

# Az adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) klinikai jelentősége

Heinzlmann Andrea dr.<sup>1</sup> ■ Köves Katalin dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Állatorvostudományi Egyetem, Anatómiai és Szövet-tani Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest

A Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány által 2023-ban meghirdetett pályázatra benyújtott és díjazott tanulmány.

A hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) birkahypothalamusból izolálták és karakterizálták. Leírták aminosav-szekvenciáját, génjét, receptorait, azok génjét és a szervezetben történő előfordulását. A PACAP a szekretin peptidcsalád tagja. Legközelebbi rokona a vasoaktív intestinalis polipeptid (VIP). Széles körű előfordulása arra utal, hogy a peptidcsalád más tagjaihoz hasonlóan jelentős szerepet játszik élettani folyamatokban. Állatmodelleken végzett kísérletek segítségével világszerte intenzíven kutatják a PACAP szerepét különböző betegségek lehetséges kezelésében. Az összefoglaló munka első része tartalmazza a legfontosabb kísérleti adatokat a peptid és receptorának szerkezetére, génjére és emlősszervezetben történő előfordulására vonatkozóan. A második részben elsősorban a humán anyagon végzett legfontosabb vizsgálatokat tekintettük át szervrendszerek szerint. Azokat az eredményeket gyűjtöttük össze, amelyek alapján a jövőben esély lehet arra, hogy a PACAP terápiás célra használható legyen. A későbbiekben felmerül annak lehetősége, hogy a PACAP vérben mért koncentrációjának meghatározása a klinikai diagnózis, a differenciáldiagnózis felállításában segítséget nyújthat. A jövőben lehetőség nyílna PACAP-receptort kifejező daganatok nem invazív terápiájára. A PACAP részt vesz a hypophysis elülső lebenye működésének, a vazopresszin-kidobásnak, az adrenalinszekréciónak, az inzulinszekréciónak a szabályozásában, simaizom-relaxáns, immunszuppresszor. Az idegrendszerben neurotranszmitter, neuroprotektív agyi ischaemiában, Parkinson-kórban, Huntington-choreában, Alzheimer-betegségben és a központi idegrendszer traumás sérülése esetén. A PACAP gátolja az apoptózist, védő hatású oxidatív stresszben, gátolja a proinflammációt, de serkenti az antiinflammációs faktorok képződését. A PACAP stimulálja a daganatos sejtek fejlődését, és citoprotektív a perifériás szervekben is. Részt vesz az élettani működések napi ritmusának szabályozásában.

Orv Hetil. 2023; 164(33): 1300–1310.

**Kulcsszavak:** neuropeptid, humán, neuroprotektív, neuroinflammáció, migrén

## Clinical importance of adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)

The pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) was isolated and characterized from sheep hypothalamus. Its amino acid sequence, gene, receptors and receptor genes and its distribution in the mammalian organism were soon described. PACAP is a member of the secretin peptide family. Its closest relative is the vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Its widespread occurrence suggests that it plays a significant role in physiological processes. With the aim of animal models, the role of PACAP was intensively investigated worldwide in a possible treatment of various diseases. The first part of this work contains the most important experimental data regarding the structure, genes and occurrence of the peptide and its receptors in mammalian body. In the second part, we overviewed the ever-increasing data on human material according to organ systems. The review contains the data where there is a chance to use PACAP for therapeutic purposes in the clinical practice. Determining the concentration of PACAP in the blood would help in establishing a clinical and differential diagnosis. In the future, there may be a possibility for non-invasive therapy of tumors expressing PACAP receptors. PACAP regulates the pituitary functions, stimulates vasopressin release, adrenalin secretion, insulin secretion. It is smooth muscle relaxant, immunosuppressant. PACAP is a neurotransmitter, it is neuroprotective in various diseases of the nervous system and cytoprotective in peripheral organs. PACAP inhibits apoptosis and the formation of pro-inflammatory factors and stimulates the anti-inflammatory factors and development of tumor cells. PACAP participates in regulating the daily rhythm of physiological functions.

**Keywords:** neuropeptide, human, neuroprotection, neuroinflammation, migraine

Heinzlmann A, Köves K. [Clinical importance of adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)]. Orv Hetil. 2023; 164(33): 1300–1310.

(Beérkezett: 2023. április 12.; elfogadva: 2023. május 15.)

## Rövidítések

6-OHDA = 6-hidroxidopamin; ADCYAP = (adenylate cyclase-activating polypeptide) adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid; cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenzin-monofoszfát; CGRP = (calcitonin gene-related peptide) kalcitonin-gén-rokon peptid; CIBA = (cell immunoblot analysis) sejt 'immunoblot' teszt; CT = (computed tomography) komputer-tomográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; DPP4 = (dipeptidyl peptidase-4) dipeptidil-peptidáz-4; D-sejt = szomatostatint termelő sejt; ECL = (enterocromaffin-like) enterokromaffin-szerű; ELISA = (enzym-linked immunosorbent assay) enzimhez kötött immunszorbens-vizsgálat; FAIM = (fas apoptosis inhibitory molecule) antiapoptotikus molekula; GH = (growth hormone) növekedési hormon; IL = interleukin; LC = (light chain) könnyű lánc; LDC = (low-density cholesterol) kis denzitású koleszterin; MR = mágneses rezonancia; mRNS = (messenger) hírvívó ribonukleinsav; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; PAC1 = a PACAP receptora; PACAP = (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; RIA = radioimmuno-assay; SPECT = (single-photon emission CT) egyfoton-emissziós CT; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; Th = (helper lymphocyte) a többi fehérvérsejtnak immunválaszban segítő lymphocyt; TNF = tumornekrózis-faktor; VIP = vazóaktív intestinalis polipeptid

A neuropeptidek egyre nagyobb súlyt kapnak az élettani folyamatok szabályozásának megértésében. A klinikumban még kevésbé ismert, bár egyre többen érdeklődnek a hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide – PACAP) iránt. A PACAP legközelebbi rokona a vazóaktív intestinalis polipeptid (VIP), mindkettő a szekretin peptidcsalád tagja. Ebben a munkában röviden a PACAP-nak és génjének, receptorainak és azok génjének felfedezését, előlásszervezetben való előfordulását és nagyobb hangsúllyal a PACAP klinikai jelentőségét foglaljuk össze.

## A PACAP felfedezése, receptorai és előfordulása előlásszervezetben

A PACAP-ot 1989-ben fedezték fel a New Orleans-i Tulane Egyetemhez tartozó Hebert Centerben. *Akira Arimura* laboratóriumában megpróbálták birkahypotalamusból izolálni a még ma sem ismert, folliculusstimuláló hormont felszabadító hormont vagy prolaktin-felszabadító hormont. Az izolált peptid a hypophysis elülső lebenyének sejt kultúrájában stimulálta az adenilát-cikláz. Nevét ezen képessége alapján kapta [1]. Később kiderült, hogy más szövetekben, szervekben is stimulálja az adenilát-cikláz (ezért ma a hivatalos neve: adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid – ADCYAP). Más esetekben foszfolipázt aktivál, vagy intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-t mobilizál. A peptid 38 aminosavból áll (PACAP38), de kisebb mennyiségben 27 aminosavból álló formában is előfordul (PACAP27). A PACAP a szekretin/glükagon/VIP peptidcsalád tagja, a legősibb peptidek egyike. Emlősök-

ben azonos a peptid aminosav-szekvenciája. Egészen alacsony rendű gerinctelenekben is megtalálható, és a humán PACAP-pal rendkívül nagy, általában 85% feletti a szekvenciahomológia. A PACAP a fent említett peptidcsaládon belül a VIP-pel mutatja a legnagyobb szerkezeti homológiát (68%).

