování.
termogeneze	PACAP hraje zásadní roli v termogenezi a při ochraně tělesné teploty.
obezita	Leptin a PACAP spolupracují na udržování normální energetické homeostázy a tělesné hmotnosti.
výživa	PACAP snižuje příjem potravy a potlačuje užívání nikotinu a alkoholu.
stárnutí	Pokles fyziologického množství PACAP může indikovat degeneraci neuronů a zrychlenou degeneraci související s věkem.
stres	Zvýšená exprese PACAP a/nebo upregulace PAC ₁ receptoru na modelech chronického stresu a bolesti.
orgánová protekce před ischemií	Protektivní účinek PACAP v modelu ischemie různých tkáních (mozek, retina, myokard, játra, střevo, ledvina) byl demonstrován menším rozsahem ischemické léze.
neuroprotektce	Protektivní účinky PACAP byly prokázány na modelech traumatického neuronálního poškození i na modelech neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova, Parkinsonova a Huntingtonova nemoc).
retina	PACAP a jeho receptory se nachází v očních tkáních, kde plní ochrannou funkci (např. u diabetické retinopatie).
chrupavka	PACAP hraje zásadní roli v osteogenezi a normálním vývoji chrupavky.
transplantace jater	PACAP má cytoprotektivní účinky a podporuje přežití štěpu po transplantaci jater.

PAC₁ – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid

Tab. 2. Přehled látek studovaných pro experimentální provokaci bolesti hlavy u pacientů s různými podtypy migrény. Přímé odkazy a podrobnosti k jednotlivým substancím lze nalézt v přehledovém článku [9], pokud není uvedeno jinak.

	Přímý (nepřímý) mechanismus účinku v buňce hladkého svalu	Proporce pacientů s migrenózní bolestí hlavy po aplikaci molekuly v experimentu		
		migréna bez aury	migréna s aurou	hemiplegická migréna
nitroglycerin (donor oxidu dusnatého)	aktivace guanylátcyklázy (↑ syntézy cGMP)	67–83 %	41–67 %	13–30 %
CGRP	aktivace CGRP receptoru (aktivace adenylátcyklázy vedoucí ke ↑ syntézy cAMP)	33–75 %	57 %	9–22 %
pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid	aktivace receptorů VPAC ₁ , VPAC ₂ , PAC ₁ (aktivace adenylátcyklázy vedoucí ke ↑ syntézy cAMP)	66–75 %	–	–
vazoaktivní intestinální peptid	aktivace receptorů VPAC ₁ a VPAC ₂ (aktivace adenylátcyklázy vedoucí ke ↑ syntézy cAMP)	0–18 %	–	–
prostaglandin E ₂ [31]	aktivace EP4 receptoru (↑ syntézy cAMP)	58 %	–	–
prostaglandin I ₂ [31]	aktivace IP receptoru (↑ syntézy cAMP)	50 %	–	–
histamin [32]	histaminové receptory H ₁ a H ₂ (aktivace adenylátcyklázy vedoucí ke ↑ syntézy cAMP)	70–78 %	–	–
dipyridamol	inhibice PDE3 (↓ degradace cAMP)	50 %	–	–
cilostazol	inhibice PDE3 (↓ degradace cAMP)	86 %	–	–
sildenafil	inhibice PDE5 (↓ degradace cGMP)	83%	–	–
MaxiPost [33]	otevření BK _{Ca} (eflux K ⁺ , repolarizace membrány a relaxace)	95 %	–	–
levkromakalim [10]	otevření K _{ATP} (eflux K ⁺ , repolarizace membrány a relaxace)	82–100 %	59 %	–

BK_{Ca} – large (big)-conductance calcium-activated potassium channels; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; cGMP – cyklický guanosinmonofosfát; CGRP – calcitonin gene related peptide; K_{ATP} – ATP-senzitivní draslíkové kanály; PAC₁ – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PDE3 – fosfodiesteráza 3; PDE5 – fosfodiesteráza 5; VPAC₁ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; VPAC₂ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 2

chvat bolesti hlavy u všech migreniků do 10–60 min po aplikaci [10].

