

A PACAP védő hatásai diabéteszes szövődménybetegségek modelljeiben

* A szerkesztőség felkérésére készült közlemény

Reglődi Dóra,¹ Tamás Andrea,¹ Atlasz Tamás,^{1,2} Horváth Gabriella,¹ Kiss Péter,¹
Lucas Liliána,¹ Fábián Eszter,¹ Rémán Gyönyvér,¹ Váczy Alexandra,¹ Bosnyák Inez¹

¹ Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Anatómiai Intézet, HUN REN-PTE PACAP Kutatócsoport

² Pécsi Tudományegyetem TTK, Sporttudományi és Testnevelési Intézet

Kulcsszavak

- diabéteszes nefropátia
- diabéteszes neuropátia
- keratopátia
- retinopátia

Összefoglalás

A hipofízis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) egy 27 vagy 38 aminosavból álló neuropeptid széles körű előfordulással és hatásokkal. Többek között megtalálható a hasnyálmirigy endokrin szigeteiben, és részt vesz a cukorháztartás szabályozásában. A peptid egyik legtöbbet tanulmányozott hatása az erőteljes sejtvédő hatás, mely elsősorban a specifikus PAC-1 receptorokon keresztül valósul meg az apoptotikus, gyulladásos és oxidatív stressz útvonalak gátlásával. A jelen tanulmányunk célja a PACAP diabéteszes szövődményekben kimutatott jótékony hatásainak összefoglalása, elsősorban a retinopátia-, nefropátia- és neuropátia-modelleken talált eredmények bemutatásával. A PACAP 1-es és 2-es típusú diabétesz modelljében is védő hatást fejt ki a retinán, valamint csökkenti a szaruhártya károsodását diabéteszes keratopátia modelljében. Nefropátiában a PACAP-kezelt állatokban a vese szöveti szerkezete megőrzött maradt, csökkent gyulladásos, apoptotikus és fibrotikus jelekkel. A PACAP részt vesz az idegi regeneráció szabályozásában is, amit diabéteszes neuropátiában is kimutattak. A kezelés védte az idegeket az axon- és mielinkárosodással szemben, valamint csökkent volt a fájdalomközpontok krónikus aktivációja a központi idegrendszerben. A PACAP további jótékony hatásokat

mutatott diabéteszben megfigyelt kóros érelváltozásokban, kognitív hanyatlásban és ateroszklerózisban. A peptid potenciális hatásai remélhetőleg terápiás felhasználásra kerülhetnek a jövőben. Mivel a PACAP-ot is a dipeptidil-peptidáz-4 bontja, az inhibitorokat szedő betegekben a megemelkedett PACAP-szint is hozzájárulhat a DPP-4 enzimet gátlók számos védő hatásához.

Key words

- diabetic retinopathy
- keratopathy
- nephropathy
- neuropathy

Beneficial effects of PACAP in models of diabetic complications

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is a neuropeptide that plays a role in diverse biological functions. Among others, it occurs in the pancreatic islets and plays a role in glucose homeostasis. One of the most studied actions of PACAP is its strong cytoprotective effect, executed mainly via its specific PAC-1 receptor and inhibiting apoptosis, inflammation and oxidative stress. The goal of the present review is to summarize in vitro and in vivo data on the protective effects of PACAP in diabetic complications, such as retinopathy, nephropathy and neuropathy and some less frequent complications. In the eye, PACAP protects the retina in rat models of type 1 and type 2 diabetes, and it acts against corneal lesions observed in diabetic keratopathy. In diabetic nephropathy, PACAP-treated animals show retained kidney morphology and well as decreased inflammatory, apoptotic and fibrotic markers. PACAP can also act as a protective agent in neuropathy, as shown by reduced axonal and myelin damage as well as reduced chronic activation in pain processing centers of the nervous system. PACAP also protects against vascular injury, atherosclerosis or cognitive deficits. The potential therapeutic effects of PACAP in several pathological conditions will hopefully lead to pharmaceutical use of the peptide or its analog as a cytoprotective molecule. As PACAP is cleaved by dipeptidyl peptidase IV, the increased PACAP levels in patients receiving enzyme inhibitor therapy may contribute to the protective effects of these drugs.

A PACAP egy mozaikszó, mely a „pituitary adenylate cyclase activating polypeptide”, azaz hipofízis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid szóból származik. Felfedezése a nevének megfelelő hatás alapján történt 1989-ben, amikor birka hipotalamuszából izolálták, és mérték az adenilát-cikláz-aktiváló hatását hipofízis-sejtekben.¹ Két formája ismert, 27, illetve 38 aminosavas formák, emlős szervezetben a hosszabb forma fordul elő 90%-ban. A PACAP hatásait elsősorban három G-proteinhez kapcsolt receptoron fejt ki: a specifikus PAC-1 receptoron és a vazóaktív intesztinális peptiddel (VIP) közös VPAC-1 és VPAC-2 receptorokon. A receptoroknak számos

variánsa ismert. A peptid ezenfelül képes átjutni a sejtmembránon közvetlen intracelluláris hatásokat kifejtve, és transzaktivál más receptorokat is.^{2,3} A receptorok sokfélesége, valamint a PACAP és receptorainak különböző körülmények közötti változó expressziója magyarázhatja a sokrétű hatást.^{4,5,6} A hatások függenek a sejt- és szövettípustól, differenciáltsági és patológias állapotoktól is.^{7,8} Így nem meglepő, hogy számos más neuropeptidhez hasonlóan a PACAP sokrétű hatásokat fejt ki a szervezetben. Többek között endokrinológiai hatásai vannak, részt vesz a centrális magatartás, stressz, mozgás és kognitív funkciók szabályozásában, szerepet játszik a kardiovaszkuláris,

légző- és reprodukív rendszerben, valamint szabályozza a porc- és csontképződést, sebgyógyulást.² Az egyik legtöbbet kutatott és legígéretesebb hatása az erőteljes sejtvédő hatás.^{9,10} Ez elsősorban a PAC-1 receptoron keresztül valósul meg, antiapoptotikus, antiinflammatorikus és antioxidáns mechanizmusok stimulálásával. Ezt a védő hatást nagyon sok sejtben és állatmodellben kimutatták már. Többek között védi az endotél-, szívizom-, porc-, bélhám-, retina-, kisagyi és agykérgi sejteket különféle káros behatásokkal szemben. In vivo állatkísérletekben kimutatták már a védő hatásokat kolitisz, amiloidózis, Parkinson- és Alzheimer-kór, Huntington-chorea, ischaemiás kardiomiopátia, retina- és korneakárosodás modelljében.⁹ Nem meglepő, hogy diabéteszes szövődménybetegségek modelljeiben is felmerült a PACAP esetleges védő szerepe.¹¹ A jelen összefoglaló célja ezen eredmények rövid bemutatása, elsődlegesen a neuropátiára, nefropátiára és retinopátiára fókuszálva.

