proLékaře.cz | 20.8.2025

doi: 10.48095/cccsnn2023177

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 organizmu (reprodukce, nutrice, stárnutí a další) a neuroprotekce při akutním i chronickém poškození. Zvláštní význam má také v ochraně tkání a orgánů při ischemickém inzultu. Vazomotorický účinek PACAP spočívá v cAMP-mediované relaxaci hladkého svalu kraniálních 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 zabrání 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 zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

V. Weiss[1,2], M. Haršány[1,3], P. Řehulka[1]

[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

proLékaře.cz | 20.8.2025

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-relatde 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 celistvé pochopení úlohy PACAP u migrény chceme čtenářům nabídnout krátký přehled jeho účinku v kontextu studia ostatních signalizačních mechanizmů

Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid

Pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid náleží do glukagonové/sekretinové superrodiny (podobně jako vazoaktivní intestinální peptid, sekretin, growth hormone releasing hormone a glukagon). Tento polypeptid byl poprvé izolován v roce 1989 ze vzorků ovčího 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 adenosintrifostátu (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: PAC_1 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor), $VPAC_1$ (vasoactive intestinal polypeptide receptor 1) a $VPAC_2$ (vasoactive intestinal polypeptide receptor 2). Afinita PACAP (38- i 27- subformy) k PAC_1 receptoru je > 1 000× vyšší než vůči receptorům $VPAC_1$ a $VPAC_2$ [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 nitrobuněčných 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 (obsolentní 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 myší 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.
neuroprotekce	Protektivní účinky PACAP byly prokázány na modelech traumatického neuronálního poškození i na modelech neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova, Parkinsonova a Hungtintonova 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.

PAC_1 – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid

proLékaře.cz | 20.8.2025

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) mechanizmus 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 recptory 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; PAC_1 – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PDE3 – fosfodiesteráza 3; PDE5 – fosfodiesteráza 5; $VPAC_1$ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; $VPAC_2$ – 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 meningea 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 meningea 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) mechanizmem 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 sumují a dochází k centrální senzitizaci trigeminálního systému. Klinickými koreláty proběhlé centrální senzitizace během záchvatu migrény jsou pulzující kvalita bolesti, kožní alodynie hlavy a zvýšená perikraniální bolestivost [11].

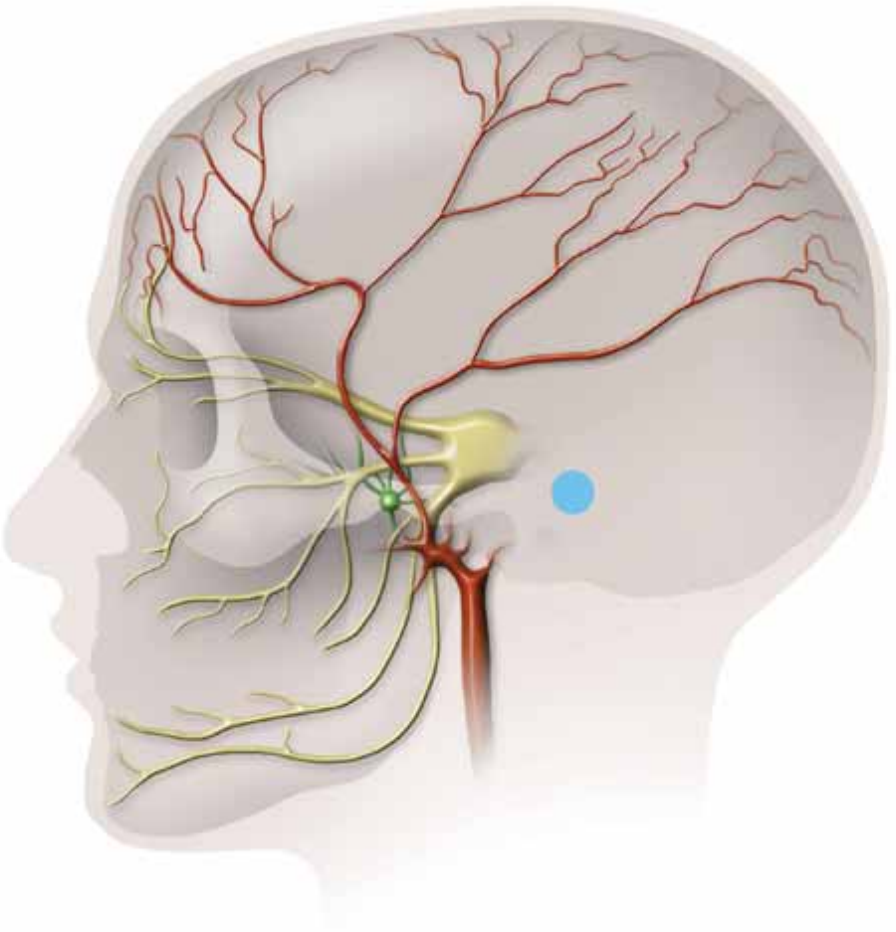
Vazodialatace extrakraniálních a intrakraniálních tepen

