

# Genética de la migraña

## *Genetics of migraine*

Agustín Oterino Durán, Julio Pascual

### RESUMEN

Es evidente que la migraña se presenta con mayor frecuencia en algunos grupos familiares. Su transmisión genética no sigue un comportamiento acorde con las leyes de la herencia mendeliana; en ella intervienen múltiples factores, que son modulados por el medio ambiente.

Se han hecho grandes avances en la identificación de los genes involucrados en la migraña, especialmente los que codifican a los receptores de serotonina, los canales iónicos y las citocinas, y en la determinación de sus variantes alélicas.

En esta reseña se describen los estudios de rastreo genómico y sus resultados y se analizan las mutaciones genéticas y los cambios moleculares responsables de entidades como la migraña hemipléjica familiar, la migraña no hemipléjica, las mitocondriopatías y el CADASIL.

**PALABRAS CLAVES:** migraña, gen, mutaciones, cromosoma, locus.

(Agustín Oterino Durán, Julio Pascual. Genética de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S34-S43).

### SUMMARY

It is clear that migraine occurs more frequently in some family groups. Its genetic transmission does not follow a behavior consistent with the mendelian laws of inheritance, it involves multiple factors, which are modulated by the environment.

There has been many advances in the identification of the genes involved in migraine, specially those that encode the serotonin receptors, the ion channels and the cytokines, as well as in the determination of their allelic variants.

This review describes the studies of genomic tracking and their results and analyzes the genetic mutations and molecular changes responsible for disorders such as familial hemiplegic migraine, non hemiplegic migraine, mitochondriopathies and the CADASIL syndrome.

**KEY WORDS:** migraine, gen, mutations, chromosomes, locus.

(Agustín Oterino Durán, Julio Pascual. Genetics of migraine. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S34-S43).

---

---

## INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno que se transmite de padres a hijos en forma multifactorial, con una importante base genética modulada por factores ambientales. Tendrá migraña quien pueda, y no quien quiera. Nuestro cerebro es excitable, tan sólo requiere un estímulo adecuado. Así, tomando la epilepsia como ejemplo, es bien sabido que los sujetos no epilépticos pueden sufrir una crisis

convulsiva si reciben un estímulo suficientemente intenso o lesivo (por ejemplo, la aplicación de *electroshock*), y que el umbral preciso para provocar la convulsión varía entre los individuos. En este sentido la migraña es muy similar a la epilepsia, y a otras enfermedades de presentación paroxística como las parálisis periódicas y algunas ataxias que además tienen en común ciertos aspectos epidemiológicos, tales como la especial

---

---

Recibido: 09/07/08. Revisado: 11/07/08. Aceptado: 23/07/08.

Agustín Oterino Durán, Julio Pascual. Servicios de Neurología, Hospitales Universitarios de Salamanca y Santander, España

Correspondencia: juliopascual@telefonica.net

---

---

---

predisposición de las mujeres en edad fértil, el ser desencadenadas por factores ambientales específicos, su agrupación familiar evidente y el ser causadas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos, y que conforman el concepto de ‘canalopatías’.

## HEREDABILIDAD DE LA MIGRAÑA

Desde el siglo XVII se sabe que la migraña es una cefalea primaria que a menudo discurre en familias. No existe ningún marcador fiable de la enfermedad. Hemos de fundamentar nuestro diagnóstico en los criterios clínicos establecidos en 1988 y revisados recientemente. ¿De qué evidencias disponemos para afirmar que la migraña se hereda? El riesgo de recurrencia en familias (riesgo familiar/riesgo en la población general) es elevado. Sin embargo, el análisis de la concordancia en gemelos ha sido la herramienta más fiable para determinar la heredabilidad de la migraña. Este método compara el grado de concordancia observada en gemelos monozigotos (comparten el mismo ambiente y tienen la misma carga genética) y dizigotos (en el mismo ambiente comparten la mitad del genoma). El estudio más reciente y amplio llevado a cabo por el grupo danés incluyó 1013 gemelos monozigotos y 1667 pares de gemelos dizigotos. La razón de concordancia por pares fue significativamente más alta entre los gemelos monozigotos que entre los dizigotos para la migraña sin aura (MSA) (28 vs. 12 por ciento) y para la migraña con aura (MCA) (34 vs. 12 por ciento). La carga hereditaria o ‘heredabilidad’ se ha estimado de este modo en un 40-60 por ciento, y es mayor para la MCA. Es un hecho bien conocido el sesgo producido por el propósito en la identificación de las cefaleas que sufren sus familiares: no sólo el reconocimiento es bajo, sino que malinterpreta el tipo de cefalea de sus congéneres. La proporción de casos familiares es de 34-90 por ciento. En términos de riesgo relativo, para los familiares de primer grado del propósito con migraña sin aura es 1,86 (IC al 95 por ciento 1,56-2,16) veces más elevado que para la población general, y para los familiares de primer grado de propósitos con MCA es aún mayor (3,79; IC al 95 por ciento 3,41-4,38).