I A PACAP ÉS A HASNYÁLMIRIGY

A PACAP jelenléte a pankreász endokrin és exokrin részében régóta ismert. A szigetsejtek erősen expresszálják a PACAP-ot és receptorait, amit humán hasnyálmirigyben is kimutattak.^{12,13} Nemcsak az endokrin sejtek, hanem a szigetekhez futó paraszimpatikus rostok, az intra-pankreatikus ganglionok és az érzőrostok is tartalmaznak PACAP-ot. A PACAP, több más neuropeptiddel együtt, részt vesz az inzulin és a glükagonelválasztás szabályozásában glükózdependens módon.¹⁴ Nemcsak közvetlenül a hasnyálmirigyben hat, hanem befolyásolja a máj glükózkibocsátását, és részt vesz a centrális cukorháztartás-szabályozásban is a ventromediális hipotalamuszmagon keresztül.^{15,16,17,18} PACAP-ot overexpresszáló transzgén egerekben emelkedett inzulinszintet és meg-növekedett szigettömeget mértek, valamint mérsékelt volt a plazmaglükóz sztreptozotocin indukálta emelkedése.¹⁹ A PACAP-génkiütött egerekben pedig csökkent inzulinszintet mértek számos más megváltozott metabolikus paraméter mellett.^{20,21} Célzott PACAP-deléció a mediobazális hipotalamuszban elhízáshoz, hiperinzulinémiához és hiperglikémiához vezetett.²² A PACAP-nak számos más metabolizmust befolyásoló hatása van, mint

lipidmetabolizmusra kifejtett, táplálkozást és hőmérsékletet befolyásoló hatások.²³ Egy közelmúltban megjelent tanulmány kimutatta, hogy a PACAP javítja az inzulin-rezisztenciát, elhízott egerekben csökkenti a testsúlyt, a vércukorszintet és a táplálékfelvételt.²⁴ Bár felmerült, hogy a PACAP gén polimorfizmusa fokozhatja a diabétesz kialakulását, mivel a 18-as kromoszóma azon részén helyezkedik el, mely összefüggést mutat a 2-es típusú diabétesz és elhízás kialakulásával, ezt nem sikerült igazolni egy skandináv tanulmányban.²⁵ A PACAP sejtvédő hatásai a hasnyálmirigyszigetekben is kimutathatók. Fokozza a béta-sejtek proliferációját,²⁶ valamint védi a sejteket a glükóz, lipid és sztreptozotocin indukálta toxicitással szemben az apoptózis csökkentésével és az antioxidáns kapacitás növelésével.^{27,28,29}

A PACAP VÉDŐ HATÁSAI A DIABÉTESZES SZEMÉSZETI SZÖVŐDMÉNYEKBE

A PACAP állati és emberi szemben való előfordulása részletesen feltérképezett.^{30,31} Állatkísérletes modellek igazolták korábban a PACAP védő hatásait oxigénhiányban, glaukómában, nervus opticus lézióban, koraszülötti és toxikus retinopátiában, valamint UV-fény indukálta károsodásban.³² Ez a védő hatás endogén módon is jelen van, mivel PACAP-génkiütött egerekben fokozott ischaemiás károsodást és korai öregedést mutattak ki a retinában, továbbá érzékenyebben reagáltak a PACAP-génkiütött egerek koraszülött retinopátiában.^{33,34,35}

Retinális sejtekben több kutatócsoport is kimutatta a PACAP védő hatásait magas glükózkoncentrációval szemben. Teljes retinapreparátumban a PACAP csökkentette a programozott sejthalál végrehajtásában kulcsfontosságú kaszpáz-3, valamint a kóros érképződésben szerepet játszó növekedési faktor, a VEGF expresszióját.³⁶ A retina pigmentepítél-sejtrétege kiemelkedő szerepet játszik többek között a külső vér-retina gát kialakításában és a fotoreceptorok védelmében. Ezért nem meglepő, hogy számos retinabetegségben kimutatható a pigmentsejtek károsodása. Diabéteszes retinopátiában nemcsak a magas glükózszint, hanem az oxidatív és hiperoxmotikus stressz is súlyosbító tényezőként szerepel.³⁷ Számos kísérlet igazolja a PACAP védő hatásait

humán pigmentepítél-sejtekben ezen károsító faktorokkal szemben.^{32,38} PACAP-kezelés csökkenti a programozott sejthalált, a hipoxia indukálta faktor-1 expresszióját, a mitokondriális károsodást, a citoszeletális dezorganizációt, ugyanakkor növeli az antioxidáns molekulák kifejeződését ezekben a sejtekben.^{39,40} A pigmentsejtek közötti tight junction kapcsolatok épsége elengedhetetlen az ép barrierfunkció fenntartásában, mely diabéteszben károsodik, és ez súlyosbítja a retinopátiát. In vitro körülmények között a PACAP csökkenti a sejtkapcsoló struktúrák károsodását, ezzel jobban megőrizve a vérretina gát épségét. Stressz hatására károsodik a sejtkapcsoló molekulák expressziója, mint pl. a ZO-1- és az okkludinmolekula, ami PACAP-kezeléssel ellensúlyozható. A PACAP ugyancsak csökkenti a kóros érképződéshez vezető angiogénikus faktorok expresszióját (VEGF, angiogenin, endotelin-1).^{37,41} Kombinált hiperglikémiás és hipoxiás károsodásnak kitett sejteken is képes volt a PACAP csökkenteni az apoptózist, a neovaszkularizációért felelős VEGF és az apoptotikus p53 expresszióját.⁴⁰ Kombinált hiperglikémia- és gyulladásos expozíció esetén pedig a PACAP megakadályozta a retinális barrier súlyos károsodását a pigmentepítél-sejtekben.⁴²

Diabéteszben csökken a PACAP és receptorainak expressziója a retinában.⁴³ Sztreptozotocinnal előidézett 1-es típusú diabétesz patkánymodelljében több kutatócsoport is kimutatta a PACAP védő hatásait a szemben. Munkacsoportunk leírta, hogy intravitrealisan beadott PACAP-injekció csökkenti a ganglionsejtek pusztulását, a Müller-gliasejtek kóros aktivációját, megakadályozza a csap fotoreceptorok és a dopaminerg amakrinsejtek károsodását.⁴⁴ A retina szinaptikus kapcsolatai és a pigmentepítél-sejtek által képzett barrier megőrzöttebb a PACAP-pal kezelt állatokban.⁴⁵ Mivel a PACAP nem befolyásolta az állatok testsúlyát és vércukorszintjét, a védő hatásokért a degeneratív folyamatok kiváltásáért felelős útvonalakban kellett keresni a választ. Sikeresen igazolni, hogy a PACAP csökkenti az apoptózist indukáló p38 és kaszpáz-3, -8 és -12 aktivációját, viszont serkenti az apoptózist gátló p-Akt, p-ERK2, PKC, p53 és Bcl-2 védő molekulák expresszióját.^{43,46} Ennek köszönhetően az összes retinális sejtrétegben csökkent a sejtpusztulás.^{44,47} A PACAP antiapoptotikus hatásait különböző károsító tényezőkkel szemben már számos

sejtben igazolták, mint szívizomsejtek, hepatociták, PC12 sejtek, a vese tubulussejtjei és neuronális sejt-kultúrák,⁴⁸ így a retinopátiában megfigyelt hatások összhangban vannak más sejtekben leírtakkal. Később fény derült arra is, hogy a PACAP gátolja a diabéteszben megemelkedett hipoxia indukálta faktorok (HIF-1-alfa és HIF-2-alfa) expresszióját, mely molekulák részben felelősek a diabéteszben kialakuló kóros neovaszkularizációért. Ugyanakkor a PACAP növeli az angiogenezist gátló HIF-3-alfa expresszióját.⁴⁹ A PACAP növeli továbbá a védő hatású ADNP (activity-dependent neuroprotective peptide), de csökkenti a RAGE-mRNS kifejeződését.^{41,45} Egy legújabb tanulmányban igazoltuk a PACAP védő hatásait 2-es típusú diabéteszes retinopátiában is, amit kisebb dózisú sztrepotocinnal és 16 héten át tartó zsíros táp fogyasztásával modelleztünk patkányokban.⁵⁰ Ebben a kísérletben a PACAP-ot szemcsepp formájában adtuk, mivel időközben igazolódott, hogy a PACAP szemcsepp formájában is képes átjutni a szem rétegein és a retinán védő hatást kifejteni. A kísérletben a PACAP jelentősen javította a vizuális funkciót, amit elektroretinográfiával igazoltunk, valamint mérsékelte a retina rétegeinek pusztulását és a kóros erezettség kialakulását.⁵⁰ A PACAP humán szemben detektálható előfordulása nagymértékben hasonlít a rágsálókéhoz, ezért joggal feltételezhető, hogy az ott megfigyelt védő hatások emberben is érvényesülnek.³⁰