## A PACAP génje és receptorai

A PACAP felfedezése után hamarosan leírták a génjét [2] és a receptorait is [3]. Emberben a PACAP-gén a 18-as kromoszóma rövid karján található (18p11) [2]. Három, G-proteinhez kapcsolt receptora van: PAC1 (specifikus PACAP38-ra), VPAC1 és VPAC2. A receptorok hét transzmembrán karral rendelkező, 495 aminosavból álló fehérjék. Az utóbbi két receptor egyforma affinitással köti a PACAP-ot és a VIP-et. A PACAP38 C-terminális végével kötődik a receptorához. A PAC1-nek az eddigi ismeretek szerint emberben 12 'splice' variánsa van. A leggyakoribb a PAC1hop variáns, azaz ahol a harmadik intracelluláris karhoz egy 28 aminosavból álló peptid kötődik. A receptor N-terminális extracelluláris része szabályozza, hogy a PACAP38 milyen jelátvivő rendszert aktivál: adenilát-cikláz, foszfolipázt stimulál, vagy intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-t szabadít fel [4]. A PAC1 génje (PAC1R1) emberben a 7-es kromoszóma rövid karján található (7p14.3) [3]. Tíz évvel ezelőtt kiderült, hogy a PACAP nemcsak receptor által közvetített módon, hanem endocytosisal és macropinocytosisal is képes belépni sejtbe és a magban lévő receptorhoz kötődni. A sejtbe belépett PACAP38 nem teljes mennyisége bomlik le, hanem képes kilépni is a sejtből [4]. Az 1. táblázat a PACAP előfordulását mutatja előlásszervezetben, elsősorban az emberi anyagon végzett vizsgálatok alapján [5–17].

## PACAP-receptorok humán anyagban

A PACAP hatása ott remélhető, ahol specifikus receptora van. Emlősállatokban szinte minden szervben írtak le PACAP-receptort. Emberi anyagban *in vitro* vizsgálat során VPAC1-receptort szinte minden szövetben találtak, VPAC2-receptor ereken és simaizomban fordul elő, míg a PAC1-receptort eddig humán anyagban az alábbi szervekben vizsgálták. (A későbbiekben PACAP-on mindig a 38 aminosavból álló forma értendő.)

## Idegrendszer

Hirtelen meghalt újszülöttek XII. agyidegének magjában és hippocampusában vizsgálták és írták le a PACAP-ot és a PAC1-receptort [18]. Ganglion trigeminaléban, oticumban és cervicale superiusban mutattak ki PAC1-, VPAC1- és VPAC2-mRNS-t [19]. *Isobe és mtsai* [20]

1. táblázat | PACAP a különböző szervekben [5–17]

Idegrendszer	Sejt	Rost	Species	Módszer	Szerző
Hypothalamus	PVN, SON, periv		Humán, majom	IHC	Vígh et al., 1991 [5]
Hypothalamus	PVN, SON, periv	SCN	Patkány	IHC	Köves et al., 1991 [6]
Thalamus	PVN	Centrális			ua.
Amygdala	Laterális	Centrális			ua.
Hippocampus	Szemcsesejt				ua.
Gyrus dentatus	Szemcsesejt				ua.
Agyidegmagok	III–XII.		Patkány	IHC	Kausz et al., 1999 [7]
Substantia nigra	Sejtek				ua.
Nucleus ruber	Sejtek				ua.
Hypothalamus	PVN, periv	Tuber cinereum	Humán	RIA	Palkovits et al., 1995 [8]
Agytörzs	Vagusmag				ua.
Retina	Ganglionsejt		Humán	IHC	Hannibal et al., 2004 [9]
Érzőganglionok	Pseudounipolaris sejt		Patkány	IHC	Moller et al., 1993 [10]
Gerincvelő	Oldalszerv preg. sejtek	Hátsó szerv			ua.
Paraszimpatikus ganglion	myentericus		Humán	IHC	Sundler et al., 1992 [11]
Egyéb szervek					
Hypophysis	LH- és FSH-sejt		Patkány	IHC	Köves et al., 1998 [12]
Langerhans-sziget	$\alpha$ - és $\beta$ -sejt		Humán	IHC	Portela-Gomes et al., 2003 [13]
Here	Spermiogonium, spermátida		Humán	IHC	Nakamura et al., 2013 [14]
Petefészkek	gs és cl		Humán	ISH	Morelli et al., 2008 [15]
Méhlepény	Cyto- és syncytiotrophoblast		Humán	IHC, PCR	Scaldfarri et al., 2000 [16]
	Boholystroma				ua.
Gyomor	Parietális sejt		Humán		Vincze et al., 1999 [17]

cl = corpus luteum; FSH = folliculusstimuláló hormon; gs = granulosa-sejt; IHC = immunfestés; ISH = *in situ* hibridizáció; LH = luteinizáló hormon; PACAP = hypophysis adenilat-cikláz-aktiváló polipeptid; PCR = polimeráz-lánreakció; periv = periventricularis; preg. = preganglionaris; PVN = nucleus paraventricularis; RIA = radioimmuno-assay; SCN = nucleus supra-chiasmaticus; SON = nucleus supraopticus

humán neuroblastomás szövetek 38%-ában mutattak ki PACAP- és PAC1-mRNS-t PCR (polimeráz-lánreakció) segítségével.

### Érzékszervek

*Patkó és mtsai* [21] 16 év körüli fiatal betegek retinoblastoma miatt eltávolított szemének ép részét tanulmányozva megerősítették a korábbi, emlősökben leírt adatokat, azaz PACAP immunreaktív ganglionsejteket találtak a retinában, és PACAP-ot és PAC1-receptort azonosítottak immunhisztokémiai módszerrel az irisben és a szaruhártyában is.

### Endokrin mirigyek

*Reubi* [22] humán egészséges mellékvesevelőben és számos tumorszövetben (gliatomorban, hypophysisadenomában, neuromában, paragangliomában, phaeochromocytomában és endometrialis carcinomában) azonosított PAC1-receptort autoradiográfias módszerrel.

*Ferencz és mtsai* [23] egészséges pancreasnak, insulinomás és pancreatitisben szenvedő betegek hasnyálmirigyének exo- és endokrin részét vizsgálták. Immunfestéssel insulinomában gyengült, gyulladásos állapotban gyakorlatilag eltűnt mind a PACAP-, mind a PAC1-receptor.

### Perifériás szervek

A cardiovascularis rendszerben *Szabó és mtsai* [24] enzimhez kötött immunszorbens-vizsgálat (ELISA) és 'Western blot' segítségével vizsgálták a bal kamra PACAP- és PAC1-tartalmát postmortem mintákban. A balkamra-fal PACAP- és PAC1-tartalma mind akut, mind krónikus szívelégtelenségben alacsonyabb volt a kontrollmintákhoz képest. A prosztatában mind az egészséges, mind a daganatos szövet kifejezte a PAC1-et [25]. *Scaldfarri és mtsai* [16] humán méhlepényben PACAP-ot és PAC1-receptort azonosítottak. Emlő- és petefészkek-carcinoma, insulinoma, hypophysis-GH-t (növekedési hormont) termelő tumor, phaeochromocy-

toma, glioblastoma és meningeoma tartalmazott PAC1-receptort [26].

PAC1-receptort egészséges humán gastrointestinalis traktusban csak myentericus ganglionokban találtak, míg a colorectalis tumorszövet PAC1-immunreaktivitást mutatott [26]. A légzőrendszerben a PAC1-szint alacsony, de magas a VPAC1 és a VPAC2 az erek simaizomzatán és az immunválaszban részt vevő fehérvérsejteken [27]. A 2. táblázat összefoglalja a fenti humán szövetekben vizsgált PAC1-receptorra vonatkozó adatokat [18–22, 25, 26].

