

PACAP - et nyt spor i forståelsen og behandlingen af migræne

Migræne er langt mere end almindelig hovedpine. Det er en neurologisk sygdom, som rammer mere end en milliard mennesker på verdensplan og kan medføre kraftige hovedpineanfald, kvalme og overfølsomhed over for blandt andet lys og lyd. Selvom forskningen gennem de senere år har givet langt større viden om sygdommen, ved vi stadig ikke præcist, hvad der sætter et migræneanfald i gang.

Forskere retter i stigende grad deres opmærksomhed mod signalstoffet PACAP for at forstå, hvorfor nogle mennesker rammes af migræne. Meget tyder på, at PACAP spiller en vigtig rolle ved sygdommen. En bedre forståelse af PACAP kan samtidig bane vejen for en ny form for forebyggende behandling.

Hvad er PACAP?

PACAP er et signalstof, også kaldet et neuropeptid, som findes naturligt i kroppen i to nært beslægtede former: PACAP-38 og PACAP-27. Tallene angiver, at molekylerne består af henholdsvis 38 og 27 aminosyrer. PACAP har en række forskellige funktioner. Det er blandt andet involveret i kommunikationen mellem nerveceller og påvirker blodkar og dele af nervesystemet.

For migræneforskere er PACAP blevet særligt interessant, fordi stoffet påvirker det såkaldte trigeminovaskulære system. Det er et netværk af nerver og blodkar i og omkring hjernen, som spiller en central rolle i udviklingen og formidlingen af migrænesmerter.

PACAP kan blandt andet udvide blodkar og påvirke nerveceller og immunceller. Stoffet kan derfor være med til at aktivere eller forstærke de smertesignaler, der indgår i et migræneanfald. Der er dog stadig meget, forskerne ikke ved. PACAP virker gennem flere receptorer, og det er endnu ikke fuldt klarlagt, hvilke receptorer og celletyper der er vigtigst ved migræne.

PACAP kan fremkalde migræneanfald

Noget af den stærkeste dokumentation for PACAPs betydning kommer fra forsøg med mennesker.

I disse forsøg har forskere givet PACAP direkte i blodet til personer med migræne. PACAP kan fremkalde egentlige migræneanfald hos personer, der i forvejen har migræne, mens raske personer typisk får mildere hovedpine og ikke reagerer med migrænелignende anfald på samme måde.



I et af de tidlige forsøg fik 7 ud af 12 personer med migræne uden aura et migræneanfald efter infusion med PACAP-38. Ingen fik migræneanfald efter placebo. Senere studier har vist, at også PACAP-27 kan fremkalde migræneanfald.

Resultaterne viser ikke alene, at PACAP findes i forbindelse med migræne. Sammen med den øvrige eksperimentelle og kliniske forskning giver de stærk støtte til, at PACAP er involveret i de biologiske mekanismer, der kan føre til et anfald.

Et nyt behandlingsmål

Opdagelsen førte til et oplagt spørgsmål: Hvis PACAP kan være med til at udløse migræne, kan man så forebygge migræne ved at blokere PACAP-systemet? Det er netop det, forskere og lægemiddeludviklere undersøger.

De første kliniske forsøg var rettet mod PAC1-receptoren, som PACAP binder sig til med høj affinitet. Et antistof mod PAC1-receptoren viste imidlertid ingen forebyggende effekt hos mennesker. Derfor begyndte forskerne i stedet at undersøge, om det var mere effektivt at blokere selve PACAP-molekylet.

Et antistof rettet mod PACAP, bocunebart, som tidligere blev kaldt Lu AG09222, er blevet undersøgt hos mennesker med episodisk eller kronisk migræne, hvor flere tidligere forebyggende behandlinger ikke havde virket tilfredsstillende.

I HOPE-studiet blev deltagerne tilfældigt fordelt til en enkelt intravenøs behandling med forskellige doser af antistoffet eller placebo. I gruppen, der fik 750 mg, faldt antallet af migrænedage i løbet af de første fire uger med gennemsnitligt 6,2 dage om måneden, sammenlignet med 4,2 dage blandt dem, der fik placebo. Behandlingen blev generelt tålt godt, men der forekom bivirkninger, og studiet var for kort til at afklare sikkerheden på længere sigt.