Una vez establecido el carácter genético de la migraña, ¿Cómo se hereda? El modo de transmisión de la migraña no se ajusta a ningún modo de herencia mendeliana. Los estudios segregacionales demuestran que los subtipos de migraña MCA y MSA tienen una herencia multifactorial no mendeliana y que existe una fuerte influencia medioambiental. La mayor prevalencia que se observa en las mujeres y el riesgo aumentado en la descendencia de los varones aboga por un factor ligado al sexo; aunque ninguno de los estudios poblacionales lo excluye rotundamente.

## GENÉTICA MOLECULAR DE LA MIGRAÑA

### ESTRATEGIAS DE RASTREO E IDENTIFICACIÓN DE GENES RESPONSABLES DE MIGRAÑA

Los primeros esfuerzos de identificación de los genes de migraña se han dirigido hacia los genes que codifican las moléculas implicadas en la fisiopatología de la migraña como los receptores de serotonina, los canales iónicos y las citocinas, identificando variantes alélicas con mayor o menor repercusión funcional. A falta de resultados positivos con estos loci, los investigadores han desarrollado técnicas de rastreo genético que comprenden todo el genoma, mediante el empleo de aproximadamente 300 marcadores que se distancian en el genoma unos de otros unos 5-10 cM. Una vez localizados los puntos “calientes”, se procede a identificar los genes próximos (candidatos posicionales) y al análisis mutacional de aquellos que posiblemente participan en los mecanismos de la migraña, cuando éstos son conocidos, o a la identificación de los mismos si no lo son.

### VARIANTES DE MIGRAÑA CON GENES IDENTIFICADOS: MIGRAÑA HEMIPLÉJICA FAMILIAR (FHM)

#### FHM1

El descubrimiento del gen CACNA1A como responsable de la migraña hemipléjica familiar, un raro trastorno de herencia autosómica dominante con elevada penetrancia, ha sido un revulsivo

---

para la investigación de la migraña en sus dos variantes más frecuentes, la MCA y la MSA. El fácil reconocimiento del fenotipo de MHF (hemiplejía por lo menos en dos miembros de la familia, con o sin ataxia, confusión, coma) y la elevada penetrancia de este gen (90 por ciento), permitieron la identificación y clonación del gen CACNA1A situado en 19p13.1, y la posterior localización por ligamiento genético de dos *loci* cromosómicos de MHF en el cromosoma 1, uno de ellos localizado en el 1q31 por el grupo de Pittsburgh; el otro, situado en 1q21-q23, fue ligado a tres familias francesas. El *locus* 1q31 podría corresponder en realidad a 1q21-q23, según la autora del trabajo. El gen CACNA1A codifica la subunidad  $\alpha$ 1A del canal de calcio neuronal tipo P/Q controlado por voltaje, y se ha asociado a los fenotipos FHM1 (MIM = 141500), SCA6 (MIM = 183083) y AE2 (MIM = 108500). El 50 por ciento de las familias con MHF tiene asociación con este gen, así como la mayoría de las familias con ataxia permanente. En dos familias ligadas al cromosoma 1, donde probablemente sólo existe un gen responsable y no dos, se han descrito recientemente dos mutaciones en el gen ATP1A2, situado en 1q23, que codifica la subunidad  $\alpha$ 2 de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y cuyo locus ha sido designado como FHM2 (MIM = 602481). Los canales de calcio son proteínas multiméricas que se encuentran en la membrana celular que es atravesada por dominios transmembrana. El poro del canal se localiza en el centro y se abre o se cierra en respuesta a la despolarización de la membrana celular, permitiendo que los iones  $\text{Ca}^{++}$  entren en la célula. La principal subunidad de estos canales se denomina  $\alpha$ 1A, el resto del canal lo componen otros polipéptidos auxiliares denominados  $\alpha$ 2,  $\beta$ ,  $\delta$ , codificados en regiones cromosómicas diferentes. La subunidad  $\alpha$ 1A del canal de calcio neuronal tipo P/Q está compuesta por cuatro dominios (designados del I al IV) cada uno de los cuales dispone de seis subunidades de transmembrana. En el extremo carboxiterminal tiene una cola de poliglutaminas  $(\text{CAG})_n$  de número variable. Las primeras mutaciones descritas en las familias con MHF correspondieron a cambios sencillos de bases que predecían la substitución de un aminoácido por otro. Las mutaciones asociadas a los fenotipos atáxicos (EA2, ataxia progresiva y ratones *tottering* y *leaner*) producen un truncamiento del polipéptido,