## A PACAP szerepe az egyes szervrendszerekben

Az emberben egyre gyarapodó legfontosabb vizsgálatokat tekintjük át, azokat, amelyek közelebb hozzák a PACAP-ot ahhoz, hogy az emberi gyógyászatban felhasználásra kerülhessen. Állatkísérletek segítségével világossá tette intenzíven kutatják a PACAP szerepét a különböző betegségek lehetséges gyógyításában. Humánvizsgálatokban magyar kutatók döntő szerepet játszanak.

### PACAP és a neuroprotekción a központi idegrendszerben

#### Stroke, traumás agyi sérülések

Elsőként *Reglödi és mtsai* [28] vizsgálták a PACAP szerepét a neuroprotekciónban. Patkányban az arteria (a.) cerebri mediát elzárták, majd 2 óra után felszabadították. Az érelzárás okozta ischaemia károsító hatását próbálták kivédeni szisztémás PACAP-kezeléssel. A patkányok szigorúan ellenőrzött körülmények között a vena jugularis internán a jobb pitvarba vezetett kanülön át 160 pmol/µl/óra PACAP-ot kaptak és 5 nmol PACAP iv. bolusinjekciót 4, 8 vagy 12 órával az a. cerebri media elzárását követően. Az elzárás után 48 órával áldozták fel az állatokat. A PACAP-kezelés 4 órával az érelzárást követően 50%-kal, 8 órával később 22%-kal és 12 órával később 12%-kal csökkentette az infarktus mértékét a PACAP-pal nem kezelt állatokhoz képest. A PACAP neuroprotektívnek bizonyult a toxikus ágensekkel károsított idegi struktúrákban is (kisagyi szemcsesejtek, kérgi neuronok, autonóm és szenzoros ganglionsejtek). A PACAP a neuroprotektív hatását elsősorban a PAC1-receptoron keresztül fejt ki. Az első kísérlet óta eltelt 23 év alatt számos adat gyűlt össze ebben a témában. *In vivo* kezelés emberben nem történt.

#### Parkinson-kór

*Reglödi és mtsai* [29] patkányokban a 6-OHDA (6-hidroxidopamin) okozta substantia nigra sérülés után kialakuló Parkinson-tüneteket jelentősen javították intracerebroventricularis PACAP-kezeléssel. Ezek az eredmények összefüggést mutatnak azzal a klinikumban megfigyelt jelenséggel, amely szerint csupán 70–80%-os

2. táblázat | PAC1 humán szövetekben [18–22, 25, 26]

Struktúra	Receptor	Szerző
Idegrendszer	PAC1	
Hippocampus	+	Huang et al., 2017 [18]
Retina	+	Patkó et al., 2022 [21]
Ganglion trigeminale, érző	+	Knutsson, Edvinsson, 2002 [19]
Ganglion oticum, paraszimpatikus	+	ua.
Ganglion cervicale superius, szimpatikus	–	ua.
Hypoglossus	+	Huang et al., 2017 [18]
Myentericus ganglion	+	Schulz et al, 2004 [26]
Perifériás szervek		
Mellékvesevelő	+	Reubi, 2000 [22]
Prostata	+	García-Fernández et al., 2002 [25]
Iris, szaruhártya	+	Patkó et al., 2022 [21]
Daganatos szövetek		
Prostata	+	García-Fernández et al., 2002 [25]
Colorectalis tumor	+	Schulz et al., 2004 [26]
Ovariumcarcinoma	+	ua.
Insulinoma	+	ua.
Hypophysis-GH-tumor	+	ua.
Phaeochromocytoma	+	ua.
Glioblastoma	+	ua.
Meningeoma	+	ua.
Gliatumor	+	Reubi, 2000 [22]
Hypophysisadenoma	+	ua.
Neuroma	+	ua.
Paraganglioma	+	ua.
Phaeochromocytoma	+	ua.
Endometrialis carcinoma	+	ua.
Neuroblastoma	+	Isobe et al., 2004 [20]

GH = növekedési hormon; PAC1 = a PACAP receptora; PACAP = hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid

sejtpusztulásnál válik nyilvánvalóvá a Parkinson-kór tünete együttese. Egy másik neurodegeneratív betegségben, Huntington-chorea patkánymodelljében is protektívnek bizonyult a PACAP. *Pham és mtsai* [30] ELISA-módszerrel határozták meg a plazma PACAP-szintjét, és vizsgálták kapcsolatát Parkinson-betegek klinikai paramétereivel (a beteg kora, a betegség súlyossága, altípusa, a kezelés mikéntje, motoros és nem motoros tünetek, alvászavar, depresszió). Akinetikus rigid szindrómában csökkent PACAP-plazmaszintet találtak, amely tovább csökkent a betegség súlyosbodásával. Mély agyi stimuláció esetén, amikor a gyógyszeres kezelés nem kielégítő, emelkedett a PACAP-szint. A PACAP-szint szintén

magas volt állandó aluszékonyosság esetén. Sok kutató feltehetően, hogy a Parkinson-kór hátterében gyulladási folyamat zajlik. A PACAP-pal történő kezelés gyulladáscsökkentő és védő hatása volt a dopaminerg sejtekre nézve *in vitro* kísérletben [31]. Egy majom-Parkinson-modellben történt vizsgálat szerint csökkent a basalis ganglionokban a PAC1-receptor-szint [32]. Miután a különböző vizsgálatok során nem ugyanazokat a paramétereket vizsgálták humán anyagban, és a vizsgálatok zöme *in vitro* volt, nehéz megítélni a PACAP jelentőségét ebben a körképben.

### Alzheimer-kór

A másik, sok embert sújtó betegség az Alzheimer-kór, amelynél – főleg a hippocampusban és a nagy agykéregben – az idegsejtek pusztulását az extracelluláris térben kialakuló  $\beta$ -amiloid-plakkok és intracelluláris hiperfoszforilált tau-fehérje-fibrillum-lerakódások okozzák. Han és mtsai [33] postmortem vizsgálták a PACAP-mRNS- és a PACAP-proteinszintet 46, idős korban megjelenő Alzheimer-kórban szenvedő beteg és 25 kontrollgyén agyának legjobban érintett régióiban. A PACAP-mRNS csökkent a gyrus temporalis mediusban, a gyrus frontalis superiorban és az elsődleges látókéregben. ELISA-val mérve, a PACAP-proteinszint ugyanabban a három régióban és az entorhinalis kéregben volt alacsonyabb, mint a kontrollokban. A PACAP-szint alacsonyabb volt a kontrollhoz viszonyítva a liquor cerebrospinalisban is. Az amiloidplakkok növekvő képződésével együtt (CERAD plaque score) folyamatosan csökkent a PACAP-szint a liquorban, azaz inverz korrelációt találtak a PACAP-szint és a dementia súlyossága között. Emberben az Alzheimer-kórt még nem kezelték PACAP-pal. Állatmodellben a PACAP protektív hatásának bizonyult.

### PACAP és a diabetes

A diabeteses beteg inzulinfüggővé válik, ha az apoptotikus  $\beta$ -sejt-pusztulás, amely méretében túllépi az új sejtek képződését, nem állítható meg. Immunfestéssel kimutatták, hogy a PACAP és a PAC1-receptor jelen van a Langerhans-sziget  $\beta$ -sejtjeiben, és a PACAP stimulálja a glükózindukált inzulinidobást L-típusú  $\text{Ca}^{2+}$ -ion-csatornán keresztül [34]. Az elmúlt évtizedek során egyértelművé vált, hogy mind a VIP, mind a PACAP antiapoptotikus hatású, és emelni képes a  $\beta$ -sejt-tömeget. Később kimutatták, hogy a PACAP növeli az inzulinstimulált glükózfelvételt zsírszövetekben, a vérben azonban mindkét peptidet gyorsan lebontja a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4), így terápiás célra egyelőre nem használhatók. Az American Diabetes Association és a European Association for the Study of Diabetes DPP4-gátló készítményt javasol. Felmerült annak lehetősége, hogy olyan VIP- vagy PACAP-analógot lehetne használni, amelynek hiányzik az N-terminális vége, mert ez a DPP4 támadáspontja [35].