Relaxace hladkého svalu arterií a bolest u migrény

Otevření K_{ATP} hladkých svalových buněk arteria meningeae media je konečným a společným důsledkem všech uvedených signálních cest. Takto vyplavený K⁺ a jiné kationty vytvářejí elektrochemický gradient přispívající k periferní nociceptivní stimulaci periferních terminál trigeminu a přispívá i k vazodilataci arteria meningeae media, která působí mechanickou distenzi perivaskulární nervové pleteně [11]. Z anatomického hlediska se jedná o leptomeningeální a extrakraniální tepny, z funkčního pohledu jde o trigeminální aferenty a parasympatická vlákna [12]. Samotná vazodilatace není jediným (a pravděpodobně ani hlavním) mechanismem vzniku bolesti u migrény – za ten je v současnosti považována facilitace nociceptivní transmise na úrovni trigeminocervikálního komplexu (neurony II. řádu). Periferní nociceptivní vstupy se zde su-

mují a dochází k centrální senzitivizaci trigeminálního systému. Klinickými korelátory proběhlé centrální senzitivizace během záchvatu migrény jsou pulzující kvalita bolesti, kožní alodynne hlavy a zvýšená perikraniální bolestivost [11].

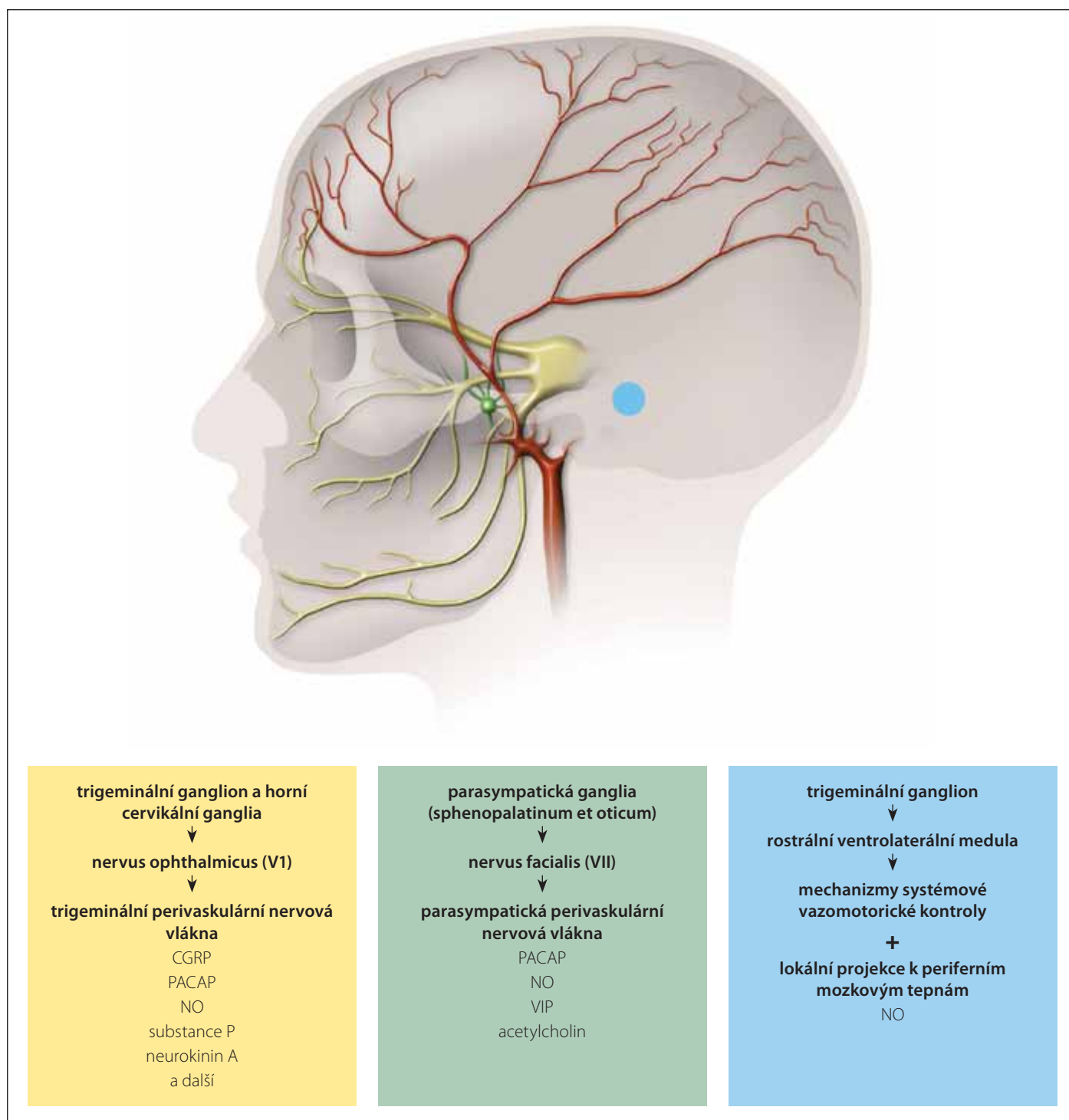
Vazodilatace extrakraniálních a intrakraniálních tepen