A diabétesz további gyakori szemészeti szövődménye a szaruhártya károsodása. A PACAP és receptorai előfordulnak a kornea különböző rétegeiben és a sztrómát és a hámos ellátó idegekben.^{51,52,53,54} A PACAP-kezelés elősegíti a szaruhártya sebei gyógyulását^{51,52,55} és csökkenti a szem szárazságát.⁵⁶ A diabéteszes korneában megfigyelt csökkent PACAP- és receptorexpresszió részben felelős lehet a lassabb sebgyógyulásért.⁵⁷ Sejt-kultúrákban a PACAP-kezelés csökkentette humán korneális endotélsejtek károsodását, transzaktivált más növekedési faktorokat és stimulálta a védő szignálokat.^{51,53} Magas glükózkonzentrációnak kitett szaruhártyasejteken a PACAP elősegítette a hámsejtek proliferációját és migrációját, számos védő faktor csökkent expresszióját ellensúlyozta, helyreállította a károsodott barrierfunkciókat és mérsékelte a magas glükóz okozta gyulladásos folyamatokat az NF-kappaB-n keresztül.^{58,59}

A PACAP VÉDŐ HATÁSAI DIABÉTESZES NEUROPÁTIÁBAN

A hiperglikémia következtében az idegekben csökken az oxigénellátás, ami endotél-diszfunkcióhoz és hiperpláziához, a Schwann-sejtek degenerációjához és funkcionális károsodásához, majd a mielinhüvely leépüléséhez vezet.^{60,61} A PACAP-ról a felfedezését követő években már korán kiderült, hogy erőteljes trofikus hatásokkal bír az idegekben, így szerepet játszik az idegrendszer fejlődésében és regenerációjában is. A számos vizsgálatnak köszönhetően a PACAP-ot ma már mint neurotrofikus faktort tartják számon.⁶² Általános megfigyelés, hogy az idegrendszer fejlődésében szerepet játszó faktorok, beleértve a PACAP-ot is, a fejlődés befejezésével csökkent expressziót mutatnak, ami újra indukálódik károsító tényezők hatására.^{63,64} A PACAP simulálja az axonnövekedést és az axonális növekedési kúp irányát is befolyásolja.^{65,66,67} A regenerációban a legfontosabb szerep a Schwann-sejteké, melyek nemcsak a mielinhüvelyt képezik, de számos növekedési faktort termelnek, melyek az idegi regenerációt elősegítik, többek között PACAP-ot is.⁶⁸ A PACAP ugyanakkor a Schwann-sejtek funkcióit több ponton befolyásolja: stimulálja a mielingén expresszióját, csökkenti a gyulladásos mediátorok felszabadulását, növeli a mielinfehérjék elválasztását (MBP, MAG, MPZ), stimulálja más növekedési faktorok felszabadulását (mint a kulcsfontosságú BDNF) és stimulálja a szöveti plazminogénaktivátor expresszióját, mely utóbbi a károsodás során keletkező szövettörmelék eltávolításában játszik szerepet az extracelluláris mátrix lebontásával.^{68,69,70} A Schwann-sejteken közvetlen sejtvédő hatásokat is kifejt a PACAP, amit szérummegvonás által kiváltott sejtpusztulásban mutattak ki.^{68,70,71,72} Perifériás idegkárosodás modelljében a PACAP-gén bizonyult az egyik kulcsgénnek, mely a regenerációban is szerepet játszik.⁷³ Nem meglepő, hogy a PACAP-gén csendesítése vagy a PACAP teljes hiánya génkiütött állatokban lassúbb axonális regenerációhoz vezetett, ami társult növekedett gyulladásos környezettel.^{73,74} Az endogén PACAP idegi regenerációban betöltött szerepére jó bizonyíték az a humán vizsgálat, melyben karpális alagút szindrómában szenvedő betegekben analizálták az érintett bőrterület transzkripció profilját. Azt találták, hogy a 31 azonosított, megváltozott

expressziót mutató gén közül a PACAP-gén (Adcyap1) volt az, ami a legerőteljesebb upregulációt mutatta a dekompressziós műtétet követően.⁷⁵ Egy másik humán tanulmányban a szérumban emelkedett PACAP-szintjét mutatták ki diabéteszes neuropátiában szenvedő betegekben, bár ezekből az eredményekből nem lehet olyan következtetést levonni, hogy az emelkedett PACAP-szint egy ok vagy ellenválasz az adott körülmények között.⁷⁶

Diabéteszes neuropátia patkánymodelljében munkacsoportunk igazolta, hogy a PACAP-terápiának védő hatása van.⁷⁷ Az állatok 8 héten keresztül kétnaponta részesültek intraperitoneális PACAP-kezelésben a diabétesz indukcióját követően. A nervus ischiadicus elektronmikroszkópos analízise igazolta, hogy a PACAP-kezelés csökkenti az axonális károsodást, amit a mérsékelt axonmielin szeparáció és mitokondriális hasadás, a mielinhüvely nélküli rostok atrófiájának csökkenése, valamint az endoneurális kapillárisok bazálmembránja megvastagodásának gátlása mutatott. Funkcionális tesztek is alátámasztották a morfológiai megfigyeléseket, valamint a fájdalomközpontokban, mint a periaqueductalis szürkeállomány és a gerincvelő hátsó szarva, csökkent krónikus aktivációt lehetett kimutatni.⁷⁷

A PACAP VÉDŐ HATÁSAI DIABÉTESZES NEFROPÁTIÁBAN

A PACAP-ról számos tanulmány kimutatta, hogy a vesében is védő hatásokkal rendelkezik. Többek között igazolták ezt veseischaemia, mielomás vesekárosodás, ciszplatin indukálta veseelégtelenség és a gentamicin indukálta vesekárosodás állatmodelljében is.^{78,79,80} Hasonlóan a fent említett kórállapotokhoz, PACAP-génkiütött egerek a veseelváltozásokkal szemben is érzékenyebbek, mint normál társaik. Így fokozott károsodást mutatunk ki veseischaemiában⁸¹ és a vesében masszív amiloid lerakódást figyeltünk meg a kor előrehaladtával teljes vagy akár részleges PACAP-hiány esetén is.^{21,82} A diabéteszes nefropátia in vitro modelljében a PACAP képes volt csökkenteni a podociták károsodását gyulladásos faktorokkal szemben.⁸³ In vivo diabéteszes nefropátia állatmodelljében is igazolódott a PACAP védő hatása. Intraperitoneális PACAP-kezelés mérsékelte a vese

