

A migrén prevenciójában alkalmazott CGRP ellenes monoklonális antitestek hatásmechanizmusának vizsgálata állatmodellben

Tanner Martin György

SZTE SZAOK Élettani Intézet

tannermartinyorgy@gmail.com

A krónikus migrén esetében új terápiás lehetőséget kínálnak a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP) ellenes, valamint a CGRP receptor ellenes monoklonális antitestek. A CGRP a trigeminovaszkuláris rendszer nociceptoraiban expresszálandó neuropeptid, mely vazodilatációt és véráramlásfokozódást vált ki a meningeális szövetekben, valamint központi szerepet tölt be az intrakraniális nociceptív folyamatok szabályozásában is. Bár a CGRP ellenes monoklonális antitestek hatékonysága a migrén terápiájában klinikailag igazolt, hatásmechanizmusuk még kevésbé ismert.

Kutatásunk során morfológiai és funkcionális vizsgálatokat végeztünk felnőtt hím Wistar patkányokon. Morfológiai vizsgálatainkhoz fluoreszkáló CY3 festékkel jelölt Galcanezumab készítményt használtunk. A kezelés után a dura materből és a trigeminális ganglionból készült kriosztát metszetekben vizsgáltuk a fluoreszkáló festékkel jelölt CGRP ellenes antitest jelenlétét. Vizsgáltuk a hízósejtek stimulációval kiváltott hisztamin-felszabadító képességét.

Mikroszkópos vizsgálataink igazolták a fluoreszcensen jelölt Galcanezumab jelenlétét a dura mater és a ganglion trigeminale ereinek falában. A dura materben jelentős számú mononukleáris sejt felületén is kimutatható volt az antitest jelenléte. Megvizsgáltuk a Galcanezumab hízósejt működést befolyásoló hatását is ex vivo dura mater preparátumban. Itt csökkent a CGRP és a tripszin hatására bekövetkező hisztamin-felszabadulást, a compound 48/80-nal kiváltott hisztamin-felszabadulás mértéke azonban nem változott. A kezelés csökkentette a trigeminális ganglion CGRP tartalmát.

Összességében azt látjuk, hogy a CGRP ellenes monoklonális antitestek hatásukat az idegrendszer vér-agy gát által nem védett területein fejthetik ki. Eredményeink az antitest kötődését és feldúsulását mutatják a vér-agy gát által nem védett meningeális erek és a trigeminális gangliont ellátó artériák endothel rétegében. Az antitestkezelés hatására csökken a neuronális CGRP tartalom és felszabadíthatóság, valamint a meningeális hízósejtek reaktivitása és mediátor felszabadító-képessége.