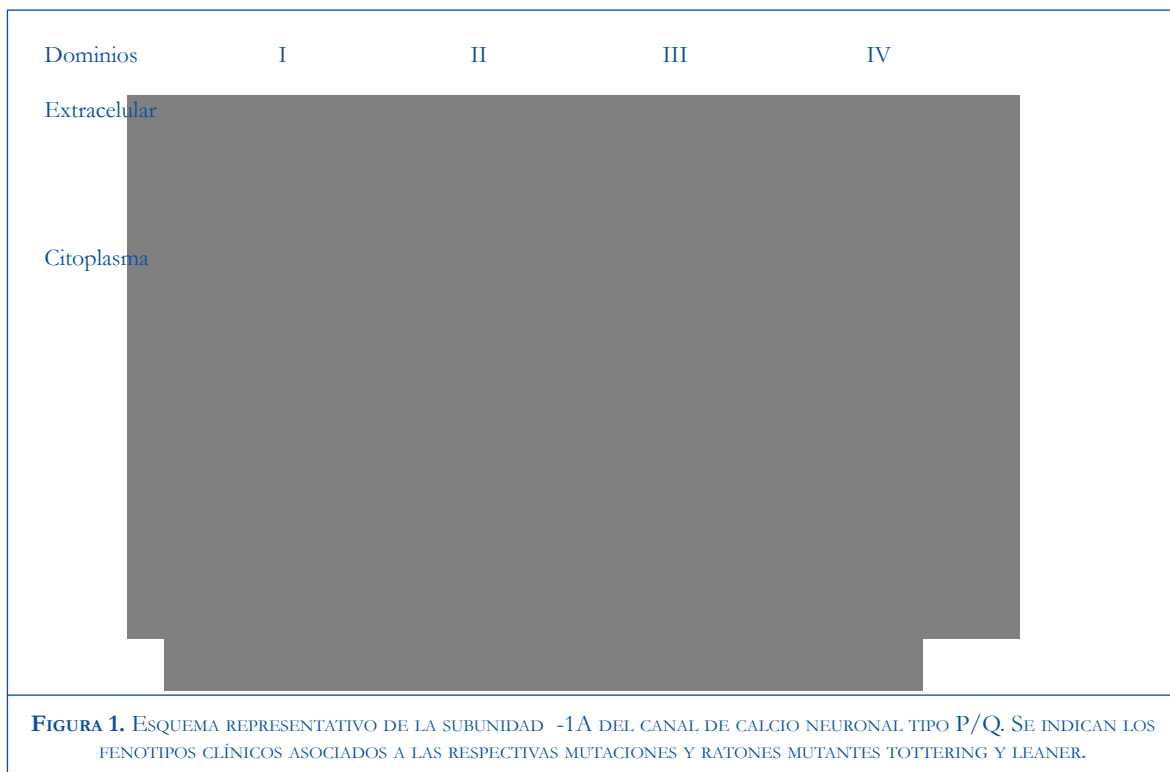
o bien expanden la cola de poliglutaminas en el extremo carboxiterminal (fenotipo SCA6). De este modo se amplía el espectro de las ataxias dominantes derivadas de la expansión trinucleotídica que codifica los segmentos de poliglutamina. Otras mutaciones asociadas a FHM1 están resumidas en la tabla 1 e ilustradas en la figura 1. No se han podido asociar mutaciones en ninguno de los 47 exones del gen CACNA1A con la hemiplejía alternante de la infancia, en un estudio realizado en cuatro pacientes, uno de ellos de origen español. En un caso aislado se describió la asociación de una mutación deletérea que adelantaría el codón de parada en el extremo carboxiterminal del gen CACNA1A con epilepsia. La proteína final estaría truncada, como lo están las proteínas responsables de la EA2 y de la ataxia progresiva relacionadas con este gen. Esta interesante observación está en consonancia con las manifestaciones clínicas de los ratones mutantes *tottering* y *leaner*, que asocian la epilepsia con su cuadro atáxico y confirman el nexo existente entre las distintas canalopatías.