morfológiai elváltozásait, mint a tubuláris károsodás, glomeruláris károsodás.⁸⁴ A molekuláris markerek közül a PACAP-kezelés csökkentette a gyulladásos citokinek felszabadulását (mint CINC-1, TIMP-1, LIX, MIG, s-ICAM), mérsékelte a proapoptotikus p38 és kaszpáz-3 expresszióját és a gyulladásos marker NF-kappaB szintjét, valamint ellensúlyozta a diabéteszben megfigyelt fokozott fibrotikus molekulák, mint a IV-es típusú kollagén és a TGF-béta expresszióját. Ugyanakkor az antiapoptotikus markerek, mint pl. az ERK1/2 és a pAkt és az antioxidáns glutation expressziója növekedett.⁸⁵ Elektronmikroszkópos vizsgálat igazolta a diabéteszes glomerulusok bazálmembránjának szegmentális megvastagodását és a podociták nyúlványainak károsodását diabéteszben, amit mérsékelte a PACAP-kezelés.⁸⁵ A PACAP-kezelés jótékony hatásait egy másik tanulmányban intravénás adással is igazolták ebben a modellben, ahol azt találták, hogy a PACAP-kezelt állatokban mérséklődött a glomeruláris károsodás, a tubuláris vakuolizáció, valamint a TNF-alfa- és a TGF-béta-aktiváció. Ebben a kísérletben az állatoknál a hiperglikémia és a súlycsökkenés is mérsékeltebb volt, valamint csökkent proteinuriát, poliuriát figyeltek meg.^{86,87}

A PACAP VÉDŐ HATÁSAI EGYÉB DIABÉTESZES SZÖVŐDMÉNYEKBE

A PACAP-nak további diabéteszes szövődményekben is kimutatták potenciális jótékony hatásait. A vaszkuláris diszfunkció fontos jellemzője a betegségnek, ami számos további szervi komplikációt okoz.^{88,89} Egy kísérletben kimutatták, hogy már 1 órás hiperglikémiás epizód is endotél-diszfunkcióhoz vezet, amit PACAP-adással enyhíteni lehet.⁸⁸ A PACAP képes volt visszaállítani az endotél-függő és -független relaxációt érpreparátumon. Ez a hatás összemérhető volt a pozitív kontrollként használt antioxidáns szuperoxid-dizmutázzal, annak ellenére, hogy a PACAP-nak nincs közvetlen gyökfogó hatása. A PACAP gátolta továbbá a kóros angiogenezist okozó faktorok kifejeződését.⁸⁸ A PACAP endotélsejteket védő hatását több kísérlet bizonyította már, többek között oxidatív stresszel és hiperglikémiával szemben is védő hatást mutatott a peptid.^{90,91} Magas glükózkoncentrációnak kitett

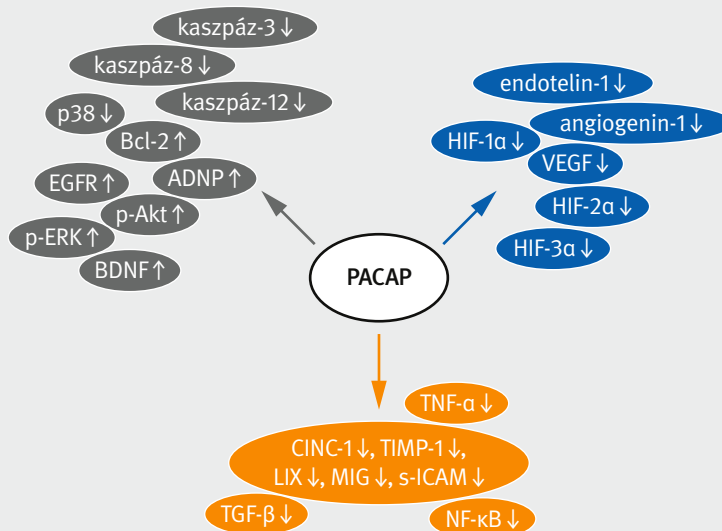
endotélsejtek kóros proliferációját képes volt megakadályozni a PACAP-kezelés.⁹¹ Hasonló eredményeket kaptak magas lipidexpozíciónak kitett endotélsejteken, ahol a PACAP megakadályozta a simaizomsejtek proliferációját, mérsékelte a simaizom- és endotélsejtek toxikus károsodását, antiateroszklerotikus anyagok kibocsátását segítette elő és csökkentette a lipid-peroxid szintjét.^{91,92} A PACAP ateroszklerotikus plakkok kialakulását mérséklő hatását mások is leírták: többek között a PAC-1-agonista maxadilánnal történő kezelés csökkentette a plakkok kialakulását és a lumenszűkületet apolipoprotein E deficiens egerekben, valamint a plakkokban csökkent gyulladásos és apoptotikus markereket mértek.⁹³ Ezt a hatást igazolja az is, hogy PACAP-génkiütött egerekben súlyosabb ateroszklerózist találtak.⁹⁴ További szövődményekben találtak összefüggést a PACAP-rendszer és a szervi elváltozások között, mint pl. leírták az endogén PACAP összefüggését a diabéteszben előforduló kognitív hanyatlással,⁹⁵ hólyagdiszfunkcióval,⁹⁶ valamint reproduktív és intesztinális elváltozásokkal.^{97,98,99}

A PACAP ÉS A DIABÉTESZKEZELÉS LEHETSÉGES KAPCSOLATA

Egy fontos további összefüggés a PACAP-rendszer és a diabétesz között a DPP-IV-gátlás. A PACAP-ot is ez az enzim bontja, az így keletkezett rövidebb fragmentek vagy hatástalanok, vagy antagonistá hatást fejtenek ki. Emiatt a PACAP féléletideje, hasonlóan sok más peptidéhez, viszonylag rövid, néhány percben mérhető.^{2,14,100,101} A DPP-IV-gátlóknak számos direkt és indirekt védő hatása van több degeneratív és gyulladásos patológias folyamatban.^{102,103,104} A DPP-IV-gátlás a PACAP szintjét is növeli, ami hosszabb távú védő hatást jelenthet. Bár ezt még kísérletesen nem bizonyították, de több tanulmányban is felvetették, hogy a DPP-IV-gátlók közvetett jótékony hatásához a magasabb PACAP-szint is hozzájárulhat.^{67,102,105,106} A metforminnal kapcsolatban mindössze egy közlemény számolt be lehetséges kapcsolódási pontról: magas zsírtartalmú táppal etetett egerekben neuroinflammációt találtak csökkent PACAP/VIP szintekkel, ami metforminkezeléssel helyreállítható volt, felvetve azt a lehetőséget, hogy ebben az esetben

1. táblázat. A PACAP fő hatásai diabéteszes szövődmények in vitro és in vivo modelljeiben

