

ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΙ CALCITONIN PEPTIDE FAMILY: ΤΙ ΠΑΡΑΒΛΕΠΟΥΜΕ ΕΣΤΙΑΖΟΝΤΑΣ ΜΟΝΟ ΣΤΟ CGRP ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ;

Εμμανουήλ Β. Δερμιτζάκης

Νευρολόγος, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Τα νέα φάρμακα που κυκλοφόρησαν πρόσφατα και αφορούν στην αντιμετώπιση της ημικρανίας έχουν ως στόχο το νευροπεπτίδιο Calcitonin-Gen Related Peptide (CGRP) ή τον υποδοχέα του. Η ανταπόκριση των ασθενών στις καινούργιες αυτές αγωγές είναι περίπου 60%. Στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά και σε άλλα νευροπεπτίδια της ίδιας όμως «οικογένειας» (Calcitonin peptide family) και των υποδοχέων τους, ο ρόλος των οποίων στον μηχανισμό της ημικρανίας δεν πρέπει να παραβληφθεί εστιάζοντας μόνο στο CGRP.

Λέξεις ευρητηρίου: ημικρανία, CGRP, αμυλίνη, αδρενομεδουλίνη

MIGRAINE AND CALCITONIN PEPTIDE FAMILY: WHAT DO WE OVERLOOK BY FOCUSING ONLY ON CGRP AND HIS RECEPTOR?

Emmanouil V. Dermitzakis

Neurologist, Thessaloniki

Abstract

The newly released migraine medications target the Calcitonin-Gen Related Peptide (CGRP) or its receptor. The response of migraineurs to these new treatments is about 60%. This article mentions other neuropeptides of the same Calcitonin peptide family and their receptors, whose role in the mechanism of migraine should not be overlooked by focusing only on CGRP.

Key words: migraine, CGRP, amylin, Calcitonin peptide family, adrenomedullin

Από το 2018 έχουν εγκριθεί από τον υπεύθυνο κυβερνητικό οργανισμό των ΗΠΑ Food and Drug Administration (FDA) σύνολο 6 νέα φάρμακα (4 μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) και 2 πιο μικρά μόρια-gerants) για την προφύλαξη ή για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της ημικρανίας που έχουν ως στόχο το νευροπεπτίδιο Calcitonin-Gen Related Peptide (CGRP) ή τον υποδοχέα του. Στη συνέχεια το ίδιο αρχίζει να συμβαίνει -σε σχέση με τις εγκρίσεις- και από τον αντίστοιχο ευρωπαϊκό οργανισμό (EMA). Το γεγονός από μόνο του είναι πρωτόγνωρο για μια νευρολογική πάθηση (τόσα φάρμακα ταυτόχρονα) και ειδικά για την πάθηση της ημικρανίας. Τα νέα αυτά φάρμακα, που μαζί με την Αθλητική τοξίνη τύπου A (που εγκρίθηκε

από το 2010 για την χρόνια ημικρανία), εστιάζουν είτε στην απελευθέρωση του νευροπεπτιδίου CGRP (αθλητική τοξίνη τύπου A), είτε στο ίδιο το CGRP (mAbs = fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) είτε στον υποδοχέα του (mAb = erenumab και gerants) έχουν αναμφίβολα αλλάξει την προφύλαξη της ημικρανίας. Ένας σημαντικός αριθμός ημικρανικών ασθενών επωφελούνται και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής τους χωρίς να εμφανίζονται ιδιαίτερες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ποσοστό ανταπόκρισης (50% responders rate) είναι περίπου 60% [1]. Αμέσως όμως προκύπτει το ερώτημα γιατί οι υπόλοιποι ασθενείς ΔΕΝ ανταποκρίνονται. Και γιατί η ανταπόκριση στον ίδιο τον ασθενή που ανταποκρίνεται (responder) δεν είναι της