## FHM2

La bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  es una estructura heterodimérica formada por una gran subunidad  $\alpha$  catalítica y una pequeña subunidad  $\beta$ . La subunidad  $\alpha$ , codificada por el gen ATP1A2, expone los extremos N y C terminales hacia el citoplasma y dispone de diez elementos de transmembrana (M1-M10). Los dominios de transmembrana se unen por las respectivas asas (cinco extracelulares y cuatro intracelulares). Las mutaciones descritas en las familias de origen italiano predicen un cambio de aminoácido en el asa M4-M5 (L764P), mientras que el cambio W887R se localiza en el asa M7-M8. Las consecuencias de ambos cambios determinan la ausencia de función de bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de las proteínas transfectadas a los sistemas celulares de expresión. Se presupone que la enfermedad emerge por mecanismos de haploinsuficiencia; la consecuencia final es la hiperpolarización de la célula por la elevación de la concentración de  $\text{K}^+$  extracelular. Entra entonces el mecanismo de compensación que consiste en un intercambio de  $\text{Na}^+$  (que sale al espacio extracelular) por  $\text{Ca}^{++}$ , que entra en la célula y facilita la despolarización. Es a la postre el mismo mecanismo que acontece

TABLA 1. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN FHM1 Y 2.

LOCI	Penetrancia (%)	Inicio trauma o coma	Ataxia/nistagmo	Epilepsia	Notas
MHFI (CACNA1A). 50% de las familias	80-90	++	+	-	
R192Q			-		IS4
R195K			-		IS4
T501M			-		
R583Q			+		
T666M			+		Asa II P
V714A			-		IIS6
D715E			+		Temblor esencial
K1335E			-		IIIS3-S4
Y1385C			+		IIS5
R1546X			+		Esporádico
R1668W					EA-2
L1682P			+ / -		IVS4
W1683R			+		IVS4-S5
V1695I			-		IVS5
I1811L			+		IVS6
V1457L			-		Asa III P
R1820stop			+	+	Caso único
S218L			+		IS4-S5
MHF 2 (1q21-23; 1q31) 10-20% de las familias.	60	+	-	+	
ATP1A2-L764P			-	+	Retraso mental, MCA sin hemiparesia. Asa M4-M5
ATP1A2*W887R			-	+	MCA sin hemiparesia. Asa M7-M8
ATP1A2*M731T			-	-	MHF pura. Asa M4-M5
ATP1A2*R689Q			-	+	Espasmos infantiles. Asa M4-M5



en la MHF1, donde la apertura permanente del canal facilita corrientes de  $Ca^{++}$  que despolarizan la neurona. Posteriormente se han descrito otras mutaciones (Tabla 1) en otras familias, una de las cuales se asocia con convulsiones infantiles familiares benignas (mutación R689Q).

### FHM3

Muy recientemente, Dichghans et al. describieron una mutación (Glu1489Lys) sin sentido en el gen, localizado en 2q24, de un canal neuronal de sodio dependiente del voltaje en tres familias con FHM. Esta mutación (FHM3) no se encontró en 700 controles alemanes. La mutación está localizada en el asa citoplasmática de canal del sodio. En ratones transgénicos se comprobó que esta mutación predispone al fenómeno de depresión propagada porque conlleva una recuperación “acelerada” (entre dos y cuatro veces más rápida que la normal) de este canal de sodio tras su despolarización, lo que lo hace más excitable. El resultado final de esta mutación es un incremento en la concentración

extracelular del ión potasio por la mayor facilidad para la despolarización, lo que a su vez liberaría glutamato. Las dos mutaciones previamente conocidas para la FHM en el canal de calcio y en la bomba de ATP dan lugar, por mecanismos diferentes, al mismo resultado final. Los altos niveles de potasio y glutamato en el compartimento extracelular son fenómenos esenciales para la puesta en marcha del fenómeno de la depresión propagada, correlato del aura migrañosa. De los tres canales (la bomba de ATP tiene un comportamiento equiparable al de un canal) descritos como implicados en la FHM este era el más predecible o esperado. La razón es que se han descrito mutaciones en este canal de sodio en familias con epilepsia y que en algunas de estas familias era evidente la coexistencia de la migraña. En realidad, sabemos que las mutaciones de este mismo gen que producen epilepsia generalizada con crisis febriles y epilepsia mioclónica grave de la infancia también condicionan una recuperación acelerada del canal. Esta hiperexcitabilidad del canal, sin embargo, es más acusada para las mutaciones