Cerebrální krevní průtok je ve značné míře autoregulován v závislosti na systémových parametrech (krevní tlak, parciální tlak CO₂ a dalších). Vliv na mozkovou perfuzi však mají i výše uvedené endogenní signální molekuly, které jsou distribuovány lokálně (prostřednictvím antidromní dráhy, trigeminální parasympatické dráhy a tzv. centrální dráhy) (obr. 1). Tato tzv. neurogení vazodilatace byla studována na provokačních modelech migrény u lidí za použití MRA s vysokým rozlišením. K farmakologickému navození vazodilatace se používá také inhibitor degradace cAMP (cilostazol) – v časně fázi po jeho aplikaci se zvětšuje obvod arteria meningeae media ipsilaterálně k bolesti hlavy,

zatímco kontralaterální arteria meningeae media zůstává bez dilatace. Pozdějšímu období dominuje symetrická dilatace intrakraniálních (arteria cerebri media, arteria carotis interna, arteria basilaris) i extrakraniálních tepen (arteria meningeae media, arteria carotis externa) [13].

Vazodilatace kranálních tepen u migrény

Patofyziologickou kaskádu (PACAP-mediované) neurogení vazodilatace lze zjednodušeně popsat takto: uvolnění PACAP → zvýšení intracelulárního množství cAMP v hladkém svalu → dilatace jedné arteria meningeae media + ipsilaterální bolest hlavy s migrenózním fenotypem → opožděná symetrická dilatace intra- a extrakraniálních tepen (bez korelující bolesti hlavy). *In vivo* jsou periferní i centrální terminály trigeminu samozřejmě aktivovány i jinými endogenními pronociceptivními působky (obr. 1), které navozují centrální senzitivizaci, jež pak udržuje bolest po celou dobu záchvatu migrény (obvykle 4–72 h) [11]. Abychom předešli

