

Kalcitoningenrelaterad peptid och dess roll vid **migrän**

Kalcitoningenrelaterad peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP) har visat sig ha en nyckelroll vid primära huvudvärkssjukdomar som migrän och Hortons huvudvärk. Upprepade studier visar att CGRP är den enda signalsubstansen som frisätts och kan relateras till graden av smärta. I denna artikel ger professor **Lars Edvinsson**, Lunds universitet, en bakgrund till den kliniska forskning som nu bedrivs för att utveckla migränbehandlingar riktade mot CGRP.



”Migrän är en sjukdom som har mycket stora socioekonomiska konsekvenser för samhället och som inverkar starkt på patientens livskvalitet.”

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen med en prevalens på 14,7 procent och rankas som nummer 7 bland de mest invalidiserande sjukdomarna. Prevalens under 1 år i USA var 11,7 procent; 17,1 procent bland kvinnor och 5,6 procent bland män. De flesta patienter behandlar enbart akuta anfall av migrän, men uppåt fyrtio procent borde ha nytta av profylaktisk medicinering.

Migrän är en sjukdom som har mycket stora socioekonomiska konsekvenser för samhället och som inverkar starkt på patientens livskvalitet. Tillståndet karakteriseras av återkommande attacker av smärta och vissa associerade symtom, som

vanligtvis varar från 4 till 72 timmar. Sjukdomen har vissa drag gemensamma med episodiska smärtsjukdomar (självbegränsade attacker av smärta) och kan därför bäst beskrivas som en kronisk episodisk störning. Migrän delas in i fem huvudkategorier, där de två viktigaste och vanligaste är migrän utan aura och migrän med aura. Aura är det enda som skiljer dessa två subtyper, medan smärta och migränassocierade symtom är identiska. Kriterierna för migrän utan aura kan beskrivas som en kombination av vissa smärtekaraktäristika och migränassocierade symtom.

KALCITONINGENRELATERAD PEPTID

Kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP) är en 37 aminosyror lång neuropeptid som identifierades i den intrakraniella cirkulationen för mer än två decennier sedan.¹ Man fann tidigt att kalcitoningenen oväntat kodade för två olika mRNA, antingen kalcitonin-mRNA eller α -CGRP-mRNA beroende på anatomisk lokalisering. Medan genprodukten kalcitonin dominerar i sköldkörteln är α -CGRP den dominerande produkten i nervsystemet.¹ Även en andra CGRP-gen har upptäckts. Denna gen kodar för β -CGRP och uttrycks främst i tarmsystemets sensoriska nerver. De två formerna α - och β -CGRP avviker från varandra med tre aminosyror, men har samma vasodilaterande effekt på kärlsystemet. CGRP kan utöva sina effekter genom flera olika receptorer, inklusive CGRP-receptorn, kalcitoninreceptorn samt amylin- och adrenomedullinreceptorerna. Dessa receptorer är strukturellt mycket närstående. CGRP-receptorn består av två komponenter: CLR (calcitonin receptor-like receptor) och RAMP1 (receptor activity modifying protein 1), som båda kopplar till RCP (receptor component protein).² De andra medlemmarna i familjen har liknande receptorkonstruktion: adrenomedullinreceptorn består av CLR plus RAMP2 eller RAMP3, kalcitoninreceptorn består av kalcitonin plus RAMP1, och amylinreceptorn av kalcitonin plus RAMP2 eller RAMP3.

”Den mest kända effekten av CGRP är dess påverkan på blodkärl; den utgör en av de mest potenta kärlvidgande endogena substanserna, speciellt vad gäller artärer och arterioler.”