Diabétesz kísérletes modell	PACAP hatásai	Referencia
In vitro retinakultúra, magas glükózkoncentráció	- csökkenti az apoptózis-végrehajtó kaszpáz-3 szintjét - csökkenti a kóros angiogenezisért felelős VEGF expresszióját	36
In vitro humán retinális pigmentepítél-sejtkultúra, magas glükózkoncentráció	- növeli a védő ADNP fehérje szintjét - csökkenti a VEGF expresszióját - helyreállítja a külső retinabarrier épségét, mérsékli a hiperpermeabilitást - mérsékli a barrierfehérjék csökkenését - gátolja a koriokapilláris neovaszularizációt - csökkenti a hipoxia indukálta faktorok expresszióját - csökkenti az apoptotikus markerek szintjét	40, 41, 42
In vitro humán cornea-epítélsejtek, magas glükózkoncentráció	- növeli a sejtprolifерációt, migrációt - mérsékli a káros faktorok expresszióját - stimulálja az antiapoptotikus faktorok kifejeződését	59
In vitro nyúlcornea epítélsejtjei, magas glükózkoncentráció	- növeli a sejtek életképességét - fokozza a szaruhártyahámsejtek sebgyógyulását - növeli a védő hatású ERK, EGFR expresszióját - csökkenti a gyulladásos faktorok expresszióját - fenntartja a korneabarrier vastagságát	57
In vivo diabéteszes neuropátia, patkány	- csökkenti az idegrostok strukturális károsodását - mérsékli a hiperalgéziát - csökkenti a fájdalomközpontok krónikus aktivációját	82
In vivo diabéteszes retinopátia, 1-es típus, patkány	- mérsékli a retinarétegek degenerációját - csökkenti a fotoreceptorok, ganglion- és amakrinsejtek pusztulását - ellensúlyozza a Müller-gliasejtek aktivációját - csökkenti az apoptotikus sejtek számát - gátolja a proapoptotikus molekulák expresszióját - fokozza az antiapoptotikus faktorok szintjét - gátolja a pigmentsejtekben a barrierfunkciók károsodását - csökkenti a hipoxia indukálta faktorok expresszióját - mérsékli a kóros angiogenezisért felelős VEGF expresszióját - növeli a védő hatású ADNP kifejeződését	41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 115
In vivo diabéteszes retinopátia, 2-es típus, patkány	- javítja a vizuális funkciót - mérsékli a retina rétegeinek elvékonyodását - csökkenti a mikrovaszkuláris léziót - fokozza a pericitasejtek túlélését - csökkenti az acelluláris kapillárisok számát - ellensúlyozza a vaszkuláris károsodást	50
In vivo diabéteszes nefropátia, 1-es típus, patkány	- ellensúlyozza a vese strukturális károsodását, mint a tubuláris lézió, glomeruláris károsodás, a glomeruláris bazálmembrán vastagodása, podocitálézió - csökkenti a poliuria, proteinuria kialakulását - csökkenti a gyulladásos citokinexpressziót - gátolja az apoptotikus faktorok expresszióját - stimulálja az antiapoptotikus faktorokat - fokozza az antioxidáns glutation szintjét - mérsékli a fibrotikus faktorok expresszióját	84, 85, 86, 87



1. ábra. A PACAP hatásai a sejtűtlélést szabályozó jelátviteli útvonalak résztvevőire (szürke), a hipoxiát jelző, angiogenezist irányító faktorokra (kék) és a gyulladásos mediátorokra (narancs) diabéteszes szövődmények modelljeiben

is az emelkedett PACAP-szint hatása érvényesülhetett a gyulladás csökkentésében.¹⁰⁷

Összefoglalva, a jelen tanulmányunkban bemutattuk a PACAP védő hatásait diabéteszes szövődménybetegségeken, elsősorban retinopátiában, nefropátiában és neuropátiában (1. táblázat, 1. ábra). A PACAP számos jótékony hatása több kutatócsoportot is arra ösztökélt, hogy hosszabb életidejű rövidebb fragmenseket, analógokat fejlesszenek, melyek remélhetőleg potenciális terápiás lehetőséget nyújthatnak a jövőben a sejt- és

szövetkárosodások mérséklésére diabéteszes szövődménybetegségeken is.^{3,8,108,109,110,11,112,113,114}

TÁMOGATÁS

National Research, Development and Innovation Fund K135457; National Brain Research Program NAP3, HUN-REN TKI14016, TKP2021-EGA-32, Stipendium Hungaricum és China Scholarship Council.

IRODALOMJEGYZÉK

- 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(1): 567-574. doi:10.1016/0006-291X(89)91757-9
- Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 2009; 61(3): 283-357. doi:10.1124/pr.109.001370
- Lu J, Piper SJ, Zhao P, et al.: Targeting VIP and PACAP receptor signaling: New insights into designing drugs for the PACAP subfamily of receptors. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15): 8069. doi:10.3390/ijms23158069
- Liao C, de Molliens MP, Schneebeli ST, et al.: Targeting the PAC1 receptor for neurological and metabolic disorders. *Curr Top Med Chem* 2019; 19(16): 1399-1417. doi:10.2174/1568026619666190709092647
- Liao C, May V, Li J: PAC1 Receptors: shapeshifters in motion. *J Mol Neurosci* 2019; 68(3): 331-339. doi:10.1007/s12031-018-1132-0
- Rajbhandari AK, Barson JR, Gilmartin MR, et al.: The functional heterogeneity of PACAP: Stress, learning, and pathology. *Neurobiol Learn Mem* 2023; 203: 107792. doi:10.1016/j.nlm.2023.107792
- Langer I, Jeandriens J, Couvineau A, et al.: Signal transduction by VIP and PACAP receptors. *Biomedicines* 2022; 10(2): 406. doi:10.3390/biomedicines10020406