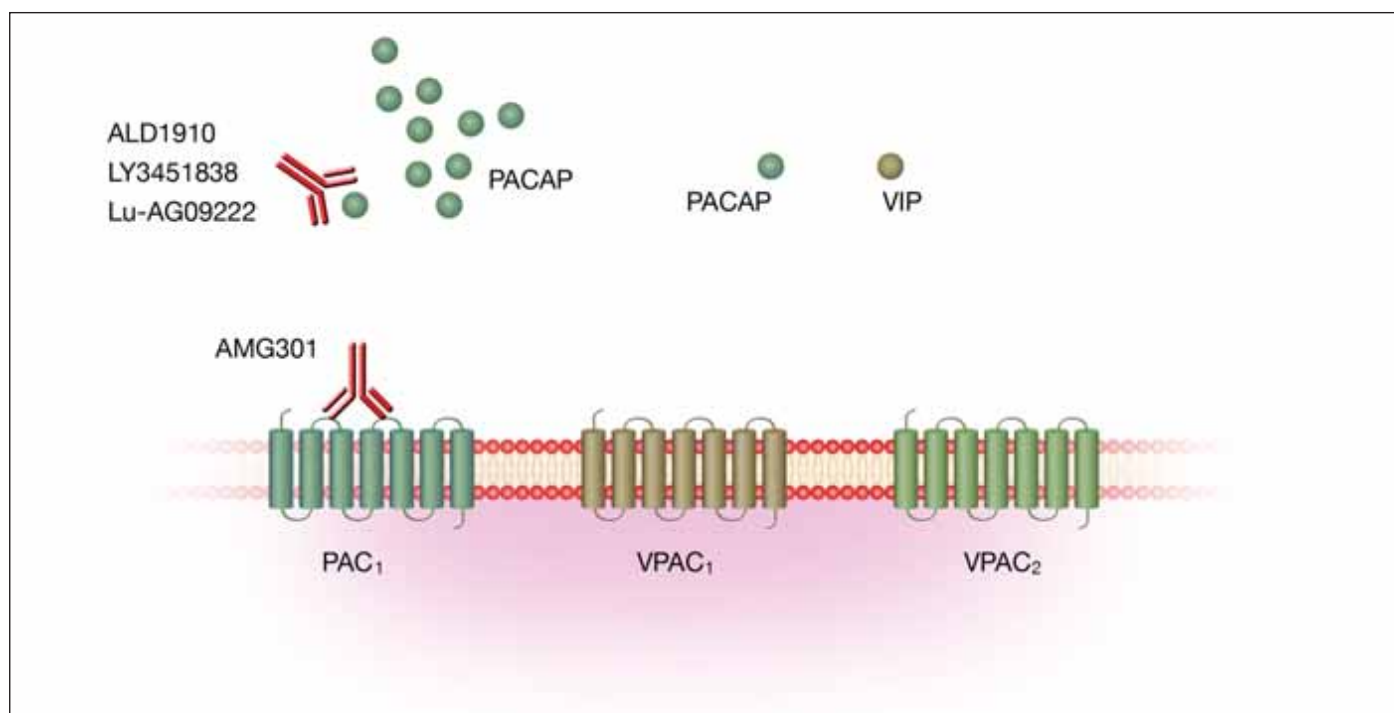


Obr. 1. Mechanizmy kontroly cerebrálního krevního průtoku s účastí endogenních vazoaktivních molekul. Ovlivnění průsvitu arteria meningea media (znázorněna červeně) je závislé na třech mechanismech: antidromní dráha (žlutě), trigeminální parasympatická dráha (zeleně) a centrální dráha (modře). Každá z těchto drah má definovaný zdroj, transportní cestu a rozdílný repertoár uvolňovaných vazoaktivních působků.

CGRP – calcitonin gene related peptide; NO – oxid dusnatý; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid; VIP – vazoaktivní intestinální peptid

Fig. 1. Mechanisms of cerebral blood flow control involving endogenous vasoactive molecules. The diameter of the lumen of the medial meningeal artery (shown in red) is dependent on three mechanisms: the antidromic pathway (yellow), the trigeminal parasympathetic pathway (green) and the central pathway (blue). Each of these pathways has a defined source, transport route, and a different repertoire of released vasoactive agents.

CGRP – calcitonin gene-related peptide; NO – nitric oxide; PACAP – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; VIP – vasoactive intestinal peptide



Obr. 2. Schematické znázornění afinity PACAP k trojici svých receptorů a blokáda jeho vazby pomocí monoklonálních protilátek. Zatímco afinita PACAP i VIP k receptorům VPAC₁ a VPAC₂ je zhruba srovnatelná, k PAC₁ receptoru má PACAP přinejmenším 1 000x vyšší aktivitu než VIP. Vyznačena je vazba monoklonální protilátky namířené proti PAC₁ receptoru (AMG301) a monoklonálních protilátek namířených proti PACAP (ALD1910, LY3451838, Lu-AG09222).