---

que también dan lugar a la epilepsia en comparación con aquellas que sólo dan lugar a la migraña. Estos resultados refuerzan las extraordinarias similitudes que existen entre la migraña y la epilepsia desde el punto de vista de la biología molecular. Los datos del trabajo de Martin Dichghans sugieren que la diferencia entre la migraña y la epilepsia reside en el grado de hiperexcitabilidad capaz de condicionar la mutación. Ello explica bien, por ejemplo, la eficacia de los fármacos antiepilépticos en la migraña a dosis más bajas que las utilizadas en la epilepsia.

### **Migraña no hemipléjica: migraña con aura y migraña sin aura**

No se sabe con certeza si las variantes alélicas de este gen intervienen en la migraña no hemipléjica, pero en los estudios de ligamiento realizados en familias con MCA y MSA se ha observado un exceso de alelos de la región 19p13 compartidos en las familias con migraña clásica (MCA o MSA), lo que sugiere cierta participación etiológica de este gen o de la región que lo contiene, pero no se han identificado las mutaciones responsables. La MCA o MSA que reconoce como locus de susceptibilidad el del gen CACNA1A ha recibido el código MGR5 (MIM = 607508). La demostración de que los migrañosos con aura no hemipléjica sufren una sutil disimetría cerebelosa entre las crisis de migraña, la similitud clínica como canalopatías de la MSA y de la MCA, eran motivos suficientes para investigar el gen CACNA1A en las variantes de migraña no hemipléjica. Mientras que algunos pedigrís muestran ligamiento a marcadores de CACNA1A; otros pedigrís, aún cuando muestran ligamiento a los marcadores de la región 19p13, éste parece ser distinto del locus FHM1; es decir, que si bien

el gen CACNA1A puede ser el responsable de la MCA en algunas familias, no se descarta que otros genes adyacentes (teloméricos) lo sean en otras. De hecho, el receptor de insulina (INSR), fue implicado en la migraña en un estudio que utilizó un panel denso de marcadores, principalmente polimorfismos de nucleótido simple (PNS). El PNS que muestra mayor desequilibrio de ligamiento con la migraña no parece asociarse con un cambio en la función del receptor de insulina que lo contiene. Es oportuno recordar que el gen NOTCH3, responsable del síndrome CADASIL, está situado centroméricamente a CACNA1A, y el receptor de las lipoproteínas LDL (LDLR) se sitúa justo en esta misma banda cromosómica. De otro lado, se ha observado en una familia que segrega MCA ligamiento en 1q31, donde se localiza el gen la subunidad 1E del gen de calcio (CACNA1E); paralelamente se ha corroborado esta observación en un estudio de ligamiento con 82 pedigrís y mediante un estudio de casos y controles, obteniendo resultados significativos (LOD = 1,24,  $p = 0,008$ ;  $p = 0,01$  para la asociación). A este *locus* se le ha denominado MGR6 (MIM = 607516); curiosamente, la familia MF14 fue una de las familias en las que Nyholt et al describieron el primer locus de migraña en el cromosoma X (*vide infra*).

### **Cromosoma X y migraña**

No se había reconocido un factor sexual ligado al cromosoma X antes de 1998. Se demostró ligamiento en dos de tres familias con migraña en la región Xq24-28. Nuestro grupo analizó la posible participación de este *locus* en 19 familias españolas y americanas, y encontramos evidencia de

ligamiento de significación marginal en dos familias españolas con los marcadores de la región Xq24-28. En otra de nuestras familias con migraña, afectada además por una neuropatía ligada al cromosoma X, producida por la mutación C552T en el gen GJB1 que codifica la proteína conexina 32, encontramos un ligamiento significativo a los marcadores de la región Xq13, con una puntuación NPL de 5,76 ( $P = 0,0005$ ) para el gen GJB1, mientras que el locus Xq24-28 quedaría excluido ( $NPL < -2,00$ ) para esta stirpe. Además, realizamos un exhaustivo análisis del cromosoma X en 104 familias de origen cántabro y observamos que existe un exceso de transmisión de alelos correspondientes a marcadores muy próximos al gen GJB1, principalmente en familias con MCA, lo que aboga por un nuevo gen de migraña que se situaría en Xq13, en 14 cM en torno a GJB1 (datos no publicados).