8. Tasma Z, Hay DL: Decoding PACAP signaling: Splice variants, pathways and designer drugs. *Cephalalgia* 2025; 45(8). doi:10.1177/03331024251363560
9. Reglodi D, Tamas A, Jungling A, et al.: Protective effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide against neurotoxic agents. *Neurotoxicology* 2018; 66: 185-194. doi:10.1016/j.neuro.2018.03.010
10. Reglodi 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(10): 962-972. doi:10.2174/138161211795589355
11. Marzagalli R, Scuderi S, Drago F, et al.: Emerging role of PACAP as a new potential therapeutic target in major diabetes complications. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 1-11. doi:10.1155/2015/160928
12. Ferencz S, Reglodi D, Kaszas B, et al.: PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma. *Oncol Lett* 2019; 18(6): 5725-5730. doi:10.3892/ol.2019.10971
13. Li W, Yu G, Liu Y, et al.: Intrapancratic ganglia and neural regulation of pancreatic endocrine secretion. *Front Neurosci* 2019; 13: 21. doi:10.3389/fnins.2019.00021
14. Green BD, Irwin N, Flatt PR: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP): Assessment of dipeptidyl peptidase IV degradation, insulin-releasing activity and antidiabetic potential. *Peptides* 2006; 27(6): 1349-1358. doi:10.1016/j.peptides.2005.11.010
15. Sekiguchi Y, Kasai K, Hasegawa K, et al.: Glycogenolytic activity of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in vivo and in vitro. *Life Sci* 1994; 55(15): 1219-1228. doi:10.1016/0024-3205(94)00661-X
16. Meng A, Ameroso D, Rios M: mGluR5 in astrocytes in the ventromedial hypothalamus regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide neurons and glucose homeostasis. *J Neurosci* 2023; 43(33): 5918-5935. doi:10.1523/JNEUROSCI.0193-23.2023
17. Khodai T, Nunn N, Worth AA, et al.: PACAP neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus are glucose inhibited and their selective activation induces hyperglycaemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 632. doi:10.3389/fendo.2018.00632
18. Yi CX, Sun N, Ackermans MT, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates glucose production via the hepatic sympathetic innervation in rats. *Diabetes* 2010; 59(7): 1591-1600. doi:10.2337/db09-1398
19. Yamamoto K, Hashimoto H, Tomimoto S, et al.: Overexpression of PACAP in transgenic mouse pancreatic β -cells enhances insulin secretion and ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 2003; 52(5): 1155-1162. doi:10.2337/diabetes.52.5.1155
20. Adams BA, Gray SL, Isaac ER, et al.: Feeding and metabolism in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Endocrinology* 2008; 149(4): 1571-1580. doi:10.1210/en.2007-0515
21. Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, et al.: Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice – a protective role of PACAP in age-related degenerative processes. *J Pathol* 2018; 245(4): 478-490. doi:10.1002/path.5100
22. Bozadjieva-Kramer N, Ross RA, Johnson DQ, et al.: The role of mediobasal hypothalamic PACAP in the control of body weight and metabolism. *Endocrinology* 2021; 162(4): bqab012. doi:10.1210/endo/bqab012
23. Splithoff P, Rasbach E, Neudert P, et al.: PAC1 deficiency attenuates progression of atherosclerosis in ApoE deficient mice under cholesterol-enriched diet. *Immunobiology* 2020; 225(3): 151930. doi:10.1016/j.imbio.2020.151930
24. Feng J, Chen W, Li S, et al.: PACAP ameliorates obesity-induced insulin resistance through FAIM/Rictor/AKT axis. *FEBS J* 2024; 291: 4096-4110. doi:10.1111/febs.17228
25. Gu HF: Genetic variation screening and association studies of the adenylate cyclase activating polypeptide 1 (ADCYAP1) gene in patients with type 2 diabetes. *Hum Mutat* 2002; 19(5): 572-573. doi:10.1002/humu.9034
26. Yamamoto J, Imai J, Izumi T, et al.: Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1930. doi:10.1038/s41467-017-01869-7
27. Nakata M, Shintani N, Hashimoto H, et al.: Intra-islet PACAP protects pancreatic β -cells against glucotoxicity and lipotoxicity. *J Mol Neurosci* 2010; 42(3): 404-410. doi:10.1007/s12031-010-9383-4
28. Oliva-Cárdenas A, Ávalos-Rodríguez A, Díaz-Rosas G, et al.: Conditioned medium from adipose mesenchymal stromal cells stimulated with pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) mitigates RINm5F pancreatic β -cell dysfunction. *Mol Biol Rep* 2025; 52: 689. doi:10.1007/s11033-025-10717-7
29. Sakuma Y, Ricordi C, Miki A, et al.: Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in islet transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(1): 343-345. doi:10.1016/j.transproceed.2008.10.064
30. Patko E, Szabo E, Toth D, et al.: Distribution of PACAP and PAC1 receptor in the human eye. *J Mol Neurosci* 2022; 72(11): 2176-2187. doi:10.1007/s12031-022-01985-0
31. Shioda S, Takenoya F, Wada N, et al.: Pleiotropic and retinoprotective functions of PACAP. *Anat Sci Int* 2016; 91(4): 313-324. doi:10.1007/s12565-016-0351-0
32. Atlasz T, Vaczy A, Werling D, et al.: Protective effects of PACAP in the retina. In: Reglodi D, Tamas A (eds.): Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP. Current topics in neurotoxicity. Vol 11. Springer, Cham, Switzerland, 2016. pp. 501-527. doi:10.1007/978-3-319-35135-3_30
33. Kovács-Valasek A, Szabadi K, Dénes V, et al.: Accelerated retinal aging in PACAP knock-out mice. *Neuroscience* 2017; 348: 1-10. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.02.003
34. Kvarik T, Reglodi D, Werling D, et al.: The protective effects of endogenous PACAP in oxygen-induced retinopathy. *J Mol Neurosci* 2021; 71(12): 2546-2557. doi:10.1007/s12031-021-01846-2
35. Szabadi K, Atlasz T, Kiss P, et al.: Mice deficient in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) are more susceptible to retinal ischemic injury in vivo. *Neurotox Res* 2012; 21(1): 41-48. doi:10.1007/s12640-011-9254-y
36. Amato R, Biagioni M, Cammalleri M, et al.: VEGF as a survival factor in ex vivo models of early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(7): 3066. doi:10.1167/iov.16-19285
37. Fabian E, Reglodi D, Horvath G, et al.: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide acts against neovascularization in retinal pigment epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1455(1): 160-172. doi:10.1111/nyas.14189
38. Mester L, Kovacs K, Racz B, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is protective against oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. *J Mol Neurosci* 2011; 43(1): 35-43. doi:10.1007/s12031-010-9427-9
39. Fábrián E, Horváth G, Oppér B, et al.: PACAP is protective against cellular stress in retinal pigment epithelial cells. *Int J Pept Res Ther* 2021; 27(2): 1221-1228. doi:10.1007/s10989-021-10162-7
40. Maugeri G, D'Amico AG, Saccone S, et al.: PACAP and VIP inhibit HIF-1 α -mediated VEGF expression in a model of diabetic macular edema. *J Cell Physiol* 2017; 232(5): 1209-1215. doi:10.1002/jcp.25616