PAC₁ – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid; VIP – vazoaktivní intestinální peptid; VPAC₁ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; VPAC₂ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 2
 Fig. 2. Schematic representation of the affinity of PACAP for its three receptors and blockade of its binding with monoclonal antibodies. While the affinity of both PACAP and VIP for VPAC₁ and VPAC₂ receptors is nearly comparable, PACAP has at least 1000-fold higher activity than VIP for the PAC₁ receptor. Binding of monoclonal antibody directed against PAC₁ receptor (AMG301) and monoclonal antibodies directed against PACAP (ALD1910, LY3451838, Lu-AG09222) is shown.

PAC₁ – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; VIP – vasoactive intestinal peptide; VPAC₁ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; VPAC₂ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 2

nejasnostem, pro úplnost ještě uvádíme teoretické poznámky k tomuto tématu:

- Arteria meningea media se formálně řadí mezi extrakraniální tepny (odstupuje z arteria maxillaris a její intrakraniální část začíná vstupem do střední jámy lební přes foramen spinosum) [14].
- Po infuzi PACAP se průsvit jedné z arteria meningea media zvětšuje asi o 25 %. MRA stanovení obvodu kraniálních tepen je parametr, který se používá pouze k experimentálním účelům [15]. V klinické praxi nemá vyšetření MRA u pacientů s migrénou žádný přínos a rutinně se neprovádí [16].
- Dilataci arteria meningea media indukovaná pomocí PACAP je zabráněno podáním sumatriptanu [17]. Sumatriptan působí konstriktu extrakraniálních tepen o 16 % obvodu, zatímco redukce obvodu intrakraniálních tepen je jen 3 % obvodu [18].

- Obvod jiné extrakraniální tepny, arteria temporalis superficialis, se v průběhu záchvatu ani na jedné ze stran nemění [13].
- Ani podíl ostatních tepen na migrenózní bolesti mechanismem vazodilatace (a tím vyvolané mechanické distenze perivaskulární nervové pleteně) není tak zřetelný jako u arteria meningea media [14].
- Souhrnem je nutné konstatovat, že PACAP-indukovaná vazodilatace se podobně jako u autoregulace cerebrálního krevního průtoku pravděpodobně týká spíše malých arteriol než velkých tepen [18].

Diverzita účinku PACAP na receptory PAC₁, VPAC₁, VPAC₂

Infuze PACAP u lidí působí vazodilataci arteria meningea media trvající déle (> 2 h) než po aplikaci vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP) [19]. Protože VIP aktivuje pouze VPAC₁ a VPAC₂ (a nikoliv PAC₁) receptory, je tato prolouvaná vazodilatace připi-

sována interakcí mezi PACAP a PAC₁ receptorem. Podpůrným argumentem pro takovou úvahu byla již dříve prokázaná výrazně vyšší afinita PACAP k PAC₁ než k VPAC₁ a VPAC₂ receptorům [4]. Navzdory všem předpokladům ale monoklonální protilátka proti PAC₁ receptoru (AMG301) selhala ve studii jejího účinku v prevenci migrény [20]. Možná je tak vazba a účinek PACAP *in vivo* daleko komplexnější a zasluhuje další budoucí výzkum.

Možné terapeutické využití PACAP signalizace u migrény

Teprve recentně se zaměřila pozornost na PACAP jako na slibný terapeutický cíl u migrény (tab. 3, obr. 2). V klinickém hodnocení monoklonální protilátky proti PAC₁ receptoru (AMG301) nebyl zjištěn žádný léčebný prospěch ve srovnání s placebem [20]. Vysvětlením může být skutečnost, že PACAP se jako ligand váže i na jiné receptory (VPAC₁, VPAC₂), nebo že PACAP signalizace není pro

Tab. 3. Monoklonální protilátky s anti-PACAP účinkem studované v profylaktické léčbě migrény.