LOKALISATION AV CGRP I STRUKTURER RELATERADE TILL MIGRÄN

CGRP uttrycks allmänt i både centrala och perifera nervsystemet. Celler som innehåller CGRP har hittats i ett antal områden i CNS: hypotalamus, hippocampus, ventromediala kärnan i talamus, periventrikulära grå substansen och mitt-hjärnan (mesencefalon). Man har konstaterat att peptidgerga fibrer som innehåller CGRP innerverar främre hypofysen, men även lillhjärnan och främre olivkomplexet, vilket antyder att de kan ha en viktig neuromodulatorisk roll.³

Den mest kända effekten av CGRP är dess påverkan på blodkärl; den utgör en av de mest potenta kärlvidgande endogena substanserna, speciellt vad gäller artärer och arterioler. De intrakraniella blodkärlen innerveras av sensoriska fibrer som innehåller CGRP i myeliniserade C-fibrer, medan tunt myeliniserade A δ -fibrer innehåller CGRP-receptorelement som CLR och RAMP1; dessa har båda sitt ursprung i trigeminusgangliet. Centralt projicerar de sig till trigeminuskärnan (TNC) och till motsvarande områden i C1–3-nivåerna. Injektion av biotinylerat dextranamin (BDA) i ventrolaterala dorsalthornet (C1–2, lamina I–II) har visat att dessa

fibrer projicerar sig till flera kärnor i pons och i mitthjärnan, inklusive den periakveduktala grå substansen PAG, och till talamus.

En serie studier på människa där vi analyserade neuropeptidinhållet i jugularisvenen i samband med akuta anfäll av migrän visade att endast CGRP-frisättningen ökade.⁴ Den ökade frisättningen korrelerade med intensiteten i huvudvärken och normaliserades av behandling med triptaner.^{4,5} Dessa fynd har bekräftats av andra och resulterat i att flera läkemedelsbolag (oberoende av varandra) skapat en serie av små CGRP-receptorblockerare i syfte att bryta det akuta migränanfallet. Farmakologiska studier har visat att dessa har en kompetitiv antagonistisk effekt och fäster på CLR/RAMP1-komplexet. Då det finns vissa skillnader i strukturen av RAMP1 mellan primater och övriga species, visade det sig att dessa antagonister var mycket mera potenta på humana CGRP-receptorer.

CGRP-RECEPTORANTAGONISTER I KLINIKEN

Ett flertal CGRP-receptorantagonister (gepanter) har studerats och har visat klinisk effekt vid akut migränbehandling. Den första av dessa var olcegepant som är en mycket potent CGRP-receptorantagonist och som i en fas 2-studie vid intravenös administration har visat sig vara effektiv,⁶ men som är en dipeptid och därmed ej lämplig för oral beredning.

Telcagepant är en CGRP-receptorantagonist som kan tas peroralt och som i en lång serie studier av akut migrän visat sig bryta migränsmärtan, minska illamående samt ljud- och ljuskänslighet. Liksom olcegepant är telcagepant en mycket selektiv CGRP-receptorantagonist och har visat sig vara effektiv i doserna 150 och 300 mg.⁷ Andra gepanter som studerats visade också positiva resultat vid klinisk prövning, men har det gemensamma problemet att de associerats med ökad nivå av leverenzym i blodet, varför man nu avbrutit den fortsatta utvecklingen av dessa.

Då CGRP och CGRP-receptorn finns såväl i periferin som i CNS har man länge diskuterat var antagonister som gepanter och även agonister som triptaner har sin huvudsakliga verkan. Tidiga mätningar av sumatriptan har visat på låga nivåer efter en akut administration i CSF; uppskattningsvis 2–3 procent. Telcagepant är ett substrat för PGP (ett enzym-system som finns i hjärnans blodkärl och som förhindrar passage av vissa molekyler), vilket gör att dess möjlighet att passera blod-hjärnbarriären begränsas till ungefär 1,3 till 1,6 procent. Därmed skulle en klinisk koncentration efter oral administration av 150 mg och 300 mg kunna översättas till en koncentration i cirkulationen som är långt över telcagepantens K_i för att blockera CGRP-receptorer. Detta baseras på experiment som utförts på apa. Den potentiella koncentrationen i cerebrospinalvätskan (CSF) för telcagepant uppskattas vid klinisk dosering till mellan \approx 36 nmol/l och 75 nmol/l, vilket ligger över K_i (0,77 nmol/l) och koncentrationen för 50 procent hämning av effekten (IC_{50}) (2,2 nmol/l) för telcagepant. Dessa data visar således att telcagepant kan behöva passera blod-hjärnbarriären till CNS för att nå sitt mål och uppnå akut effekt vid migrän. Uppgifterna måste dock tolkas med försiktighet, eftersom CSF-nivåer inte kan likställas med koncentrationen på receptorn. Resultaten tyder på att

engagemang av centrala CGRP-receptorer kan krävas för att uppnå maximal antimigrän effekt. Emellertid har studier med PET (positronemissionstomografi) visat att telcagepant i klinisk dos har mycket låg receptorbindning i CNS och att en 10 gånger högre dos av antagonisten visserligen kan blockera centrala CGRP-receptorer, men detta påverkar ej den kliniska effekten.⁸