### La migraña en el contexto de síndromes complejos

#### Mitocondriopatías (2)

Determinadas mitocondriopatías han sido relacionadas con la migraña en casos individuales o con cierta asociación familiar. El síndrome más representativo es el MELAS (acrónimo inglés que corresponde a Miotopatía, Encefalopatía, Acidosis Láctica y episodios pseudoictales -Stroke), y la mutación que lo causa con más frecuencia, la A3243G, fue analizada y descartada posteriormente junto a otras en muestras de migrañosos con o sin aura. El cambio de nucleótido A11084G de la subunidad ND4 del complejo I de la cadena respiratoria, está sobrerrepresentado (26 por ciento) en los migrañosos japoneses, pero no en la población nórdica, donde no fue identificado

en ningún caso. Sí puede existir relación con un mayor riesgo de infarto migrañoso y mutaciones mitocondriales menores (Tabla 2).

### CADASIL

El conocimiento de la existencia de familias que segregaban una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales, leucoencefalopatía y demencia (CADASIL, acrónimo inglés) y una elevada tasa de migraña hemipléjica, suscitó la sospecha de que la FHM1 y el CADASIL eran enfermedades alélicas; posteriormente se localizó el gen responsable en 19p13.2 y se identificó como NOTCH3. Se demostró la mutación Arg153Cys del gen NOTCH3 en los ocho miembros afectados de una familia italiana con MCA prolongada, que consiste en fenómenos visuales, sensitivos, motores y afasia, que además mostraron en la RM lesiones en la sustancia blanca, sin infartos cerebrales. Estas observaciones sitúan al gen NOTCH3 como factor de migraña en determinados casos, máxime si hay evidencia de lesiones subcorticales en la sustancia blanca demostrables en la RM.

### SÍNDROME HERNS

La migraña también se ha descrito en asociación con otra endotelinopatía, el síndrome HERNS, que cursa con retinopatía, nefropatía e ictus. Se descartó su asociación con el *locus* del CADASIL. Posteriormente, tras rastreo genómico completo en esta extensa familia alemana, se encontró un ligamiento al cromosoma 3p21.1-p21.3, con una puntuación LOD máxima de 5,25, con el marcador D3S1578. El análisis de otras dos familias con un

TABLA 2. MUTACIONES MITOCONDRIALES ASOCIADAS CON LA MIGRAÑA.

Mutaciones mitocondriales	Situación clínica asociada
MELAS (3243, 3271, 3252, otros)	Se asocian con MCA e ictus migrañoso; 6% del ictus migrañoso juvenil
Neuritis óptica de Leber con las mutaciones secundarias 4216 y 13708	Mayor riesgo de infarto migrañoso
Haplotipo U en el codón 12308	83% de los infartos migrañosos
Mutaciones puntuales en 12S tRNA(Glu) y 12S rRNA	FHM
Deleción de 8.1 Kb	Síndrome de vómitos cíclicos

---

fenotipo similar demostró también el ligamiento a este mismo *locus*, que junto a la anterior dan una puntuación LOD de 6,30 y definen la región candidata de 3 cM entre los marcadores D3S1578 y D3S3564 para esta endotelinopatía. No se conocen estudios de asociación para este *locus* en la migraña con o sin aura. Uno de los polimorfismos del receptor de la endotelina tipo A (ETA-231 A/G) ha sido asociado con un efecto protector sobre la MSA; curiosamente, este posible “factor vascular” no se asocia con la presencia de aura en esta serie.

#### LA MIGRAÑA NO HEMIPLÉJICA Y LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN ALÉLICA

Los estudios de asociación alélica se fundamentan en la observación del fenómeno genético de ‘desequilibrio de ligamiento’, que mide el grado de asociación entre un fenotipo y un determinado alelo (asociado o no a una alteración de la función del gen). Algunos enfermos sufren síntomas hiperdopaminérgicos, lo que se ha asociado al polimorfismo NcoI del receptor dopaminérgico D2 (DRD2), también relacionado con ansiedad y depresión en pacientes con MCA. Sin embargo, NcoI identifica un cambio de base silente (His313His), y no se corresponde con otros cambios conocidos en el receptor, lo que ha sido motivo de polémica. No se sabe como actúan en la migraña aspectos tan prominentes como los factores hormonales, pero algunas variantes del receptor estrogénico 1 (ESR1) y la variante PROGINS del receptor de progesterona (PR) se han asociado recientemente con un mayor riesgo de migraña clásica, y el receptor androgénico (AR) con MSA.