Cerebrální krevní průtok je ve značné míře autoregulován v závislosti na systémových parametrech (krevní tlak, parciální tlak CO_2 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. neurogenní 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 časné fázi po jeho aplikaci se zvětšuje obvod arteria meningea media ipsilaterálně k bolesti hlavy, zatímco kontralaterální arteria meningea media zůstává bez dilatace. Pozdějšímu období dominuje symetrická dilatace intrakraniálních (arteria cerebri media, arteria carotis interna, arteria basilaris) i extrakraniálních tepen (arteria meningea media, arteria carotis externa) [13].

Vazodilatace kraniálních tepen u migrény

Patofyziologickou kaskádu (PACAP-mediované) neurogenní vazodilatace lze zjednodušeně popsat takto: uvolnění PACAP → zvýšení intracelulárního množství cAMP v hladkém svalu → dilatace jedné arteria meningea 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 senzitizaci, jež pak udržuje bolest po celou dobu záchvatu migrény (obvykle 4–72 h) [11]. Abychom předešli

proLékaře.cz | 20.8.2025



trigeminální ganglion a horní cervikální ganglia
↓
nervus ophthalmicus (V1)
↓
trigeminální perivaskulární nervová vlákna
CGRP
PACAP
NO
substance P
neurokinin A
a další

parasympatická ganglia (sphenopalatinum et oticum)
↓
nervus facialis (VII)
↓
parasympatická perivaskulární nervová vlákna
PACAP
NO
VIP
acetylcholin

trigeminální ganglion
↓
rostrální ventrolaterální medula
↓
mechanizmy systémové vazomotorické kontroly
+
lokální projekce k periferním mozkovým tepnám
NO

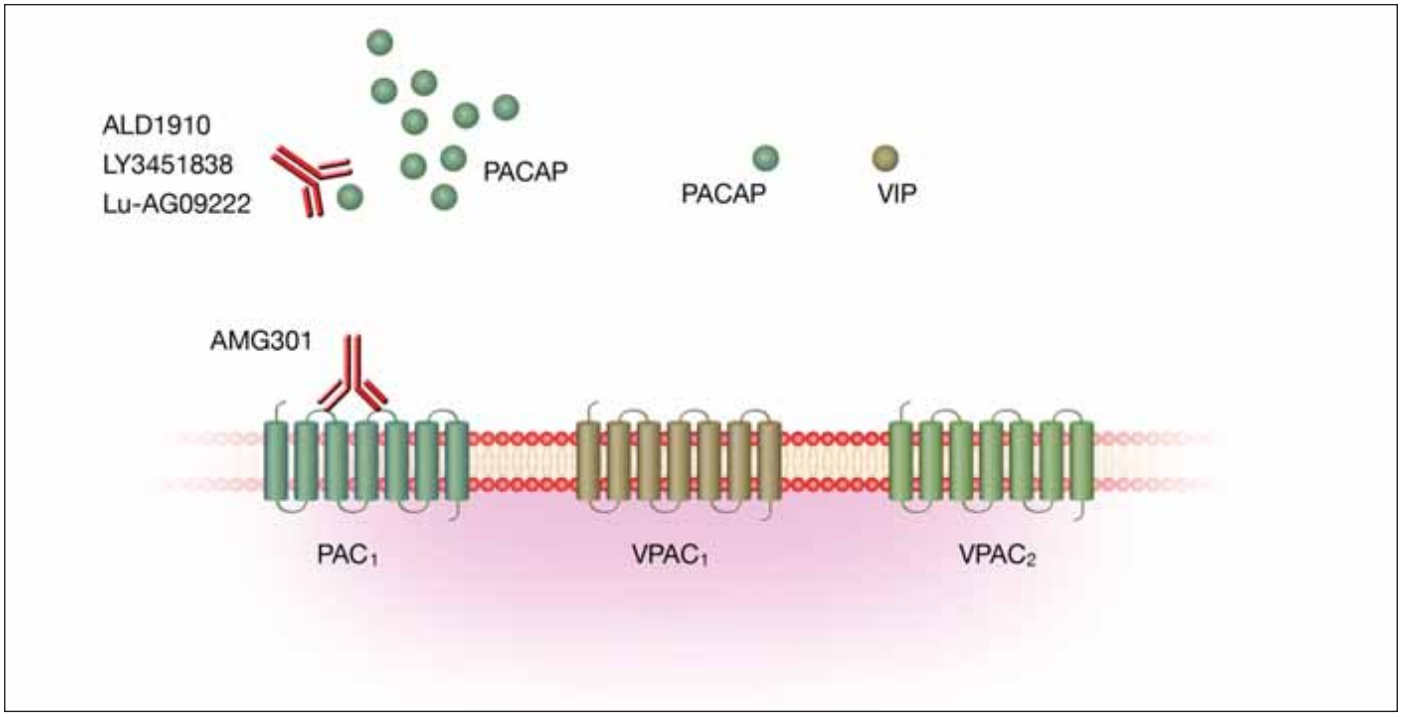
Obr. 1. Mechanizmy kontroly cerebrálního krevního průtoku s účastí endogenních vazoaktivních molekul. Ovlivnění průsvitu arteria meningea media (znázorněna červeně) je závislé na třech mechanizmech: antidromní dráha (žlutě), trigeminální parasympatická dráha (zeleně) a centrální dráha (modře). Každá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