Monoklonální protilátka	Cílová molekula/receptor	Fáze klinického hodnocení	Identifikátor*	Stav k 1. 1. 2023*	Výsledek*	Reference
AMG301	PAC1 receptor	fáze 1	NCT03238781	ukončena	žádný léčebný prospěch oproti placebo	Ashina et al 2021 [20]
ALD1910	PACAP	fáze 1	NCT04197349	ukončena	–	Ashina 2022 [1]
LY3451838	PACAP	fáze 2	NCT04498910	ukončena	–	Ashina 2022 [1]
Lu-AG09222	PACAP	fáze 2	NCT05133323	aktivní, ukončen nábor	–	Ashina 2022 [1]

*ClinicalTrials.gov; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid

prevenci migrény kritická. Také autoři jedné z animálních studií jsou vůči možnosti pozitivního výsledku PACAP v prevenci migrény u lidí spíše skeptičtí [21]. Již v blízké budoucnosti však budou známy informace o účinnosti, bezpečnosti a tolerabilitě monoklonálních protilátek namířených proti PACAP v preventivní léčbě migrény (ALD1910 / Lu-AG09222, LY3451838). V případě úspěchu by tento způsob léčby mohl mít hypoteticky i širší význam v léčbě primárních bolestí hlavy (cluster headache a jiné trigeminové autonomní bolesti hlavy), ale jde zatím pouze o spekulaci [3].

Rozdíly mezi CGRP a PACAP signalizací u migrény

Pro zájemce o hlubší porozumění komplexnímu vztahu mezi endogenními signálními molekulami, které se uplatňují v patofyziologii bolesti u migrény, nabízíme ještě detailnější informace. Signalizační systémy závislé na CGRP a PACAP jsou funkčně paralelní (nezávislé nebo potencující se). Přesto lze očekávat rozdíl při zásahu do CGRP nebo PACAP biologické aktivity, a to přinejmenším na základě několika odlišností:

- Na rozdíl od CGRP je PACAP syntetizován a uvolňován nejen neurony trigeminálního ganglia, ale také kranálního parasimpatiku (vlákna z nucleus salivatorius superior cestou ganglion oticum a ganglion sphenopalatinum). Zatímco vazomotorický účinek CGRP je zprostředkován jen senzoryckými vlákny (trigeminus), u PACAP převažuje exkrece z parasympatických než z trigeminálních vláken – vzhledem k imunohistochemické distribuci tohoto neuropeptidu. To by podporovalo hypotézu, že k vazomotorickým účinkům PACAP dochází primárně prostřednictvím parasympatických vláken [9,22] (obr. 1).
- Pokud by byl tento předpoklad potvrzen, lze spekulovat, že PACAP se může na rozvoji kranálních autonomních příznaků podílet výrazněji než CGRP. K rozvoji kranálních autonomních příznaků u migrény dochází (až u 50 % pacientů) aktivací trigeminovaskulárního systému, jehož výrazem je také parasympatická hyperfunkce (lakrimace, nástřík spojivky, otok víčka, kongesce nosní sliznice), zatímco jiné (mióza a ptóza) vznikají sekundárně sympatickou hypofunkcí [12]. Výskyt kranálních autonomních příznaků je mnohem častější a výraznější u trigeminových autonomních bolestí hlavy, takže i zde se vliv PACAP nabízí [3].
- Imunohistochemicky byly prokázány drobné odlišnosti v expresi CGRP a PACAP v trigeminálním nucleus caudalis a míšních segmentech C1 a C2 [23,24]. Teoreticky je u CGRP a PACAP možná různá míra ovlivnění nociceptivních vstupů na trigeminocervikální komplex (tj. neuron 2. řádu, který se účastní procesu centrální senzitivace). Jeden z těchto mechanismů by tak mohl účinněji eliminovat nepříjemné charakteristiky bolesti závislé na centrální senzitivaci.
- Degranulace mastocytů v kranální dura mater po CGRP stimulaci pravděpodobně není pro patofyziologii migrény u lidí významná [25]. Neurogení vazodilataci vyvolanou degranulací mastocytů nelze u PACAP prozatím vyloučit [26].
- Zda CGRP prochází hematoencefalickou bariérou, není jisté. PACAP je naopak přes hematoencefalickou bariéru přenášen saturovatelným transportním mechanismem, kde se však nachází ve stopovém množství. Z pohledu možné léčby jde o fakt irelevantní, protože místa vazby monoklonálních protilátek nejsou chráněna hematoencefalickou bariérou [27,28].