El sistema serotoninérgico se ha analizado ampliamente en los pacientes migrañosos, no sólo por la magnífica respuesta de los pacientes a los triptanes, ergóticos y antidepresivos, sino por la demostración experimental del importante papel que juegan en la fisiopatología del dolor migrañoso. Así, ni el gen del 5-HT<sub>2A</sub>, que aparece como responsable de la vasoconstricción y la liberación de 5-HT en la periferia, ni el del 5-HT<sub>2C</sub>, cuya activación por la m-clorofenilpiperacilina desencadena ataques típicos de migraña en los migrañosos, han demostrado estar ligados a la migraña en 18 familias; mientras que la variante alélica T102C del 5-HT<sub>2A</sub> se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir MCA. También

son contradictorios los resultados obtenidos con polimorfismos del transportador de serotonina. Bien la migraña como diátesis que tiende a la trombosis, o bien la asociación genética de dos caracteres segregados independientemente, incrementan el riesgo de ictus. En este sentido, los pacientes que portan la mutación Arg506Gln del factor V de la coagulación -mutación Leiden- tienen un mayor riesgo de trombosis venosa, y es más frecuente entre los supervivientes de ictus o infarto de miocardio que tienen migraña. Las publicaciones al respecto son controvertidas. En este mismo sentido, tampoco están sobrerrepresentados en los pacientes con migraña la mutación G20210A del factor II, la inserción/deleción decanucleotídica del factor VII, ni los aloantígenos plaquetarios HPA-1 y HPA-2, conocidos factores protrombóticos. En la MSA se ha observado una sobrerrepresentación de uno de los alelos del polimorfismo VNTR del exón 18 del receptor de las lipoproteínas LDLR.

Aunque algo alejado del *locus* de riesgo determinado por ligamiento recientemente en el cromosoma 4 (*vide infra*), Pardo et al asociaron significativamente los polimorfismos del componente de grupo específico GC 1F-1F, también en el cromosoma 4, y de la esterasa D ESD 2-2, situado en el cromosoma 13, con migraña.

La cascada de la inflamación aséptica de los vasos durales, que genera el dolor y es observable en el modelo experimental de migraña, ha sido explorada desde el punto de vista genético. El gen NOS3, que codifica la enzima óxido nítrico sintetasa, no está asociado con la migraña, ni en estudios de asociación, ni por ligamiento genético. Peroutka et al demostraron que el polimorfismo C3F está asociado a un mayor riesgo de osteoartritis ( $p < 0,0008$ ) y de hipertensión ( $p < 0,01$ ) en pacientes migrañosos. El antígeno HLA de clase II DR2 está asociado con un menor riesgo de MCA. Los genes IL1A, TNFA, TNFB e IL6 que codifican las citocinas il1a, tnf- $\alpha$ , tnf- $\beta$  e il6, respectivamente, también han sido investigados por asociación alélica. El alelo (-889)T del gen IL1A incrementa marginalmente ( $p < 0,05$ ) el riesgo de MCA y adelanta la edad de inicio de la migraña. El alelo TNFB\*2 confirió un mayor riesgo de MSA, pero no de MCA en un estudio italiano que además no encontró asociación con el común polimorfismo (-308)A/G del gen TNFA. El polimorfismo

---

(-174)G/C del gen *IL6* no se asocia con un mayor riesgo de sufrir migraña.

Por último, se describió recientemente que en los linfocitos de los pacientes migrañosos (MCA y MSA) y de aquellos con cefalea en racimos se observa una reducción de la capacidad de inhibir la actividad de la adenilciclasa estimulada por forskolina, lo que demuestra una hipofuncionalidad de las proteínas Gi. Casi todos los neurotransmisores inhibitorios capaces de elevar el umbral del dolor utilizan proteínas Gi como sistema de transducción de señales.