41. D'Amico AG, Maugeri G, Magri B, et al.: PACAP-ADNP axis prevents outer retinal barrier breakdown and choroidal neovascularization by interfering with VEGF secreted from retinal pigmented epithelium cells. *Peptides* 2023; 168: 171065. doi:10.1016/j.peptides.2023.171065
42. Maugeri G, D'Amico AG, Gagliano C, et al.: VIP family members prevent outer blood retinal barrier damage in a model of diabetic macular edema. *J Cell Physiol* 2017; 232(5): 1079-1085. doi:10.1002/jcp.25510
43. Giunta S, Castorina A, Bucolo C, et al.: Early changes in pituitary adenylate cyclase-activating peptide, vasoactive intestinal peptide and related receptors expression in retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Peptides* 2012; 37(1): 32-39. doi:10.1016/j.peptides.2012.06.004
44. Szabadfi K, Atlasz T, Kiss P, et al.: Protective effects of the neuropeptide PACAP in diabetic retinopathy. *Cell Tissue Res* 2012; 348(1): 37-46. doi:10.1007/s00441-012-1349-0
45. Szabadfi K, Reglodi D, Szabo A, et al.: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, a potential therapeutic agent for diabetic retinopathy in rats: focus on the vertical information processing pathway. *Neurotox Res* 2016; 29(3): 432-446. doi:10.1007/s12640-015-9593-1
46. Szabadfi K, Szabo A, Kiss P, et al.: PACAP promotes neuron survival in early experimental diabetic retinopathy. *Neurochem Int* 2014; 64: 84-91. doi:10.1016/j.neuint.2013.11.005
47. Pöstényi E, Szabadfi K, Sétáló G, et al.: A promising combination: pacap and parp inhibitor have therapeutic potential in models of diabetic and hypertensive retinopathies. *Cells* 2021; 10(12): 3470. doi:10.3390/cells10123470
48. Horvath G, Reglodi D, Fabian E, et al.: Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on cell death. *Int J Mol Sci* 2022; 23(9): 4953. doi:10.3390/ijms23094953
49. D'Amico AG, Maugeri G, Reitano R, et al.: PACAP modulates expression of hypoxia-inducible factors in streptozotocin-induced diabetic rat retina. *J Mol Neurosci* 2015; 57(4): 501-509. doi:10.1007/s12031-015-0621-7
50. Li L, Patko E, Szabo E, et al.: The protective effect of topical PACAP38 in retinal morphology and function of type 2 diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2025; 26(8): 3753. doi:10.3390/ijms26083753
51. Maugeri G, D'Amico AG, Castrogiovanni P, et al.: PACAP through EGFR transactivation preserves human corneal endothelial integrity. *J Cell Biochem* 2019; 120(6): 10097-10105. doi:10.1002/jcb.28293
52. Maugeri G, D'Amico AG, Amenta A, et al.: Protective effect of PACAP against ultraviolet B radiation-induced human corneal endothelial cell injury. *Neuropeptides* 2020; 79: 101978. doi:10.1016/j.npep.2019.101978
53. Maugeri G, Longo A, D'Amico AG, et al.: Trophic effect of PACAP on human corneal endothelium. *Peptides* 2018; 99: 20-26. doi:10.1016/j.peptides.2017.11.003
54. Wang ZY, Alm P, Håkanson R: Distribution and effects of pituitary adenylate cyclase-activating peptide in the rabbit eye. *Neuroscience* 1995; 69(1): 297-308. doi:10.1016/0306-4522(95)00258-K
55. Wang Z, Shan W, Li H, et al.: The PACAP-derived peptide MPAPO facilitates corneal wound healing by promoting corneal epithelial cell proliferation and trigeminal ganglion cell axon regeneration. *Int J Biol Sci* 2019; 15(12): 2676-2691. doi:10.7150/ijbs.35630
56. Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, et al.: PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 12034. doi:10.1038/ncomms12034
57. Maugeri G, D'Amico AG, Magri B, et al.: Protective effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in diabetic keratopathy. *Peptides* 2023; 170: 171107. doi:10.1016/j.peptides.2023.171107
58. Maugeri G, D'Amico AG, Palmeri N, et al.: Protective effects of PACAP against high glucose-induced inflammation on air-liquid interface corneal epithelium barrier. *Peptides* 2025; 192: 171432. doi:10.1016/j.peptides.2025.171432
59. Bao Y, Li B: Protective effects of pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) on high glucose-induced damage in human corneal epithelial cell. *BMC Ophthalmol* 2025; 25: 462. doi:10.1186/s12886-025-04309-z
60. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, et al.: Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3554. doi:10.3390/ijms24043554
61. Zhu J, Hu Z, Luo Y, et al.: Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1265372. doi:10.3389/fendo.2023.1265372
62. Waschek JA: Multiple actions of pituitary adenylate cyclase activating peptide in nervous system development and regeneration. *Dev Neurosci* 2002; 24(1): 14-23. doi:10.1159/000064942
63. Somogyvari-Vigh A, Reglodi D: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: a potential neuroprotective peptide. *Curr Pharm Des* 2004; 10(23): 2861-2889. doi:10.2174/1381612043383548
64. Tomczak J, Kapsa A, Boczek T: Adenylyl cyclases as therapeutic targets in neuroregeneration. *Int J Mol Sci* 2025; 26(13): 6081. doi:10.3390/ijms26136081
65. Nakajima E, Walkup RD, Fujii A, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide induces neurite outgrowth in cultured monkey trigeminal ganglion cells: involvement of receptor PAC1. *Mol Vis* 2013; 19: 174-183.
66. Guirland C, Buck KB, Gibney JA, et al.: Direct cAMP signaling through g-protein-coupled receptors mediates growth cone attraction induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *J Neurosci* 2003; 23(6): 2274-2283. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-06-02274.2003
67. Yamaguchi M, Noda-Asano S, Inoue R, et al.: Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, a DPP-4 substrate, extend neurite outgrowth of mouse dorsal root ganglia neurons: a promising approach in diabetic polyneuropathy treatment. *Int J Mol Sci* 2024; 25(16): 8881. doi:10.3390/ijms25168881
68. Maugeri G, D'Amico AG, Musumeci G, et al.: Effects of PACAP on Schwann cells: focus on nerve injury. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 8233. doi:10.3390/ijms21218233
69. Woodley PK, Min Q, Li Y, et al.: Distinct VIP and PACAP Functions in the distal nerve stump during peripheral nerve regeneration. *Front Neurosci* 2019; 13: 1326. doi:10.3389/fnins.2019.01326
70. Castorina A: Multiple actions of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in Schwann cell biology. In: Reglodi D, Tamas A (eds.): *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide - PACAP. Current topics in neurotoxicity*. Vol 11. Springer Cham, 2016. pp. 459-479. doi:10.1007/978-3-319-35135-3_28
71. Castorina A, Tiralongo A, Giunta S, et al.: PACAP and VIP prevent apoptosis in schwannoma cells. *Brain Res* 2008; 1241: 29-35. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.035
72. Castorina A, Scuderi S, D'Amico AG, et al.: PACAP and VIP increase the expression of myelin-related proteins in rat schwannoma cells: Involvement of PAC1/VPAC2 receptor-mediated activation of PI3K/Akt signaling pathways. *Exp Cell Res* 2014; 322(1): 108-121. doi:10.1016/j.yexcr.2013.11.003
73. Chen Q, Zhang XY, Wang YP, et al.: Unveiling adcyap1 as a protective factor linking pain and nerve regeneration through single-cell RNA sequencing of rat dorsal root ganglion neurons. *BMC Biol* 2023; 21(1): 235. doi:10.1186/s12915-023-01742-8