- Monoklonální protilátky namířené proti CGRP nebo CGRP receptoru jsou účinné v prevenci migrény jak v randomizovaných a observačních studiích, tak v běžné klinické praxi. Otázkou je, zda by ovlivnění pouze jednoho systému signálních molekul mohlo zcela zvrátit průběh tohoto komplexního onemocnění [29,30].

Závěr

PACAP signalizace je kandidátním mechanismem pro využití v léčbě migrény. V prevenci migrény sice selhala monoklonální protilátka namířená proti PAC₁ receptoru, v blízké budoucnosti však budou známé výsledky protilátky vůči PACAP. V budoucnu bude extrémně zajímavé i zodpovězení otázky, zda by anti-PACAP protilátky mohly být efektivní v prevenci migrény u jednotlivců, u kterých selhala anti-CGRP léčba. Vzhledem k rozsáhlému fyziologickému významu zůstává dlouhodobý vliv potlačené PACAP signalizace neznámou. V budoucím výzkumu bude muset být kladen zvláštní důraz na objasnění úlohy PACAP v udržování kardiovaskulárního zdraví, ale také u obecnějších jevů, jako jsou organogeneze, buněčný stres a neurodegenerace.

Konflikt zájmů

Publikace tohoto článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou. Dr. Řehulka v souvislosti s tématem sdělení deklaruje potenciální konflikt zájmů (vedoucí dílčího zkoušení společnosti Lundbeck). Ostatní autoři nemají konflikt zájmů.

Literatura

1. Ashina M. Targeting enkephalins and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in migraine. *Brain J Neurol* 2022; 145(8): 2619–2620. doi: 10.1093/brain/awac260.
2. Rubio-Beltrán E, Correnti E, Deen M et al. PACAP38 and PAC1 receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain* 2018; 19(1): 64. doi: 10.1186/s10194-018-0893-8.