Resultaterne er siden blevet fulgt op i PROCEED, et større fase IIb-studie med 431 deltagere i den intravenøse del. Her gav én af tre undersøgte doser af bocunebart en statistisk signifikant reduktion i antallet af månedlige migrænedage over 12 uger: 4,24 dage mod 2,86 dage med placebo, svarende til en forskel på 1,38 dage. De to øvrige doser adskilte sig ikke statistisk signifikant fra placebo. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler. Resultaterne støtter den videre udvikling af behandlingen, men viser også, at den optimale dosis fortsat skal fastlægges.

Resultaterne fra de kliniske studier giver støtte til, at PACAP ikke blot er biologisk interessant, men også et behandlingsrelevant mål ved migræne. Det kan åbne en ny vej for mennesker, som ikke har tilstrækkelig effekt



af de behandlinger, vi har i dag. Bocunebart er dog fortsat et forsøgspræparat, og større fase III-studier skal afklare, hvor stor og varig effekten er, hvilke patienter der har størst gavn af behandlingen, og hvordan sikkerheden ser ud på længere sig.”

23/09/2026

PACAP - et nyt spor i forståelsen og behandlingen af migræne - Nationalt Videnscenter for Hovedpine

Siger professor og overlæge Messoud Ashina fra Center for Discoveries in Migraine (CDM), Rigshospitalet, og Københavns Universitet.

Et andet spor end CGRP

En af de største landvindinger inden for moderne migrænebehandling har været udviklingen af lægemidler rettet mod signalstoffet CGRP. PACAP og CGRP er imidlertid ikke blot to navne for den samme biologiske mekanisme.

I et randomiseret studie med 38 personer med migræne uden aura fik deltagerne eptinezumab, et CGRP-blokerende antistof, eller placebo før PACAP-38. PACAP-38 fremkaldte migræneanfald hos 10 af 19 deltagere efter eptinezumab og 12 af 19 efter placebo. Forskellen var ikke statistisk signifikant. Forekomsten og intensiteten af hovedpine samt de målte karreaktioner i tindingearterien og ansigtshuden var også ens i grupperne. Resultaterne tyder derfor på, at PACAP kan udløse migræneanfald uafhængigt af CGRP-signaler hos mennesker og understøtter PACAP som et supplerende behandlingsmål. Om patienter med utilstrækkelig effekt af CGRP-rettet behandling har særlig gavn af PACAP-rettet behandling, er dog ikke undersøgt.

Det er også muligt, at behandlinger rettet mod PACAP og CGRP på længere sigt kan kombineres. Om en sådan kombination giver større effekt og har en acceptabel sikkerhed, er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Der er stadig ubesvarede spørgsmål

Selvom resultaterne er lovende, er PACAP-forskningen langt fra afsluttet. PACAP har mange funktioner i kroppen og har i eksperimentelle studier blandt andet vist neurobeskyttende og cellebeskyttende effekter. Det er derfor vigtigt at undersøge, om langvarig blokering kan have utilsigtede konsekvenser.

Forskerne mangler også fortsat svar på præcis, hvordan PACAP udløser migræne. Stoffet kan påvirke blodkar, nerveceller og immunceller og virker gennem flere receptorer. Samtidig er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at bruge mængden af PACAP i blodet som en markør for migræne. Studier har vist forskellige resultater, og måling af PACAP har derfor på nuværende tidspunkt ingen plads i den kliniske hverdag.



Fra grundforskning til mulig behandling

23/09/2026

PACAP - et nyt spor i forståelsen og behandlingen af migræne - Nationalt Videnscenter for Hovedpine

Historien om PACAP viser, hvordan grundforskning og kontrollerede forsøg med mennesker kan føre til nye muligheder for behandling. PACAP blev identificeret i 1989. Tyve år senere viste forskere, at personer med migræne var særligt følsomme over for stoffet. I 2024 gav HOPE-studiet det første kliniske bevis for, at et antistof, der blokerer PACAP, kan forebygge migræne, og i 2026 gav PROCEED yderligere støtte til behandlingsprincippet.

Det betyder ikke, at en ny behandling er klar til brug. Bocunebart er ikke godkendt, og der er fortsat behov for større fase III-studier, længere opfølgning og mere viden om både effekt og sikkerhed. Men forskningen peger på, at PACAP kan blive en ny vej i behandlingen af migræne og samtidig bringe os nærmere en mere grundlæggende forståelse af, hvad der sker i kroppen, når et migræneanfald begynder.