### PACAP a só- és vízháztartásban és a táplálékfelvételben

7, önként vállalkozó fiatal férfiban a szisztémásan adott 2, 4 és 8 pmol/kg/min PACAP dózisfüggő módon stimulálta az arginin-vazopresszin-, de nem az oxitocin-szekréciót. Minden dózist 20 percig adtak, és a minden 20. perc végén vett vérmintából arginin-vazopresszin- és oxitocinmeghatározás történt. Ezeknek a dózisoknak nem volt hatásuk a vérnyomásra és a vér ozmolalitására. A PACAP anorecticus hatású, csökkenti a táplálékfelvételt [36].

### A PACAP szerepe a perifériás szervekben

#### Savszelekció

Pisegna és mtsai [37] patkányban PAC1-receptort azonosítottak a savszelekciót fokozó hisztamin termelő, enterokromaffin-szerű (ECL-) sejteken. Vincze és mtsai [17] humán gyomorban PACAP immunreaktív fedősejteket írtak le. Sejt 'immunblot' teszttel (CIBA) kimutatták, hogy ezek a sejtek ürítették is a PACAP-ot. Így a PACAP a hatását a savszelekcióra kifejtheti autokrin és parakrin módon. A PACAP származhat érzőidegekből is. Parakrin hatását a gátló hatású szomatosztatint termelő D- és a serkentő hatású hisztamin termelő ECL-sejteken lévő PAC1-receptorokon keresztül fejti ki. Állatokban végzett ellentmondásos kísérletek alapján nem dönthető el, hogy a PACAP stimuláló vagy gátló a savszelekcióra. Miután emberben nincs funkcionális adat, csak három morfológiai munka, a kérdés humán vonatkozásban sem dönthető el. Pisegna munkacsoportja feltételezi [37], hogy a PACAP a neuralis fázisban a hisztamin termelő ECL-sejteken keresztül serkenti a savszelekciót, ami szükséges a táplálék emésztéséhez, később a szomatosztatint termelő D-sejteken keresztül gátló hatású.

#### Simaizom-relaxáns

A PACAP a paraszimpatikus idegrendszer egyik fontos neurotranszmittere; az emésztőtraktusban, azok ereiben simaizom-relaxáns.

#### Májfunkciók

A kutatók között sokan úgy gondolják, hogy összefüggés van az elhízás és a szisztémás gyulladási folyamatok között. Egy kínai munkacsoport 2019-ben komplex vizsgálatot végzett 40 elhízott és 20 egészséges egyénen, azonos arányban nőknél és férfiakon, akiket a kínai Jinan Egyetemen toboroztak [38]. Mindegyik csoport betegeinek éhomi vérplazmasejtjeiből PACAP-ot és egy antiapoptotikus molekulát (fas apoptosis inhibitory molecule – FAIM) határoztak meg. Obesitasban mind a PACAP-, mind a FAIM-szint több mint 50%-kal alacsonyabb volt, mint egészséges egyéneknél, ugyanakkor a szérumtriglicerid, a teljes koleszterin és a kis denzitású koleszterin (LDL) szintje magasabb volt. Magasabb volt a proin-

flammatiós citokinszint is, ami valóban gyulladáshoz vezet. A párhuzamosan obes állatmodellben végzett vizsgálat során a PACAP gátolta a proinflammációs faktorok képződését. Ez a vizsgálat megerősítette a korábbi eredményeket, miszerint a PACAP gyulladásgátló hatású. Jól ismert tény, hogy a hepaticus inzulinrezisztencia az obesitas egyik jelentős patofiziológiai jele. Humán májsejttenyésztésben a PACAP dózisfüggő módon növelte az antiapoptotikus FAIM szintjét a PAC1-receptoron keresztül, ugyanakkor a FAIM növelte a májsejtek glükózfelvételét. Miután az elhízás gyakran társul cukorbetegséggel és májelzsírosodással, az alacsony FAIM-szint lehet ezért felelős. Esély van arra, ha nem is a közeljövőben, hogy a PACAP vagy analógja alkalmas lesz a betegség kezelésére.

### PACAP a légzőrendszerben

A PACAP ebben a rendszerben is erélyes simaizom-relaxáns hatású. A PAC1 szerepét stressz okozta asztmához kialakulásában előzőleg 272, asztmásnak diagnosztizált és 245 egészséges kontroll Puerto Ricó-i (6–14 éves) gyerekekben vizsgálták *Chen és mtsai* [39]. A vérben lévő PAC1-receptor metilációját határozták meg. Azt találták, hogy a stressz kiváltja az asztmás rohamot (ezek a gyerekek gyakran ki vannak téve családi erőszaknak), és a PAC1-génben talált epigenetikus variáció (a PAC1-receptor-gén rendellenes C-allélt [rs2267735] hordozott) befolyásolta az asztma kialakulását.

### PACAP a cardiovascularis rendszerben

A PACAP kis dózisa intravénásan adva vérnyomáscsökkentő, nagyobb dózisa bifázisos hatású; előbb csökkenti a vérnyomást, majd emeli. A második fázisért vagy a mellékvesevelőből származó catecholaminok felelősek, vagy a vér-agy-gáton kis mennyiségben átjutó PACAP centrális hatása [40]. Intracardialis adása kutyában bradycardiát okoz [41]; intrathecalis adása nyúlvelői központon, a gerincvelőbe leszálló pályán és a mellékvesevelő szimpatikus beidegzésén keresztül tachycard hatású, de nem emeli a vérnyomást [42]. A PAC1-receptor hiánya pulmonalis hipertenziót és jobbszívfél-elégtelenséget okoz újszülött egérben [43]. Humánvizsgálatok megerősítették a PACAP szerepét a cardiovascularis rendszerben. *Sárszegi és mtsai* [44] akut ischaemiás cardiopathiában szenvedő betegek plazmájában emelkedett szérumpacap-szintet találtak, míg krónikus ischaemiás cardiopathiában a plazma-PACAP-szint alacsonyabb volt, mint a kontrollmintákban.

### PACAP ivarmirigyekben

Petefészek: Emlősováriumban a PACAP a folliculusok granulosa-sejtjeiben expresszálódik, de a theca-sejtjeiben nem. A corpus luteum luteinsejtjei is termelnek PACAP-ot, és az a terhesség során fokozatosan emelkedő tendenciát mutat. *Koppán és mtsai* [45] 132 önként jelentkező, 20 és 35 év közötti nőknél szuperovulációt váltottak ki humán koriongonadotropinnal, és vizsgálták

az ovarialis tüszőfolyadék PACAP-tartalmát. Ha a petesejtszám kicsi volt (14 alatt), akkor a follicularis folyadék PACAP-koncentrációja nagy volt, 14 feletti petesejtszám esetén a PACAP-szint alacsony volt. Tehát negatív korrelációt találtak az ovarialis tüszőfolyadék PACAP-tartalma és a petesejtszám között.

Here: Patkányban felfedezése után kimutatták a PACAP-ot, humán anyagban sokkal később [14]. Mind a PACAP-, mind a PACAP-receptor-mRNS-t azonosították humán hereextraktumban. Immunfestéssel spermatogoniumban és spermatidában találtak PACAP-ot. PACAP-immunpozitivitást mutatott seminoma-tumor-sejt is.