τάξεως 90 με 100%; Επίσης γιατί υπάρχει διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στους λίγους ασθενείς που αυτές εμφανίζονται; Ο σημαντικός ρόλος του CGRP στην ημικρανία είναι γνωστός εδώ και σχεδόν 40 έτη [2]. Θα έπρεπε το μπλοκάρισμα της δράσης του CGRP να επιφέρει σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών σημαντική βελτίωση. Υπάρχουν οπότε ίσως και άλλα νευροπεπτίδια ή νευροδιαβιβαστές που συμμετέχουν στον μηχανισμό της ημικρανίας και το μπλοκάρισμα της δράσης τους είναι και αυτό σημαντικό για να μην εκδηλωθεί μια ημικρανική κρίση; Εν κατακλείδι, είναι η ημικρανία μια πάθηση του CGRP;

Για τη διερεύνηση αυτών των ερωτημάτων που προκύπτουν, θα πρέπει καταρχάς να γνωρίζουμε ότι το CGRP μαζί με τα πεπτίδια καλσιτονίνη (Calcitonin-CT), την αμυλίνη (amylin), την αδρενομεδουλίνη (adrenomedullin – AM) και την αδρενομεδουλίνη 2 (adrenomedullin 2/ intermedin – AM2/IMD) μπορούν να θεωρηθούν «οικογένεια» – Calcitonin peptide family [3]. Το μήκος των πεπτιδίων της οικογένειας κυμαίνεται από 32 αμινοξέα (CT) μέχρι 52/53 αμινοξέα (AM, AM2/IMD). Το εύρος της βιολογικής δράσης αυτών των πεπτιδίων είναι μεγάλο [3]. Η CT, που έχει ανακαλυφθεί πρώτη, είναι ορμόνη που παράγεται από τα C- Κύτταρα του θυρεοειδούς και ο ρόλος της είναι να μειώνει το ασβέστιο του πλάσματος και να συμβάλλει στη διαμόρφωση των οστών [4]. Το CGRP υπάρχει στα περισσότερα ζωικά είδη σε δυο ισομορφές, α-CGRP και β-CGRP που διαφέρουν σε τρία μόνο αμινοξέα, ενώ σε κάποια ζωικά είδη δεν υπάρχει β-CGRP, αλλά κάποιο άλλο πεπτίδιο αντ' αυτού. Απελευθερώνεται από τις περιαγγειακές νευρικές απολήξεις μετά από ενεργοποίηση του τριδύμου νεύρου και έχει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ημικρανίας [5]. Ο ρόλος του στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, παρά την έντονη αγγειοδιασταλτική του δράση, είναι σημαντικός μόνο σε παθολογικές καταστάσεις μάλλον. Έτσι, το μπλοκάρισμα του CGRP σε υγιείς εθελοντές δεν επιδρά στην αρτηριακή τους πίεση [6]. Τα επίπεδα του στο πλάσμα γενικά είναι πιο υψηλά στις γυναίκες [7]. Η αμυλίνη ανακαλύφθηκε το 1987 όταν απομονώθηκε από εναποθέσεις αμυλοειδούς, που πάρθηκαν μετά θάνατον, από πάγκρεας ασθενών με διαβήτη τύπου II [8]. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 37 αμινοξέα, που βρίσκεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος [9, 10]. Η αδρενομεδουλίνη απομονώθηκε το 1993 αρχικά από εκχύλισμα ιστού φαιοχρωμοκυττώματος [11], αλλά παράγεται τελικά και από τους πνεύμονες, τους νεφρούς, τον εγκέφαλο, τον στόμαχο, τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, από την καρδιά, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και από το ενδοθήλιο των αγγείων που είναι και η κυριότερη πηγή της κυκλοφορούσας αδρενομεδουλίνης [12]. Η δράση του πεπτιδίου αδρενομεδουλίνη 2 δεν είναι ακόμη καλά κατανοητή. Γνωρίζουμε όμως ότι στο ΚΝΣ προκαλεί αύξηση της