3. Ashina H, Guo S, Vollesen AL et al. PACAP38 in human models of primary headaches. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 110. doi: 10.1186/s10194-017-0821-3.
4. Miyata A, Jiang L, Dahl RD et al. Isolation of a neuro-peptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170(2): 643–648. doi: 10.1016/0006-291x(90)92140-u.
5. Rustichelli C, Lo Castro F, Baraldi C et al. Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(11): 1269–1275. doi: 10.1080/13543784.2020.1811966.
6. Reglodi D, Vaczy A, Rubio-Beltran E et al. Protective effects of PACAP in ischemia. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 19. doi: 10.1186/s10194-018-0845-3.
7. Schytz HW, Birk S, Wienecke T et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain J Neurol* 2009; 132(Pt 1): 16–25. doi: 10.1093/brain/awn307.
8. Scuteri F, Del Bene E, Poggioni M et al. Unmasking latent dysnociception in healthy subjects. *Headache* 1987; 27(4): 180–185. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2704180.x.
9. Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO et al. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(12): 713–724. doi: 10.1038/nrneurol.2017.137.
10. Al-Karagholi MAM, Ghanizada H, Nielsen CAW et al. Opening of ATP sensitive potassium channels causes migraine attacks with aura. *Brain J Neurol* 2021; 144(8): 2322–2332. doi: 10.1093/brain/awab136.
11. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1866–1876. doi: 10.1056/NEJMra1915327.
12. Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia Int J Headache* 2016; 36(4): 346–350. doi: 10.1177/0333102415593087.
13. Khan S, Deen M, Hougaard A et al. Reproducibility of migraine-like attacks induced by phosphodiesterase-3-inhibitor cilostazol. *Cephalalgia Int J Headache* 2018; 38(5): 892–903. doi: 10.1177/0333102417719753.
14. Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramírez A et al. Triptans and CGRP blockade – impact on the cranial vasculature. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 103. doi: 10.1186/s10194-017-0811-5.
15. Christensen CE, Ashina M, Amin FM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in migraine pathogenesis. *Pharm Basel Switz* 2022; 15(10): 1189. doi: 10.3390/ph15101189.
16. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015; 17: 5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y.
17. Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG et al. Early treatment with sumatriptan prevents PACAP38-induced migraine: a randomised clinical trial. *Cephalalgia Int J Headache* 2021; 41(6): 731–748. doi: 10.1177/0333102420975395.
18. Amin FM, Asghar MS, Ravneberg JW et al. The effect of sumatriptan on cephalic arteries: a 3T MR-angiography study in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2013; 33(12): 1009–1016. doi: 10.1177/0333102413483374.
19. Amin FM, Hougaard A, Schytz HW et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain J Neurol* 2014; 137(Pt 3): 779–794. doi: 10.1093/brain/awt369.
20. Ashina M, Doležil D, Bonner JH et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. *Cephalalgia Int J Headache* 2021; 41(1): 33–44. doi: 10.1177/0333102420970889.
21. Edvinsson JCA, Grell AS, Warfvinge K et al. Differences in pituitary adenylate cyclase-activating peptide and calcitonin gene-related peptide release in the trigeminovascular system. *Cephalalgia Int J Headache* 2020; 40(12): 1296–1309. doi: 10.1177/0333102420929-026.
22. White TG, Powell K, Shah KA et al. Trigeminal nerve control of cerebral blood flow: a brief review. *Front Neurosci* 2021; 15: 649910. doi: 10.3389/fnins.2021.649910.
23. Eftekhari S, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci* 2011; 12: 112. doi: 10.1186/1471-2202-12-112.
24. Uddman R, Tajti J, Hou M et al. Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord C1 and C2. *Cephalalgia Int J Headache* 2002; 22(2): 112–116. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00324.x.
25. Messlinger K. The big CGRP flood – sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 22. doi: 10.1186/s10194-018-0848-0.
26. Jansen-Olesen I, Hougaard Pedersen S. PACAP and its receptors in cranial arteries and mast cells. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 16. doi: 10.1186/s10194-017-0822-2.
27. Amin FM, Schytz HW. Transport of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier: implications for migraine. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 35. doi: 10.1186/s10194-018-0861-3.
28. Wiggers A, Ashina H, Hadjikhani N et al. Brain barriers and their potential role in migraine pathophysiology. *J Headache Pain* 2022; 23(1): 16. doi: 10.1186/s10194-021-01365-w.
29. Šipková J, Nežádal T, Čtrnáctá D et al. Protilátky CGRP v profylaktické léčbě migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85/118(3): 248–256. doi: 10.48095/cccsnn2022248.
30. Kotas R, Mračková J, Potužník P. Pokrok ve znalostech patofyziologie migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85/118(6): 451–456. doi: 10.48095/cccsnn2022248.
31. Antonova M, Wienecke T, Olesen J et al. Prostaglandins in migraine: update. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(3): 269–275. doi: 10.1097/WCO.0b013e328360.
32. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 30. doi: 10.1186/s10194-019-0984-1.
33. Al-Karagholi MA, Ghanizada H, Waldorff Nielsen CA et al. Opening of BKCa channels causes migraine attacks: a new downstream target for the treatment of migraine. *Pain* 2021; 162(10): 2512–2520. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002238.

Rádi bychom Vás pozvali na

Neurointenzivistický kurz – základy,

který se bude konat 16.–20. 10. 2023 na Neurologické klinice FN Motol. Kurz nabídne kredity ČLK.

Zájemci se mohou přihlásit na helena.ulovcova@lfmotol.cuni.cz.

MUDr. Ivana Šarbochová
předsedkyně NIS, ČNS