### PACAP vérben, vérképző szervekben, liquorban és tejben

A legtöbb humán anyagra vonatkozó kísérlet arról számol be, hogy miként használható a PACAP mint biomarker a betegségek hátterének és a PACAP szerepének felderítésében [46].

A hypothalamusban termelt PACAP két irányba ürül. Patkányban kimutatták, hogy egyrészt az agyalapi mirigy portalis ereibe ürül, ahol mennyisége magasabb, mint a perifériás vérben [47]. Másrészt a magnocelluláris neuronokban képződött és a hypophysis hátsó lebenyébe belépő axonjai által szállított PACAP a perifériás vérbe ürül. Ez a neuropeptid más endokrin mirigyből, de feltételezik, hogy a vérlemezkékből is származhat. Emberben végzett vizsgálatok szerint az artériás és a vénás vérben a PACAP mennyisége nem különbözik szignifikánsan, 0,4–0,6 pmol/l. PACAP-infúzió után gyorsan nő a plazmaszint, majd gyorsan csökken. Újszülöttben a PACAP-szint hasonló, mint felnőttekben, de az umbilicalis artériában magasabb, mint a vénában. Az infúzióban adott PACAP félideje rendkívül rövid, 3–10 perc, a DPP4 lebontja [48]. Mennyiségtől függően az intravénásan adott PACAP a második fázisban emeli a vérnyomást [40]. Intradermalisan adva emberi bőrben lévő hízósejtekből *in vitro* hisztamint szabadít fel, bár hatása gyengébb, mint a VIP és a P-anyag hatása [49].

A vérben lévő PACAP lehetséges klinikai jelentőségét, biomarkeri szerepét egyre többen vizsgálják. Nehéz a különböző módszerekkel kapott értékeket összehasonlítani. A szerzők fmol-, pmol-, nmol-, pg- és ng-értékeket írtak le. Óriási nagyságrendbeli különbségeket látunk, csak a kontrollokhoz viszonyított értékek adnak némi tájékoztatást. PACAP termelődik a fetusban és az uteroplacentaris egységben [50]. *Reglódi és mtsai* [46] ugyanazon egyének terhességének első, majd második és harmadik trimeszterében, szülés alatt, majd után, illetve ugyanazok újszülöttjeinek perifériás vérében és az umbilicalis artériában vizsgálták a plazma PACAP-szintjét radioimmuno-assay (RIA) módszerrel 8–12 esetben. A második és harmadik trimeszterben enyhe emelkedést, míg a szülés alatt kb. 70%-os csökkenést észleltek. 3 nap-

pal később a plazma-PACAP-szint visszatért a kontroll-szintre.

Az Atlantában lévő Grady Klinikán poszttraumás stressz szindrómában szenvedő betegeket toboroztak: RIA-val mérték a vér PACAP-szintjét, és vizsgálták a PAC1-receptor génjét [51]. Emelkedett PACAP-szintet találtak a vérben ott, ahol a PAC1-receptor-gén rendellenes C-allélt (rs2267735) hordozott.

Főleg idegrendszeri betegségekben lehet kórjelző a plazma és a cerebrospinalis liquor PACAP-tartalmának változása. A PACAP neuroprotektív szerepe indokolja a plazma- és a liquor-koncentráció vizsgálatát még a betegség manifesztációja előtt. Kontrollhoz viszonyítva PACAP-szint-csökkenést detektáltak Alzheimer-kórt megelőző kognitív károsodásban, migrént megelőző interictal periódusban, sclerosis multiplexben, ugyanakkor a PACAP-szint megemelkedett agyszövet-károsodással járó kórképek esetén (például vérzések, traumás sérülések) [46]. *Han és mtsai* [33] felvetik a kérdést, hogy vajon a plazma- és a liquor-PACAP-tartalom változása következmény vagy oki tényező-e a betegségek kialakulásában.

*Freson és mtsai* 2, Edwards-szindrómás (18-as kromoszómátriszómiás) beteget vizsgáltak [52]. A PACAP-gén a 18-as kromoszóma rövid karján található a 18p11-pozícióban. Ezekben a betegekben a 18-as kromoszóma rövid karja vagy az egész kromoszóma megháromszorozódik. A PACAP-szint a kontrollokhoz képest megemelkedett. Hasonlóan, mint a transzgenikus, PACAP-ot túltermelő egerekben, a magas PACAP-szint csökkentette a megakaryocita-érést, és ez az állapot thrombocytopeániához, csökkent thrombocytáaggregációhoz és fokozott vérzékenységhez vezetett. *Di Michele és mtsai* [53] egy 29 éves, PACAP-ot túltermelő fiatal férfiből származó megakaryocytán végzett vizsgálattal megerősítve azonosították azt a szignálutat, amelyen keresztül a PACAP kifejti negatív reguláló hatását a megakaryocita-thrombocyta funkcióra. Ebben kulcsszerepet játszik az NF $\kappa$ B (nukleárisfaktor-kappa-B) által aktivált B-sejtekben lévő proteinkomplex, amely szabályozza a DNS-transzkripciót, a citokinprodukción és a sejttúlélést.

Szoptató anyáknál a PACAP megjelenik a tejben. Koncentrációja 5–20-szor nagyobb, mint az ugyanabból az anyától származó plazmában. A tej számos bioaktív anyagot tartalmaz (vitaminokat, hormonokat stb.), többek között a PACAP legközelebbi rokonát, a VIP-et is. A tej PACAP-tartalma származhat az emlő mirigyéből vagy a plazmából. Az emlőmirigyek körül, a ductus lactiferi falában és az erek falában számos PACAP és VIP immunreaktív rost található, amelyek simaizmot beidegző paraszimpatikus motoros vagy érzőrostok. PAC1-receptort a mirigy epithelsejtjein mutattak ki [54]. A pasztörizált tej tartalmaz PACAP-ot, más peptidek, növekedési faktorok, ellenanyagok lebomlanak az eljárás során [55]. Feltételezik a kutatók, hogy a tej PACAP-tartalmának is szerepe lehet mind az emlőmirigy, mind az újszülött fej-

lődésében. Régóta ismert tény, hogy az anyatej fontos szerepet játszik az újszülött immunvédekezésében, mert tartalmaz anyai ellenanyagokat. A PACAP-ról és a VIP-ről jól ismert, hogy immunmodulátorok [56].

### *PACAP az immunválaszokban*

A PACAP és a VIP gyulladási folyamatokban részt vevő sejteket aktivál. A két peptid jelentős szerepet játszik az immunválaszok kialakulásában mind a VPAC1-, VPAC2-, mind a PAC1-receptoron keresztül. Olyan PAC1-receptor 'splice' variánst is leírtak humán perifériás vérben lévő lymphocytákon, monocytákon/makrofágokon, neutrofil sejteken, gliasejteken és astrocytákon, amely hasonló affinitással köti a PACAP-ot és a VIP-et. A PACAP adenilát-cikláz, míg a VIP makrofágokban és monocytákban foszfolipáz aktivál [56].

A PACAP első hatása immunválaszban, hogy a kórokozók szemben stimulálja a fagocitózist, és gátolja a proinflammációs citokineknek (interleukinok, IL) és faktoroknak (TNF $\alpha$  [tumor nekrosis-faktor], IL6, IL12, IL17), valamint stimulálja az antiinflammációs citokineknek és faktoroknak (IL4, TGF $\beta$ ) a termelését. A második fázisban a T- (thymusban érett) lymphocyták egyik fajtája (Th) segít a makrofágoknak, dendritikus sejteknek antigént prezentálni még el nem kötelezett T-lymphocytáknak, amelyek ellenanyagot termelő effektor sejtekké differenciálódnak. A PACAP fő célsejtjei ezek az ún. Th2-helper sejtek. A Th17 gyulladási mediátorokat termelő sejteket tartják felelősnek az autoimmun betegségek kialakulásáért [56]. PACAP-hiányos (knockout) állatokban autoimmun betegségek alakultak ki. A klinikai gyakorlatban ebben a kérdésben még nincs jelentős előrelépés.