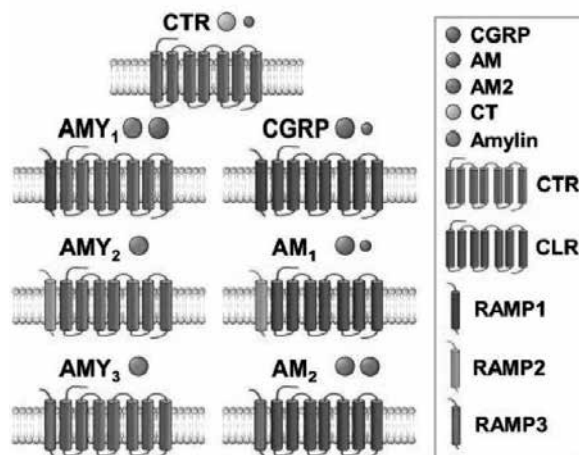
απελευθέρωσης προλακτίνης, μειώνει την πρόσληψη τροφής και ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα [13]. Το CGRP και η αδρενομεδουλίνη δρουν ισχυρά αγγειοδιασταλτικά και μάλιστα το CGRP ίσως είναι η πιο αγγειοδιασταλτική ουσία στην φύση που γνωρίζουμε [14, 15]. Η αδρενομεδουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή αυξάνοντας το ενδοκυττάριο cAMP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω ειδικών υποδοχέων και σε αυτό συμμετέχει και ο εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικός μηχανισμός αυξημένης παραγωγής του νιτρικού οξειδίου [16]. Η αγγειοτενσίνη II ανταγωνίζεται τη δράση της αδρενομεδουλίνης [17].

Υποδοχείς

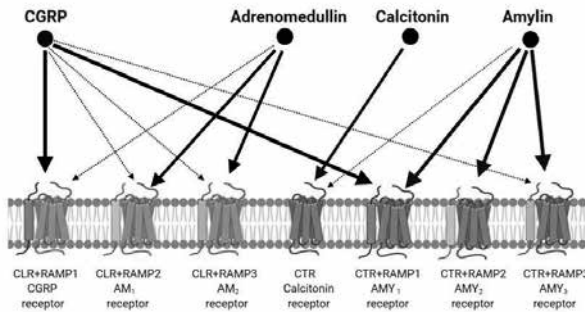
Όλα τα πεπτίδια της οικογένειας δρουν σε υποδοχείς G protein-coupled receptors (GPCRs), και συγκεκριμένα στους class B GPCRs (secretin-like) σύμφωνα με την κατάταξη του 2006 [18] που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και η ενεργοποίησή τους έχει ως αποτέλεσμα την κυτταρική ανταπόκριση. Υπάρχουν δυο τέτοιοι υποδοχείς: ο CT υποδοχέας (CTR) και ο CT receptor-like υποδοχέας (CLR). Επίσης δημιουργούνται επιπλέον υποδοχείς όταν ο CTR και ο CLR υποδοχέας συνδυάζονται με receptor activity-modifying proteins (RAMPs) [19], οι οποίες είναι πρωτεΐνες που τροποποιούν τη δράση των GPCRs υποδοχέων [20]. Υπάρχουν στο σύνολο τρεις RAMPs: RAMP1, RAMP2, RAMP3. Με τους ανάλογους συνδυασμούς, δημιουργούνται στο σύνολο 7 υποδοχείς στους οποίους δρουν τα πεπτίδια της οικογένειας Calcitonin Peptide family και φαίνονται στην Εικόνα 1.

Επίσης στην Εικόνα 2 φαίνεται και η δράση του κάθε πεπτιδίου στον εκάστοτε υποδοχέα. Παραδείγματος χάριν, το CGRP δρα το ίδιο έντονα τόσο στον υποδοχέα CGRP όσο και στον υποδοχέα AMY1 και μάλιστα με την ίδια ένταση που δρα και η αμυλίνη. Η αμυλίνη δρα με την ίδια ένταση και στους τρεις υπο-

Εικόνα 1. Οι 7 υποδοχείς των πεπτιδίων της Calcitonin peptides family



Εικόνα 2. Η δράση των πεπτιδίων της Calcitonin Peptide Family στους υποδοχείς



δοχείς AMY. Ο CLR υποδοχέας από μόνος του (χωρίς να συνδυαστεί δηλαδή με κάποια πρωτεΐνη RAMP) δεν φτάνει στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ ο υποδοχέας CTR χωρίς να συνδυαστεί με RAMP ενεργοποιείται από την CT, ενώ όταν συνδυάζεται με RAMP από την αμυλίνη [3]. Ο υποδοχέας CGRP (CLR-RAMP1), για τον οποίο γίνεται τόσος λόγος τα τελευταία έτη και τον οποίο μπλοκάρει η ερενουμάμμη, αποτελείται από τον συνδυασμό CLR υποδοχέα και RAMP1 πρωτεΐνης και εκτός από το CGRP ενεργοποιείται, σε μικρότερο βαθμό από την αδρενομεδουλίνη.