Se ha investigado a ruta de los folatos en diversas poblaciones. El alelo 677T de la *MTHFR* está asociado con un mayor nivel de homocisteína plasmática, que es un factor de riesgo vascular reconocido. En general se ha observado, con matices nada desdeñables, un exceso de alelos 677T en la migraña, principalmente con aura, frente a los controles y frente a la MSA, lo que confiere un riesgo de 2-4 veces mayor para MCA.

### Resultado de los estudios de rastreo genómico en migraña

Las técnicas de rastreo genómico son en realidad equiparables a la pesca de altura. Mientras más denso sea el panel de marcadores, con más probabilidad se localizarán los genes responsables de la enfermedad a estudio.

### EL CROMOSOMA 4

El primero de los estudios sobre migraña llevados a cabo con rastreo genómico, dio como resultado la asignación de un *locus* de MCA en 4q24. El estudio se realizó con 50 familias finlandesas. Se demostró ligamiento en condiciones de heterogeneidad genética en menos de la mitad de las familias entre los marcadores D4S2409 y D4S2308, y ligamiento nominal con los marcadores situados en 19p13.2 (FHM1), 1q42.2 (distal a FHM2) y Xp, pero no en Xq, y 19 loci adicionales dispersos por el genoma humano. Algo alejados de esta región pero en el mismo cromosoma se encuentran los genes *GC* (MIM = 139200) en 4q12-q13.3 y *EDNRA* (MIM = 131243), previamente asociados a migraña en estudios poblacionales.

### EL CROMOSOMA 11

En el cromosoma 11q24 se localizó un *locus* de MCA en familias canadienses. En este *locus* se encuentran atractivos genes candidatos posicionales como son el canal de potasio rectificador interno activado por proteínas G (*GIRK4* o *KCNJ5*, y *KCNJ1*). Pero sorprendentemente los otros loci que de algún modo les habían sido asignados a algunas familias con MCA (cromosomas 19p13, 4q24, Xq24-q28, y 1q24-q31) resultaron ampliamente negativos, excluyendo la posibilidad de encontrar en esos *loci* un gen asociado con sus familias.

### EL CROMOSOMA 14

La primera adscripción de un *locus* de MSA al cromosoma 14q21.2-q22.3, entre los marcadores D14S976 y D14S1027 se realizó con una familia italiana. Esta región contiene genes con potencial funcionalidad en la migraña: *GCCH1*, que codifica la GTP-ciclohidrolasa I y que cataliza el paso limitante de la tetrahydrobiopterina, cofactor de las hidrolasas de tirosina y triptófano y de la sintetasa del óxido nítrico; y *SPG3A* (atlastina, MIM = 606439), que codifica un péptido que muestra homología con algunas GTPasas involucradas en la neurotransmisión y responsable del fenotipo de paraplejía espástica autosómica dominante de inicio precoz. El cromosoma 6.

El estudio sueco realizado con un extenso pedigrí halló ligamiento significativo para la MCA en el cromosoma 6p12.2-p21.1, en una región que contiene genes con posible participación en la migraña, como son el transportador de iones *SLC29A2* (MIM = 602110), el canal de cloro intracelular *CLIC* (MIM = 607293) o el de la fosfolipasa  $\alpha 2$  grupo VII (*PLA2G7*; MIM = 601690).

### CROMOSOMA 15

El cromosoma 15, en 15q11-q13, contiene el grupo de genes que codifican las subunidades  $\beta 3$ ,  $\alpha 5$ , y  $\gamma 3$  del receptor GABA-A (*GABRB3*, *GABRA5*, y *GABRG3*, respectivamente). En cinco de diez familias italianas se demostró ligamiento significativo para esta región que incluye otros genes con menor potencial de implicación en la

---

migraña. En estas familias no se encontró ningún ligamiento a los otros *loci* de riesgo conocidos (1p13, 1q21-q23, 1q31, 4q24 y 14q24).

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Cader AM, Noble-Topham S, Dyment DA, et al. Significant linkage to migraine with aura on chromosome 11q24. *Hum Mol Genet* 2003;12: 2511-2517.

- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump  $\beta$ 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.

- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. *Lancet* 2005; 366: 371-377.

- Montagna P. Molecular genetics of migraine headaches:

a review. *Cephalalgia* 2000;20:3-14.

- Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000;107: 18-23.

- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergowe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-552.

- Oterino A, Valle N, Bravo Y, et al. MTHFR T667 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004; 24:491-494.

- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999;53: 995-999.

- Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, et al. A Susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002; 70:652-662..