Myelomavese: Myeloma multiplexben nagy mennyiségben termelődik az immunoglobulinok könnyű lánc (LC – light chain). Az LC nagy koncentrációja károsítja a vesék proximális tubulusának hámsajtjeit (tubulotranszitionális transzformáció). A kóros fehérje gyulladási sejtekkel és többmagvú óriássejtekkel körülvéve elzárja a tubulusokat, és ez veseelégtelenséghez vezet. A PACAP a dexametazonhoz hasonlóan állatkísérletben csökkentette a plazma LC-koncentrációját, így protektív hatású volt. Az egyetlen, emberben végzett PACAP-kezelés esetén 4 pmol/kg/min PACAP intravénás infúzió 2 órán át csökkentette az LC-szintet. A csontfájdalom jellemző tünet myeloma multiplexben. Egy 84 éves beteg csökkent csontfájdalomról számolt be PACAP-infúzió után [57]. Azóta (2007) myelomavese miatt emberen végzett PACAP-kezelésről nem számoltak be.

### *PACAP és a migrén*

A PACAP szerepe a fájdalomérzés módosításában hamar nyilvánvalóvá vált. Egy, a felfedezése után néhány évvel végzett vizsgálat szerint a PACAP patkányban elnyomta

a fájdalom által kiváltott flexorreflexet [58]. A PACAP nemcsak érző-, de paraszimpatikus ganglionokban is jelen van. Immunhisztológiai vizsgálatok kimutatták az érző ganglion trigeminaléban [10], a paraszimpatikus ganglion sphenopalatinumban és oticumban is [17]. A PACAP megtalálható azokban a mélyebb agyi struktúrákban is, amelyek szerepet játszanak a migrénes roham kialakulásában (agytörzs, kéreg, autonóm pályák). Emberben végzett vizsgálatok szerint a PACAP szerepet játszhat a fent említett struktúrákon keresztül a migrénes fejfájás kiváltásában. A migrén kialakulásában és patofiziológiájában a trigeminovascularis rendszer játszik jelentős szerepet. Ez a fájdalomközvetítő rendszer a duralis, corticalis erek és az idegi régiók (agytörzs és a thalamus) között. A migrén „neurogén gyulladás”, amelyet a nervus trigeminus érző idegvégződéseinek felszabaduló neuropeptidok (calcitonin gene-related peptid [CGRP], PACAP és VIP) által kiváltott hízósejt-degranuláció, értágulat (a. meningeus media) és vizenyő jellemez. Migrénes roham alatt a CGRP- és PACAP-szint magasabb a vérplazmában, mint rohammentes időszakban [59]. Az intravénásan adott CGRP és PACAP képes kiváltani migrénes rohamot [60]. A CGRP-szint csökkentése monoklonális CGRP-ellenanyaggal megelőzheti a migrénes rohamot, előfordulnak azonban olyan esetek, amelyeknél nem hatékony ez az eljárás [61]. *Amin és mtsai* [62] egészséges önkénteseknek adtak intravénásan PACAP-ot. A hatás a CGRP-éhez hasonló volt. MR-vizsgálattal kimutatták, hogy az a. meningeus media dilatált, míg az a. cerebri media nem. Funkcionális MR-vizsgálattal változást lehetett találni agyi hálózati kapcsolatokban. Számos, állatban és sejtenyészletben végzett kísérlet alapján feltételezhető, hogy a PACAP-receptor-antagonista kezelés lehet a jövőben a migrén gyógyszerre olyan esetekben, amikor CGRP-ellenanyaggal a kezelés nem elég hatékony [63]. Egy 2021-ben megjelent közlemény [64] alapján a PAC1-receptor-antitest (AMG 301) nem befolyásolta a migrénes rohamok megjelenését, de a kialakult roham kezelésére alkalmas lehet. 2018-ban az Egyesült Államokban engedélyezték klinikai kipróbálását (engedélyszám: NCT03238781). A vizsgálatok eredményéről nem találtunk közleményt. Betegek toborzása ma is folyik.

*Liu és mtsai* [65] 76, 4–18 év közötti migrénes gyermekekben vizsgálták a CGRP- és PACAP-plazmaszintet roham alatt és rohamok közti időben. A kontrollcsoporthoz képest egyértelmű emelkedést tapasztaltak. Véleményük szerint a CGRP- és PACAP-plazmaszint-emelkedés alkalmas a migrén diagnosztizálására gyermekeknél is. Ma már mondhatjuk, hogy számos, emberen végzett kísérlet alapján úgy tűnik, hogy a PACAP-nak szerepe van a migrénes roham kialakulásában; arra vonatkozóan nincs megfelelő adat, hogy a PAC1-receptor melyik 'splice' variánsa vehet részt a folyamatban.

### *Szerepet játszhat-e a PACAP rákos betegségek gyógyításában?*

Egyre több vizsgálat olvasható az irodalomban, amely arra utal, hogy a PACAP és a VIP jelentős szerepet játszik rosszindulatú daganatok növekedésében. Ma már léteznek olyan képalkotó eljárások (SPECT/CT), amelyekkel peptidreceptorokat kifejező daganatokat diagnosztizálnak emberi szervezetben. Többek között ma már rutinszerűen diagnosztizálnak <sup>99m</sup>Tc-jelölt szomatostatinnal a receptorát tartalmazó daganatokat [66]. VIP-receptort *in vivo* vizsgálattal önként vállalkozó páciensekben vizsgáltak, de rutinszerűen ez ma még nem végezhető eljárás. Humán colondaganatból származó sejtenyészletben találtak PACAP-receptort, és a PACAP stimulálta a daganatsejtek fejlődését. Elképzelhető, hogy a PACAP-receptor-antagonista terápiás eszközként használható a jövőben daganatok kezelésében. A PAC1-receptornak két 'splice' variánsát identifikáltak humán colondaganatban (PAC1-SVI és -HIP variánst), és mindkettő cAMP-ot aktivált [67].

### *A PACAP intranasalis alkalmazása*

Korábbi megfigyelések arra utalnak, hogy a drogok az orr szaglóregióján keresztül képesek belépni az agyba. *Nonaka és mtsai* [68] úgy találták, hogy az intranasalis adott PACAP egér-Alzheimer-modellben javította a memóriát. Laboratóriumunkban patkánynak intranasalis adott PACAP az ovulációt közvetlenül megelőző időben nagy százalékban megakadályozta a petesejtek kiszabadulását. A PACAP ciklodextrinnel (amely egy hosszan ható, stabilizátor oligoszacharid-molekula) együtt adva még hatékonyabb volt. Az intravénás kezelés hasonló időpontban adva nem befolyásolta az ovulációt [69]. A PACAP intranasalis alkalmazás esetén is neuroprotektívnek bizonyult az a. cerebri media elzárását követő agyi károsodás esetén. Az intraperitonealis adás nem, míg az intravénás 30%-kal, az intranasalis pedig 60%-kal csökkentette az infarktus mértékét [70].

A fenti kísérletek arra utalnak, hogy mindenképpen érdemes megfontolni az intranasalis beadás lehetőségét agyi történések kezelésére. Az intranasalis alkalmazás előnye, hogy számos drog képes belépni az agyba anélkül, hogy emelkedne a vérszintje, és így a szisztémás mellékhatása elhanyagolható, és a beadás módja kevésbé invazív. Az intranasalis beadás másik előnye, hogy a vérben lévő DPP4 lebontó hatása kikerülhet.