Οπότε τίθεται το ερώτημα αν συμμετέχει ο AMY1 υποδοχέας στη διαδικασία της ημικρανίας και αν ναι, μπορεί, αν εκλείψει το CGRP, να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα η αμυλίνη; Σε μικρότερο βαθμό ισχύει το ίδιο και για τους υποδοχείς AM1 και AM2; Σε μια μελέτη του 2021 μια ουσία ανάλογη της αμυλίνης (pramlintide), δοκιμάστηκε σε 36 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και προκάλεσε στους 30 κεφαλαλγία και 14 από αυτούς είχαν κεφαλαλγία με χαρακτηριστικά ημικρανίας. Οι αντίστοιχοι αριθμοί μετά από χορήγηση CGRP σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 33 και 19 και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [21]. Κλινικά η ημικρανία από την pramlintide είχε τα ίδια χαρακτηριστικά πόνου και εντόπισης σε σχέση με την ημικρανία που προκαλούνταν από το CGRP. Παρομοίως, η ίδια ομάδα ερευνήσε την ενδοφλέβια χορήγηση της αδρενομεδουλίνης σε 20 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και προκάλεσε στο 55% από αυτούς κρίση ημικρανίας (σε σχέση με 15% της ομάδας ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο), ενώ συνολικά το 80% εμφάνισε κεφαλαλγία. Η ένταση του πόνου και η διάρκεια σε αυτούς που έκαναν ημικρανική κρίση ήταν μεγαλύτερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο πόνος εντοπιζόταν σε μεγάλη αναλογία ινιακά [22].

Πέρα από το CGRP και τον υποδοχέα του

Τα ερωτήματα που προκύπτουν μετά από την ανακάλυψη της πιθανής επίδρασης και άλλων πεπτιδίων από την calcitonin peptide family στον μηχανισμό της ημικρανίας (αλλά και πιθανοί μελλοντικοί θεραπευτικοί στόχοι) είναι:

Μπορεί το μπλοκάρισμα του AMY1 υποδοχέα ή/και της αμυλίνης να συμβάλουν στην προφύλαξη της ημικρανίας; Και αν ναι, θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με το μπλοκάρισμα του CGRP και του υποδοχέα του π.χ. με πολυκλωνικά ή διειδικά μονοκλωνικά αντισώματα; Οι μελέτες σχετικά με την αμυλίνη και τον υποδοχέα της είναι δύσκολες, γιατί μπορεί η αμυλίνη να ενεργοποιεί τόσο τους CTR υποδοχείς που συνδυάζονται με RAMP όσο και τους CTR υποδοχείς που δεν συνδυάζονται (free CTR) [3].

Το ίδιο ερώτημα ισχύει και για την αδρενομεδουλίνη και τους υποδοχείς AM1 και AM2.

Θα πρέπει να διευκρινιστεί ο ρόλος του β-CGRP στην ημικρανία. Το β-CGRP δεν βρίσκεται μόνο στο ΓΕΣ, όπως συχνά διατυπώνεται, αλλά είναι η κυρίαρχη μορφή του CGRP που εκφράζεται στο ΓΕΣ. Έχει όμως και δράση στο ΚΝΣ, μαζί με το α-CGRP στο πρόσθιο κέρας του ΝΜ, ενώ το α-CGRP μόνο του δρα στο οπίσθιο κέρας και στην νευρομυϊκή σύναψη [23]. Δεν θα πρέπει να αποκλειστεί η συμμετοχή του β-CGRP στο μονοπάτι του πόνου της ημικρανίας.