CGRP – calcitonin gene related peptid; 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

proLékaře.cz | 20.8.2025



Obr. 2. Schematické znázornění afinity PACAP k trojici svých receptorů a blokáda jeho vazby pomocí monoklonálních protilátek. Zatímco afinita PACAP i VIP k receptorům $VPAC_1$ a $VPAC_2$ je zhruba srovnatelná, k PAC_1 receptoru má PACAP přinejmenším 1 000× vyšší aktivitu než VIP. Vyznačena je vazba monoklonální protilátky namířené proti PAC_1 receptoru (AMG301) a monoklonálních protilátek namířených proti PACAP (ALD1910, LY3451838, Lu-AG09222).

PAC_1 – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitární adenylátcyklázu aktivující polypeptid; VIP – vazoaktivní intestinální peptid; $VPAC_1$ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; $VPAC_2$ – 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 $VPAC_1$ and $VPAC_2$ receptors is nearly comparable, PACAP has at least 1000-fold higher activity than VIP for the PAC_1 receptor. Binding of monoclonal antibody directed against PAC_1 receptor (AMG301) and monoclonal antibodies directed against PACAP (ALD1910, LY3451838, Lu-AG09222) is shown.

PAC_1 – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor; PACAP – pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; VIP – vasoactive intestinal peptide; $VPAC_1$ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 1; $VPAC_2$ – vasoactive intestinal polypeptide receptor 2

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

- Arteria meningea media se formálně řadí mezí 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 konstrikci 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 mechanizmem 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 PAC_1, $VPAC_1$, $VPAC_2$

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 $VPAC_1$ a $VPAC_2$ (a nikoliv PAC_1) receptory, je tato prolongovaná vazodilatace připisována interakci mezi PACAP a PAC_1 receptorem. Podpůrným argumentem pro takovou úvahu byla již dříve prokázaná výrazně vyšší afinita PACAP k PAC_1 než k $VPAC_1$ a $VPAC_2$ receptorům [4]. Navzdory všem předpokladům ale monoklonální protilátka proti PAC_1 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 PAC_1 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 ($VPAC_1$, $VPAC_2$), nebo že PACAP signalizace není pro

proLékaře.cz | 20.8.2025

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 placebu	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 kraniálního parasympatiku (vlákna z nucleus salivatorius superior cestou ganglion oticum a ganglion sphenopalatinum). Zatímco vazoaktivní účinek CGRP je zprostředkován jen senzorickými vlákny (trigeminus), u PACAP převažuje exkrece z parasympatických než z trigeminálních vláken – vzhledem k imunohistochemické distribuci tohoto neuropeptidu. To by podporovalo hypotézu, že k vazoaktivním 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 kraniálních autonomních příznaků podílet výrazněji než CGRP. K rozvoji kraniálních autonomních příznaků u migrény dochází (až u 50 % pacientů) aktivací trigeminovaskulárního systému, jehož výrazem je také parasympatická hyperfunkce (lakrimace, nástřik spojivky, otok víčka, kongesce nosní sliznice), zatímco jiné (mióza a ptóza) vznikají sekundárně sympatickou hypofunkcí [12]. Výskyt kraniálních 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 senzitizace). Jeden z těchto mechanizmů by tak mohl účinněji eliminovat nepříjemné charakteristiky bolesti závislé na centrální senzitizaci.
- Degranulace mastocytů v kraniální dura mater po CGRP stimulaci pravděpodobně není pro patofyziologii migrény u lidí významná [25]. Neurogenní 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 mechanizmem, 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 mechanizmem pro využití v léčbě migrény. V prevenci migrény sice selhala monoklonální protilátka namířená proti PAC_1 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.

proLékaře.cz | 20.8.2025

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 neuropeptide 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. Sicuteri 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