Sok, állatmodellen végzett kísérlet és számos összefoglaló cikk áll rendelkezésre, az emberben alkalmazott sikeres PACAP-terápia azonban még várat magára. A PACAP félideje a vérben rövid, a kutatók próbálkoznak hatékony – és mégis stabil – analógok szintetizálásával. A migrén PAC1-antitesttel való kezelésére – olyan



esetekben, amikor a CGRP-ellenanyag hatástalan – már történt klinikai kipróbálás, arról azonban még nincs információ, hogy az eljárást bevezették volna. A PACAP biomarkeri szerepe nagyobb reménnyel kecsegtet human anyagon végzett mérések alapján, ahogy *Reglődi és mtsai* [46] és sokan mások feltételezik. A másik, nagyon ígéretes lehetőség az intranasalis alkalmazás neurodegeneratív betegségekben, stroke esetén és kognitív károsodásban, bár ebben a vonatkozásban csak megbízható állatkísérletek állnak rendelkezésre [68, 70].

## Következtetés

A fenti adatok arra utalnak, hogy sok más neuropeptidhez hasonlóan a PACAP-nak és receptorának szerepe van számos biológiai funkcióban. Elsőként arra derült fény, hogy szerepe van endokrin működések szabályozásában. Az idegrendszerben neurotranszmitter, neuroprotektív agyi ischaemiában, Alzheimer-kórban, Parkinson-kórban, a központi idegrendszer traumás sérülése esetén. A paraszimpatikus idegrendszer fontos neurotranszmittere, simaizom-relaxáns (vazodilatátor, bronchodilatátor). A PACAP gátolja az apoptózist, védő hatását oxidatív stresszben. Fontos szerepet játszik az immunrendszerben, gátolja a proinflammációt, de serkenti az antiinflammációs faktorok képződését. A PACAP stimulálja a daganatos sejtek fejlődését, és citoprotektív a perifériás szervekben.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Mindkét szerző részt vett az anyag gyűjtésében és írásában (H. A.: 30% és K. K.: 70% arányban). A végleges változatot mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Miyata A, Arimura A, Dahl RR, et al. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 164: 567–574.
- [2] Hosoya M, Kimura C, Ogi K, et al. Structure of the human pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) gene. *Biochem Biophys Acta* 1992; 1129: 199–206.
- [3] Pisegna JR, Wank SA. Molecular cloning and functional expression of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type I receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6345–6349.
- [4] Doan ND, Chatenet D, Létourneau M, et al. Receptor-independent cellular uptake of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 940–949.
- [5] Vigh S, Arimura A, Köves K, et al. Immunohistochemical localization of the neuropeptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), in human and primate hypothalamus. *Peptides* 1991; 12: 313–318.
- [6] Köves K, Arimura A, Görcs TG, et al. Comparative distribution of immunoreactive pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide in rat forebrain. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 159–169.
- [7] Kausz M, Murai Z, Arimura A, et al. Distribution of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) immunoreactive elements in the brain stem of rats studied by immunohistochemistry. *Neurobiology* 1999; 7: 19–31.
- [8] Palkovits M, Somogyvári-Vigh A, Arimura A. Concentrations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in human brain nuclei. *Brain Res.* 1995; 699: 116–120.
- [9] Hannibal J, Hindersson P, Østergaard J, et al. Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 4202–4209.
- [10] Moller K, Zhang YZ, Håkanson R, et al. Pituitary adenylate cyclase activating peptide is a sensory neuropeptide: immunocytochemical and immunochemical evidence. *Neuroscience* 1993; 57: 725–732.
- [11] Sundler F, Ekblad E, Absood A, et al. Pituitary adenylate cyclase activating peptide: a novel vasoactive intestinal peptide-like neuropeptide in the gut. *Neuroscience* 1992; 46: 439–454.
- [12] Köves K, Kántor O, Scammel JG, et al. PACAP colocalizes with luteinizing and follicle-stimulating hormone immunoreactivities in the anterior lobe of the pituitary gland. *Peptides* 1998; 19: 1069–1072.
- [13] Portela-Gomes GM, Lukinius A, Ljungberg O, et al. PACAP is expressed in secretory granules of insulin and glucagon cells in human and rodent pancreas. Evidence for generation of cAMP compartments uncoupled from hormone release in diabetic islets. *Regul Pept.* 2003; 113: 31–39.
- [14] Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, et al. Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumors. *Andrologia* 2013; 46: 465–471.
- [15] Morelli MB, Barberi M, Gambardella A, et al. Characterization, expression, and functional activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Met.* 2008; 93: 4924–4932.
- [16] Scaldaferrri ML, Modesti A, Palumbo C, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and PACAP-receptor type 1 expression in rat and human placenta. *Endocrinology* 2000; 141: 1158–1167.
- [17] Vincze E, Kántor O, Kiss A, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is present in human and cat gastric glands. *Peptides* 1999; 20: 937–941.
- [18] Huang J, Waters KA, Machaalani R. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the human infant brain and changes in the sudden infant death syndrome (SIDS). *Neurobiol Dis.* 2017; 103: 70–77.
- [19] Knutsson M, Edvinsson L. Distribution of mRNA for VIP and PACAP receptors in human cerebral arteries and cranial ganglia. *Neuroreport* 2002; 13: 507–509.
- [20] Isobe K, Kaneko M, Kaneko S, et al. Expression of mRNAs for PACAP and its receptor in human neuroblastomas and their relationship to catecholamine synthesis. *Regul Pept.* 2004; 123: 29–32.
- [21] Patkó E, Szabó E, Tóth D, et al. Distribution of PACAP and PAC1 receptor in the human eye. *J Mol Neurosci.* 2022; 72: 2176–2187.
- [22] Reubi JC. *In vitro* evaluation of VIP/PACAP receptors in healthy and diseased human tissues: clinical implications. *Ann NY Acad Sci USA* 2000; 921: 1–25.
- [23] Ferencz S, Tóth D, Kaszás B, et al. PACAP and PAC1 receptor expression in human insulinomas. *Int J Peptide Res Therap.* 2021; 27: 1719–1728.

