



## GENÉTICA EM CEFALEIA

### Genetics in Headache

#### Abordagens genéticas em Dor de cabeça

A migrânea é a cefaleia primária mais estudada em genética, sendo provavelmente causada por uma combinação de fatores ambientais e genéticos. Estudos epidemiológicos em famílias e irmãos gêmeos indicam que o componente genético é mais importante em migrânea com aura que em migrânea sem aura. Embora existam alguns fatores genéticos em outros tipos de cefaleias, como cefaleia em salvas e cefaleia tensional, estes achados são menos importantes do que na migrânea.

Para identificar fatores que interferem na suscetibilidade à migrânea são utilizadas algumas estratégias. Pode ser realizada uma análise clássica de "linkage", a qual identifica segmentos de cromossomas comuns em indivíduos afetados numa mesma família. Esta abordagem é ideal e útil para os tipos monogênicos de migrânea. Uma segunda estratégia envolve estudo de genes associados. Estes testes avaliam diferenças significativas entre casos e controles, analisando-se genes alelos potencialmente envolvidos na doença. Nos últimos dois anos houve grande desenvolvimento na área genética, permitindo uma análise custo-efetiva de milhares de variantes de DNA, estudos chamados GWAS (genome wide association studies). GWAS não conseguiu elucidar completamente a genética da migrânea porque os genes variantes mais comuns podem explicar apenas em parte a variação genética nesta doença. Para identificar variantes de genes mais raros investigação genética adicional, muito cara até este momento, está agora começando a ser realizada, sequenciando éxons e toda a sequência genômica. Acompanhamento funcional das descobertas genéticas, em modelos animais celulares e transgênicos, poderá elucidar melhor as causas da migrânea.

#### Achados em migrânea monogênica:

A maioria dos achados genéticos em migrânea vem de estudos em famílias com migrânea hemiplégica familiar, um subtipo de migrânea com aura. Em 1996, o primeiro gene relacionado a esta doença foi identificado na subunidade de canal de cálcio voltagem-dependente  $Ca_v$  2.1. Outras unidades como  $Na_v$  1.1 em canais de sódio voltagem dependentes e em subunidades de sódio e potássio ATPases foram identificados posteriormente. Estas mutações podem também se relacionar a alguns fenótipos de epilepsia, ataxias cerebelares e AVCs, todas com ativação glutamatérgica. No caso da migrânea, esta alteração glutamatérgica poderia explicar a Depressão Alastrante de Leão, origem da migrânea com aura. Canais de cálcio com alterações  $Ca_v$  2.1 de ratos transgênicos que carregam a mutação para migrânea hemiplégica familiar, apresentam maior propensão à Depressão Alastrante de Leão e aumento de glutamato em neurônios corticais. Modelos celulares que apresentam função de canais sódio-potássio reduzida e atividade de neurônio inibitório  $Na_v$  1.1 diminuída, simulam uma excitabilidade de neurônios excitatórios, similar a da mutação da migrânea hemiplégica familiar.

#### Achados na migrânea complexa

Muitos estudos de associação de genes foram realizados, por exemplo, testando genes que codificam componentes de vias dopaminérgicas e serotoninérgicas. A maioria das associações não pode ser replicadas. Os melhores resultados vieram do gene da 5,10 metilenetetrahidrofolato redutase (MTHFR) que codifica uma enzima relacionada ao metabolismo da homocisteína e folato. A maioria dos estudos encontrou associações entre o alelo T da MTHFR C677T com migrânea (com aura). O primeiro GWAS, avaliando

milhares de pacientes com migrânea com aura, encontrou um locus no cromossoma 8 que gera suscetibilidade à migrânea (afeta níveis de glutamato). Em seguida, foram encontrados mais três loci: PRDM6, LPR1 e TRPM8. Estudos adicionais estão em andamento. Quando os estudos são programados para detectar apenas variantes gênicas comuns (> 5%), as variantes raras não são detectadas e estas podem ter importância. Para isto, foi desenvolvida tecnologia chamada “Next-generation sequencing” (NGS), usada em desordens monogênicas raras. Em migrânea, ainda não houveram achados.

### **Outras cefaleias**

Cefaleia em salvas, considerada doença esporádica, nos anos 90 foi reconhecida com ocorrência familiar. Há um risco 14 vezes maior para parentes de 1o. grau (de uma pessoa com cefaleia em salvas) desenvolver esta doença. O risco é 2 vezes maior para parentes de 2o. grau. Uma associação foi descrita entre polimorfismo para gene do receptor 2 da hipocretina (HCRTR2) e cefaleia em salvas.

### **Conclusão**

O estudo genético das cefaleias primárias tem ajudado na compreensão das bases moleculares destas doenças. A maioria das descobertas vieram a partir dos estudos com migrânea hemiplérgica familiar (mutações em canais de sódio e cálcio). Estudos funcionais destas mutações em modelos animais transgênicos apontam um aumento de vias excitatórias glutamatérgicas. Imagina-se que mecanismo parecido possa ocorrer na migrânea sem aura (gene MTDH regula o transportador de glutamato EAAT2 resultando em hiperexcitação, nos migranosos). Associações com TRPM8, LRP1 e PRDM6 parecem influenciar migrânea e também dor neuropática. Espera-se encontrar novos achados para outras cefaleias primárias. Técnicas de “next-generation sequencing” (NGS) são promissoras neste sentido. O verdadeiro desafio será combinar pesquisa genética e neurobiologia para melhor esclarecer variantes de genes causadores de cefaleias e estabelecer novos tratamentos.

### **Referências**

- [1] Anttila V, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010;42:869–73.
- [2] Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43:695–8.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1–160.
- [4] van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2007;20:299–305.
- [5] van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, van de Ven RC, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004;41:701–10.

Tradução: Dr. José Geraldo Speciali / Dra. Fabíola Dach / Dr. Roberto Setlin / Dra. Karen Ferreira.