74. Armstrong BD, Abad C, Chhith S, et al.: Impaired nerve regeneration and enhanced neuroinflammatory response in mice lacking pituitary adenylyl cyclase activating peptide. *Neuroscience* 2008; 151(1): 63-73. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.09.084
75. Baskozos G, Sandy-Hindmarch O, Clark AJ, et al.: Molecular and cellular correlates of human nerve regeneration: ADCYAP1/PACAP enhance nerve outgrowth. *Brain* 2020; 143(7): 2009-2026. doi:10.1093/brain/awaa163
76. Yevgi R, Laloğlu E, Bilge N: High plasma calcitonin gene-related peptide and serum pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide levels in patients with neuropathic pain. *Revue Neurologique* 2023; 179(4): 289-296. doi:10.1016/j.neurol.2022.10.005
77. Kiss P, Banki E, Gaszner B, et al.: Protective effects of PACAP in a rat model of diabetic neuropathy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 10691. doi:10.3390/ijms221910691
78. Reglodi D, Kiss P, Horvath G, et al.: Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the urinary system, with special emphasis on its protective effects in the kidney. *Neuropeptides* 2012; 46(2): 61-70. doi:10.1016/j.npep.2011.05.001
79. Khan MA, Batuman V: Renoprotective effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 38 (PACAP38). In: Reglodi D, Tamas A (eds.): *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide - PACAP. Current topics in neurotoxicity*. Vol 11. Springer Cham, 2016. pp. 289-312. doi:10.1007/978-3-319-35135-3_18
80. László E, Kiss P, Horváth G, et al.: The effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in renal ischemia/reperfusion. A review. *Acta Biol Hung* 2014; 65(4): 369-378. doi:10.1556/ABiol.65.2014.4.1
81. Szakaly P, Laszlo E, Kovacs K, et al.: Mice deficient in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) show increased susceptibility to in vivo renal ischemia/reperfusion injury. *Neuropeptides* 2011; 45(2): 113-121. doi:10.1016/j.npep.2010.12.003
82. Sparks J, Jungling A, Kiss G, et al.: Presence of systemic amyloidosis in mice with partial deficiency in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in aging. *Appl Sci (Basel)* 2021; 11(16): 7373. doi:10.3390/appl1167373
83. Sakamoto K, Kuno K, Takemoto M, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide protects glomerular podocytes from inflammatory injuries. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 1-10. doi:10.1155/2015/727152
84. Banki E, Degrell P, Kiss P, et al.: Effect of PACAP treatment on kidney morphology and cytokine expression in rat diabetic nephropathy. *Peptides* 2013; 42: 125-130. doi:10.1016/j.peptides.2013.02.002
85. Banki E, Kovacs K, Nagy D, et al.: Molecular mechanisms underlying the nephroprotective effects of PACAP in diabetes. *J Mol Neurosci* 2014; 54(3): 300-309. doi:10.1007/s12031-014-0249-z
86. Arimura A, Li M, Batuman V: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma and other diseases by PACAP-38. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1070(1): 1-4. doi:10.1196/annals.1317.093
87. Li M, Maderdrut JL, Lertora JLL, et al.: Renoprotection by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in multiple myeloma and other kidney diseases. *Regul Pept* 2008; 145(1-3): 24-32. doi:10.1016/j.regpep.2007.09.012
88. Solymar M, Ivic I, Balasko M, et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide ameliorates vascular dysfunction induced by hyperglycaemia. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(4): 277-285. doi:10.1177/1479164118757922
89. Pulipaka S, Singuru G, Sahoo S, et al.: Therapeutic efficacies of mitochondria-targeted esculetin and metformin in the improvement of age-associated atherosclerosis via regulating AMPK activation. *Geroscience* 2023; 46(2): 2391-2408. doi:10.1007/s11357-023-01015-w
90. Rác B, Gasz B, Borsiczky B, et al.: Protective effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in endothelial cells against oxidative stress-induced apoptosis. *Gen Comp Endocrinol* 2007; 153(1-3): 115-123. doi:10.1016/j.ygcen.2006.12.006
91. Castorina A, Giunta S, Mazzone V, et al.: Effects of PACAP and VIP on hyperglycemia-induced proliferation in murine microvascular endothelial cells. *Peptides* 2010; 31(12): 2276-2283. doi:10.1016/j.peptides.2010.08.013
92. Chang Q: [Experimental study of the effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its mechanism on the vascular cell components--the possible relationship between PACAP and atherosclerosis]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 1997; 28(2): 132-135. Kínai.
93. Mey L, Bonaterra GA, Hoffmann J, et al.: PAC1 agonist maxadilan reduces atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic ApoE-deficient mice. *Int J Mol Sci* 2024; 25(24): 13245. doi:10.3390/ijms252413245
94. Rasbach E, Splitthoff P, Bonaterra GA, et al.: PACAP deficiency aggravates atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Immunobiology* 2019; 224(1): 124-132. doi:10.1016/j.imbio.2018.09.008
95. Tian S, Wu T, Zhang Z, et al.: Activation of central angiotensin-(1-7)/Mas receptor alleviates synaptic damage in diabetes-associated cognitive impairment via modulating AKT/FOXO1/PACAP axis. *Int J Biol Sci* 2025; 21(6): 2824-2842. doi:10.7150/ijbs.99617
96. Han X, Chen Y, Ha L, et al.: Effects of electroacupuncture on bladder dysfunction and the expression of PACAP38 in a diabetic rat model. *Front Physiol* 2023; 13: 1008269. doi:10.3389/fphys.2022.1008269
97. Shpakov AO, Derkach KV, Bondareva VM: Changes in hormone sensitivity of the adenylate cyclase signaling system in the testicular tissue of rats with neonatal streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med* 2009; 148(3): 394-398. doi:10.1007/s10517-010-0721-x
98. Shpakov AO, Bondareva VM, Chistiakova OV: [Functional state of adenylyl cyclase signaling system in reproductive tissues of rats with experimental type 1 diabetes]. *Tsitologiya* 2010; 52(2): 177-183. Orosz.
99. Palus K, Bulc M, Calka J, et al.: Diabetes affects the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)-like immunoreactive enteric neurons in the porcine digestive tract. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5727. doi:10.3390/ijms22115727
100. Zhu L, Tamvakopoulos C, Xie D, et al.: The role of dipeptidyl peptidase iv in the cleavage of glucagon family peptides. *J Biol Chem* 2003; 278(25): 22418-22423. doi:10.1074/jbc.M212355200
101. Lambeir AM, Durinx C, Proost P, et al.: Kinetic study of the processing by dipeptidyl-peptidase IV/CD26 of neuropeptides involved in pancreatic insulin secretion. *FEBS Lett* 2001; 507(3): 327-330. doi:10.1016/S0014-5793(01)02982-9
102. Castorina A, Al-Badri G, Leggio GM, et al.: Tackling dipeptidyl peptidase IV in neurological disorders. *Neural Regen Res* 2018; 13(1): 26. doi:10.4103/1673-5374.224365
103. Bernstein HG, Keilhoff G, Dobrowolny H, et al.: The many facets of CD26/dipeptidyl peptidase 4 and its inhibitors in disorders of the CNS - a critical overview. *Rev Neurosci* 2023; 34(1): 1-24. doi:10.1515/revneuro-2022-0026
104. Nassar NN, Al-Shorbagy MY, Arab HH, et al.: Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. *Neuropharmacology* 2015; 89: 308-317. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.10.007
105. Omar B, Ahren B: Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes* 2014; 63(7): 2196-2202. doi:10.2337/db14-0052

106. Cheng Q, Cheng J, Cordato D, et al.: Can dipeptidyl peptidase-4 inhibitors treat cognitive disorders? *Pharmacol Ther* 2020; 212: 107559. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107559
107. Mandwie M, Karunia J, Niaz A, et al.: Metformin treatment attenuates brain inflammation and rescues PACAP/VIP neuropeptide alterations in mice fed a high-fat diet. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13660. doi:10.3390/ijms222413660
108. Cherait A, Xifró X, Reglődi D, et al.: More than three decades after discovery of the neuroprotective effect of PACAP, what is still preventing its clinical use? *J Mol Neurosci* 2025; 75(3): 80. doi:10.1007/s12031-025-02366-z
109. Poujol de Molliens M, Létourneau M, Devost D, et al.: New insights about the peculiar role of the 28–38 C-terminal segment and some selected residues in PACAP for signaling and neuroprotection. *Biochem Pharmacol* 2018; 154: 193–202. doi:10.1016/j.bcp.2018.04.024
110. Hökfelt T, Bartfai T, Bloom F: Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 463–472. doi:10.1016/S1474-4422(03)00482-4
111. Meier JJ, Nauck MA: Incretin-based therapies: where will we be 50 years from now? *Diabetologia* 2015; 58(8): 1745–1750. doi:10.1007/s00125-015-3608-6
112. Langoth N, Kalbe J, Bernkopschnurch A: Development of a mucoadhesive and permeation enhancing buccal delivery system for PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide). *Int J Pharm* 2005; 296(1-2): 103–111. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.03.007
113. Reglődi D, Atlasz T, Jungling A, et al.: Alternative Routes of Administration of the Neuroprotective Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide. *Curr Pharm Des* 2019; 24(33): 3892–3904. doi:10.2174/1381612824666181112110934
114. Sanlioglu AD, Karacay B, Balci MK, et al.: Therapeutic potential of VIP vs PACAP in diabetes. *J Mol Endocrinol* 2012; 49(3): R157–R167. doi:10.1530/JME-12-0156
115. D'Amico AG, Maugeri G, Rasà DM, et al.: Modulation of IL-1 β and VEGF expression in rat diabetic retinopathy after PACAP administration. *Peptides* 2017; 97: 64–69. doi:10.1016/j.peptides.2017.09.014