For de særligt interesserede: Sådan virker PACAP

23/09/2026

PACAP - et nyt spor i forståelsen og behandlingen af migræne - Nationalt Videnscenter for Hovedpine

PACAP er en forkortelse for det engelske navn pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. Det engelske ord pituitary betyder hypofyse. Peptidet blev første gang isoleret fra hypothalamus hos får i 1989 og fik sit navn, fordi det aktiverede enzymet adenylatcyklase i celler fra hypofysens forlap. Senere har man vist, at både PACAP og dets receptorer er vidt udbredt i centralnervesystemet og i mange perifere væv og organer.

PACAP kan aktivere tre G-protein-koblede receptorer: PAC1, VPAC1 og VPAC2. PACAP binder med særlig høj affinitet til PAC1, mens det beslægtede signalstof VIP især virker via VPAC1 og VPAC2. Det er en af årsagerne til, at PACAP-systemet er mere komplekst, end man først antog.

Når PACAP binder sig til en receptor, aktiveres blandt andet enzymet adenylatcyklase og signalmolekylet cAMP. Det kan påvirke ionkanaler, genaktivitet og cellers reaktion på andre signaler. Virkningen afhænger derfor både af receptoren og den celletype, som PACAP påvirker.

I det trigeminovaskulære system findes PACAP og dets receptorer flere steder, blandt andet omkring hjernehindrerne, i trigeminusgangliet, hjernestammen og thalamus. PACAP kan udvide blodkar og påvirke de nerveceller, der leder smertesignaler.

En mulig mekanisme er, at PACAP via cAMP-afhængig signalering åbner kaliumkanaler i blodkarrenes glatte muskelceller. Det får kalium til at strømme ud af cellerne og blodkarrene til at udvide sig. Eksperimentelle studier tyder også på, at PACAP kan påvirke mastceller og inflammatoriske signaler. Betydningen af denne mekanisme hos mennesker og af selve karudvidelsen for migrænesmerten er dog ikke afklaret.

Man antog tidligere, at PAC1-receptoren var den centrale receptor ved migræne. Et antistof rettet mod PAC1 viste imidlertid ingen forebyggende effekt i et fase II-studie. Samtidig kan en længerevarende infusion med VIP, som især virker via VPAC1 og VPAC2, også fremkalde migræneanfald. Det peger på, at mekanismen sandsynligvis involverer flere receptorer.

PAC1-receptoren findes desuden i flere såkaldte splice-varianter. Receptorer med samme overordnede navn kan derfor være bygget lidt forskelligt og reagere forskelligt på PACAP. Det gør det vanskeligere at udpege én enkelt receptor som behandlingsmål og er en af årsagerne til, at forskningen i højere grad har fokuseret på at blokere selve PACAP-molekylet.

PACAP og CGRP ser samlet set ud til at virke gennem delvist forskellige, men også overlappende biologiske processer. Det kan forklare, hvorfor PACAP er interessant som et supplerende behandlingsmål. Antistoffer som bocunebart forventes hovedsageligt at virke uden for centralnervesystemet, fordi kun meget små mængder passerer blod-hjerne-barrieren. Langtidsvirkningerne af at blokere PACAP skal dog fortsat undersøges nøje.



Kilder

Ashina H, Christensen RH, Hay DL, Pradhan AA, Hoffmann J, Reglodi D, Russo AF, Ashina M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide signalling as a therapeutic target in migraine. *Nature Reviews Neurology*. 2024;20:660-670. doi:10.1038/s41582-024-01011-4.

Al-Karagholi MAM, Zhuang ZA, Beich S, Ashina H, Ashina M. PACAP38-induced migraine attacks are independent of CGRP signaling: a randomized controlled trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2025;26:79. doi:10.1186/s10194-025-02022-2.

Ashina M, Phul R, Khodaie M, Löff E, Florea I. A Monoclonal Antibody to PACAP for Migraine Prevention. *New England Journal of Medicine*. 2024;391:800-809. doi:10.1056/NEJMoa2314577.

Ailani J, Phul R, Florea I, Josiassen MK, Schmidt SN, Ashina M. Targeting PACAP in migraine prevention: Outcomes from the PROCEED phase 2b trial of bocunebart (Lu AG09222). *Headache*. 2026;66(7):1683. doi:10.1111/head.70175.