Τέλος, εκτός από την Calcitonin peptide family υπάρχει το ενδεχόμενο και μια άλλη ομάδα πεπτιδίων που ανήκουν στην vasoactive intestinal polypeptide (VIP)/glucagon/secretin family και αποτελούνται από το νευροπεπτίδιο Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide (PACAP) είτε με την μορφή των 27 αμινοξέων (PACAP-27) είτε με την μορφή των 38 αμινοξέων (PACAP-38) να συμμετέχουν σε όλη τη διαδικασία της ημικρανίας. Προς το παρόν η έρευνα σε σχέση με αυτή την οικογένεια νευροπεπτιδίων δεν έχει δώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αλλά συνεχίζεται και πιθανότατα επόμενα χρόνια θα γνωρίσουμε καλύτερα τη δράση αυτών των πεπτιδίων και των υποδοχέων τους που διαφέρουν εντελώς από το μονοπάτι του CGRP.

Βιβλιογραφία

- [1] A Charles, PP Rosich. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. Volume 394, Issue 10210, 2019: 1765-74.
- [2] Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 94, 2014: 1099-142.
- [3] Hay DL, Garejja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/ CGRP family of peptides: *IUPHAR Review* 25. *B J Pharmacology* (2018) 175: 3-17.
- [4] DM. Findlay, PM Sexton. Mini Review Calcitonin. *Growth Factors*, 22, 2004:217-24.
- [5] L Edvinsson, KA Haanes, K Warfvinge, Diana N Krause. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-50

- [6] KA Petersen, S Birk, L H Lassen, C Kruuse, O Jonassen, L Lesko, J Olesen. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2005 Feb;25(2):139-47.
- [7] S Valdemarsson, L Edvinsson, P Hedner, R Ekman. Hormonal influence on calcitonin gene-related peptide in man: effects of sex difference and contraceptive pills. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(4):385-8.
- [8] Cooper GJS, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB: Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:8628-32.
- [9] Moore CX, Cooper GJS: Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet B-cells, modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179:1-9.
- [10] Rink TJ, Beaumont K, Koda J, Young A: Structure and biology of amylin. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:113-8.
- [11] Kitamura K., Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y., Nakamura S., Matsuo H., Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
- [12] Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994; 24: 600-604.
- [13] Y Hong, DL Hay, R Quirion, DR Poyner. The pharmacology of Adrenomedullin 2/Intermediate. *BJF*, 2011: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01530.x>.
- [14] Joy Patricia Hinson, Supriya Kapas, David Michael Smith, Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide, *Endocrine Reviews*, Volume 21, Issue 2, 2000:138-67.
- [15] F. A. Russell, R. King, S.-J. Smillie, X. Kodji, and S. D. Brain. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 94, 2014: 1099-142.
- [16] Schell DA, Vari R., Samson WK. Adrenomedullin: A newly discovered hormone controlling fluid and electrolyte homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 7-13.
- [17] Samson WK., Murphy T, Schell DA. A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 1995; 136: 2349-52.
- [18] Bjarnadóttir TK, Gloriam DE, Hellstrand SH, Kristiansson H, Fredriksson R, Schiöth HB (September 2006). "Comprehensive repertoire and phylogenetic analysis of the G protein-coupled receptors in human and mouse". *Genomics* 88 (3): 263-73.
- [19] McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee MG, Foord SM. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998;393(6683):333-9. doi: 10.1038/30666. PMID: 9620797.
- [20] Sexton PM, Morfis M, Tilakaratne N, Hay DL, Udawela M, Christopoulos G, Christopoulos A (2006). "Complexing receptor pharmacology: modulation of family B G protein-coupled receptor function by RAMPs". *Ann N Y Acad Sci*. 1070: 90-104.
- [21] H Ghanizada, MA Al-Karagholi, ChS Walker, N Arngrim, T Rees, J Petersen et al. Amylin Analog Pramlintide Induces Migraine-like Attacks in Patients. *Ann Neurol* 2021;89(6):1157-71.
- [22] H Ghanizada, MA Al-Karagholi, N Arngrim, M Mørch-Rasmussen, CS Walker. Effect of Adrenomedullin on Migraine-Like Attacks in Patients with Migraine: A Randomized Crossover Study. *Neurology* 2021;96: e2488-99.
- [23] B Schütz, D Mauer, AM Salmon, JP Changeux, A Zimmer. Analysis of the cellular expression pattern of β -CGRP in α -CGRP-deficient mice. *J Comp Neurol* 476: 32-43.