”Samtliga dessa substanser har visat god klinisk effekt, vilket tyder på att CGRP har en nyckelroll i patofysiologin vid migrän.”

ANTIKROPPAR MOT CGRP OCH CGRP-RECEPTORN

Huvudvärksforskningen kring CGRP har nu skiftat fokus från små molekyler vid akut migränanfall till utveckling av monoklonala antikroppar som profylaxbehandling av frekvent episodisk migrän (<15 huvudvärksdagar per månad) och kronisk migrän (>15 huvudvärksdagar per månad med minst 8 dagar med migrän). Denna senare grupp omfattar 1-3 procent av den vuxna befolkningen och är den diagnos som specialiserade huvudvärkskliniker ser mest. OnabotulinumtoxinA, som är ett medel som är godkänt av Läkemedelsverket i Sverige, ska enligt riktlinjer injiceras på 31 perikraniella ställen var tredje månad hos de patienter där man finner klinisk effekt. I en framtid kan CGRP-antikroppar komma att bli ett alternativ. Man har nu publicerat fas II-studier av tre olika antikroppar mot CGRP: ALD430,⁹ LY2951742¹⁰ och TEV-48125¹¹ vilka alla hade en signifikant effekt mot frekvent episodisk migrän. Vidare har en studie publicerats där man fann en god respons hos individer med kronisk migrän av TEV-48125.¹² Antikropparna gav en signifikant reduktion i antal migrändagar jämfört med placebo. Man såg inte några biverkningar i dessa tidiga studier, vilket var betryggande, men vi får avvakta det fortsatta utvecklingsprogrammet.

Amgen (USA) har utvecklat en antikropp riktad mot CGRP-receptorn, dvs den har ett distinkt annat mål. Data presenterades vid International Headache Society's världskongress i Valencia nyligen. Man rapporterade i stort liknande fynd som ovan, med positivt utfall vad gäller reduktion i antal migrändagar och inte några tydliga biverkningar. Det finala manuskriptet är under tryckning.

Sammanfattningsvis tycks kranieell smärta involvera CGRP. Genom att CGRP-nivåerna ökar i samband med migränanfall uppfattas denna neuropeptid som en molekyl av centralt intresse för migränbehandlingen. Detta stöds av de kliniska försök som gjorts med såväl de små molekylerna gepanterna (CGRP-receptorantagonisterna) som de molekylärt stora antikropparna. Samtliga dessa substanser har visat god kli-

nisk effekt, vilket tyder på att CGRP har en nyckelroll i patofysiologin vid migrän. Den kvarvarande frågan om var de verkar, kan eventuellt ha fått sitt svar då antikropparna är så stora att de inte kan passera blod-hjärnbarriären, utan får antas verka på andra delar av det trigeminala systemet som t.ex. trigeminusgangliet.



LARS EDVINSSON
Professor, överläkare, avdelningen för medicin,
Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds
universitet
lars.edvinsson@med.lu.se

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the -treatment of headache. Cephalalgia. 2004;24:611-22.
2. Hay DL, Poyner DR, Quirion R. International Union of Pharmacology. LXIX. Status of the calcitonin gene-related peptide subtype 2 receptor. Pharmacol Rev. 2008;60:143-5.
3. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine -pathophysiology. Nat Rev Neurol. 2010;6:573-82.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28:183-7.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. 1993;33:48-56.
6. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004;350:1104-10.
7. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. Neurotherapeutics. 2010;7:164-75.
8. Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohorquez S, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. J Pharmacol Exp Ther. 2013;347:478-86.
9. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol. 2014;13:1100-07.
10. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2014;13:885-92.
11. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14:1081-90.
12. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14:1091-100.