- [24] Szabó D, Sárszegi Zs, Polgár B, et al. PACAP-38 and PAC1 receptor alterations in plasma and cardiac tissue samples of heart failure patients. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3715.
- [25] García-Fernández MO, Bodega G, Solano RM, et al. Expression and distribution of pituitary adenylate cyclase-activating peptide in human prostate and prostate cancer tissues. *Regul Pept.* 2002; 110: 9–15.
- [26] Schulz S, Röcken C, Mawrin C, et al. Immunocytochemical identification of VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptors in normal and neoplastic human tissues with subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 8235–8242.
- [27] Busto R, Prieto JC, Bodega G, et al. Immunohistochemical localization and distribution of VIP/PACAP receptors in human lung. *Peptides* 2000; 21: 265–269.
- [28] Reglődi D, Somogyvári-Vígh A, Vígh S, et al. Delayed systemic administration of PACAP38 is neuroprotective in transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 2000; 31: 1411–1417.
- [29] Reglődi D, Kiss P, Lubics A, et al. Review on the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 962–972.
- [30] Pham D, Polgár B, Tóth T, et al. Examination of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in Parkinson's disease focusing on correlations with motor symptoms. *GeroScience* 2022; 44: 785–803.
- [31] De Souza FR, Ribeiro FM, d'Almeida Lima PM. Implications of VIP and PACAP in Parkinson's disease: what do we know so far? *Curr Med Chem.* 2021; 28: 1703–1715.
- [32] Fehér M, Gaszner B, Tamás A, et al. Alteration of the PAC1 receptor expression in the basal ganglia of MPTP-induced Parkinsonian macaque monkeys. *Neurotox Res.* 2018; 33: 702–715.
- [33] Han P, Liang W, Baxter LC, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is reduced in Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 82: 1724–1728.
- [34] Yada T, Sakurada M, Ishihara H, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is an islet substance serving as an intra-islet amplifier of glucose-induced insulin secretion in rats. *J Physiol.* 1997; 505: 319–328.
- [35] Sanlioglu AD, Karacay B, Balci MK, et al. Therapeutic potential of VIP vs PACAP in diabetes. *J Mol Endocrin.* 2012; 49: R157–R167.
- [36] Chiodera P, Volpi R, Capretti L, et al. Effects of intravenously infused pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on arginine vasopressin and oxytocin secretion in man. *Neuroreport* 1995; 6: 1490–1492.
- [37] Pisegna JR, Ohning GV, Athmann C, et al. Role of PACAP1 receptor in regulation of ECL cells and gastric acid secretion by pituitary adenylate cyclase activating peptide. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 921: 233–241.
- [38] Xiao X, Qiu P, Gong HZ, et al. PACAP ameliorates hepatic metabolism and inflammation through up regulating FAIM in obesity. *J Cell Mol Med.* 2019; 23: 5970–5980.
- [39] Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 584–588.
- [40] Suzuki Y, Kasai K, Takekoshi K, et al. Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on the cardiovascular system. *Regul Pept.* 1993; 47: 213–220.
- [41] Markos F, Hennessy BA, Fitzpatrick M, et al. An evaluation of the efficacy of vasoactive intestinal polypeptide antagonists in vivo in the anaesthetized dog. *Pharmacology* 2002; 66: 206–210.
- [42] Farnham MM, Inglott MA, Pilowsky PM. Intrathecal PACAP-38 causes increases in sympathetic nerve activity and heart rate but not blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol.* 2011; 300: H214–H222.
- [43] Otto C, Hein L, Brede M, et al. Pulmonary hypertension and right heart failure in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor-deficient mice. *Circulation* 2004; 110: 3245–3251.
- [44] Sárszegi Z, Szabó D, Gaszner B, et al. Examination of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as a potential biomarker in heart failure patients. *J Mol Neurosci.* 2019; 68: 368–376.
- [45] Koppán M, Várnagy A, Reglődi D, et al. Correlation between oocyte number and follicular fluid concentration of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in women after superovulation treatment. *J Mol Neurosci.* 2012; 48: 617–622.
- [46] Reglődi D, Helyes Zs, Németh J, et al. PACAP as a potential biomarker: alterations of PACAP levels in human physiological and pathological conditions. In: Reglődi D, Tamás A. (eds.) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity (11)*. Springer, Cham, 2016; pp. 815–832.
- [47] Dow RC, Bennie J, Fink G. Pituitary adenylate cyclase activating peptide-38 (PACAP)-38 is released into hypophysial portal blood in the normal male and female rat. *J Endocrinol.* 1994; 142: R1–R4.
- [48] Li M, Maderdrut JL, Lertora JJ, et al. Renoprotection by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in multiple myeloma and other kidney diseases. *Regul Pept.* 2008; 145: 24–32.
- [49] Ødum L, Petersen LJ, Skov PS, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is localized in human dermal neurons and causes histamine release from skin mast cells. *Inflamm Res.* 1998; 47: 488–492.
- [50] Horváth G, Németh J, Brubel R, et al. Occurrence and functions of PACAP in the placenta. In: Reglődi D, Tamás A. (eds.) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity (11)*. Springer, Cham, 2016; pp. 389–403.
- [51] Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature* 2011; 470: 492–497. Erratum: *Nature* 2011; 477: 120.
- [52] Freson K, Peeters K, De Vos R, et al. PACAP and its receptor VPAC1 regulate megakaryocyte maturation: therapeutic implications. *Blood* 2008; 111: 1885–1893.
- [53] Di Michele M, Peeters K, Loyer S, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) impairs the regulation of apoptosis in megakaryocytes by activating NF- $\kappa$ B: a proteomic study. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: M111.
- [54] Tamás A, Vass RA, Helyes Zs, et al. Examination of PACAP during lactation. In: Reglődi D, Tamás A. (eds.) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity (11)*. Springer, Cham, 2016; pp. 833–840.
- [55] Csanaky K, Reglődi D, Bánki E, et al. Examination of PACAP38-like immunoreactivity in different milk and infant formula samples. *Acta Physiol Hung.* 2013; 100: 28–36.
- [56] Delgado M. Immunobiology of the pituitary adenylate cyclase-activating peptide. In: Reglődi D, Tamás A. (eds.) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity (11)*. Springer, Cham, 2016; pp. 691–708.
- [57] Li M, Maderdrut JL, Lertora J, et al. Intravenous infusion of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in a patient with multiple myeloma and myeloma kidney: a case study. *Peptides* 2007; 28: 1891–1895.
- [58] Zhang YZ, Sjölund B, Moller K, et al. Pituitary adenylate cyclase activating peptide produces a marked and long-lasting depression of a C-fibre-evoked flexion reflex. *Neuroscience* 1993; 57: 733–737.
- [59] Tuka B, Helyes Z, Markovics A, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 2013; 33: 1085–1095.
- [60] Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009; 132: 16–25.

- [61] Han L, Liu Y, Xiong H, et al. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: an update of meta-analysis. *Brain Behav.* 2019; 9: e01215.
- [62] Amin FM, Hougaard A, Magon S, et al. Changes in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks: a resting-state functional MRI study. *Neurology* 2016; 86: 180–187.
- [63] Edvinsson L. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in migraine pathophysiology. In: Reglődi D, Tamás A. (eds.) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity (11). Springer, Cham, 2016; pp. 609–615.
- [64] 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* 2021; 41: 33–44.
- [65] Liu J, Wang G, Dan Y, et al. CGRP and PACAP-38 play an important role in diagnosing pediatric migraine. *J Headache Pain* 2022; 23: 68.
- [66] Sipka G, Besenyi Z, Farkas I, et al. Theranostics in 2020: Neuroendocrine tumors. [Teranosztikumok 2020-ban: Neuroendokrin tumorok.] *Magy Onkol.* 2020; 64: 119–130. [Hungarian]
- [67] Germano PM, Le SV, Oh DS, et al. Differential coupling of the PAC1 SV1 splice variant on human colonic tumors to the activation of intracellular cAMP but not intracellular Ca<sup>2+</sup> does not activate tumor proliferation. *J Mol Neurosci.* 2004; 22: 83–91.
- [68] Nonaka N, Farr SA, Nakamachi T, et al. Intranasal administration of PACAP: uptake by brain and regional brain targeting with cyclodextrins. *Peptides* 2012; 36: 168–175.
- [69] Heinzlmann A, Oláh M, Köves K. Intranasal application of PACAP and  $\beta$ -cyclodextrin before the “critical period of proestrus stage” can block ovulation. *Biol Futur.* 2019; 70: 62–70.
- [70] Cherait A, Maucotel J, Lefranc B, et al. Intranasal administration of PACAP is an efficient delivery route to reduce infarct volume and promote functional recovery after transient and permanent middle cerebral artery occlusion. *Front Endocrinol.* 2021; 11: 585082.

(Köves Katalin dr.,  
Budapest, Tűzoltó u. 58., 1094  
e-mail: koves.katalin@semmelweis.hu)

„*Quicquid fortuna exomat cito contemnitur.*”  
(Amit a szerencse tüntet ki, hamarosan megvetik.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)