

УДК 616-092

Генетика мигрени: ассоциативные исследования

Азимова Ю.Э.^{1,2}, Кондратьева Н.С.³, Климов Е.А.³, Кукушкин М.Л.¹¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² ООО «Университетская клиника головной боли», 117219, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Статья посвящена анализу имеющихся на сегодняшний день данных генетических полиморфизмов, изучавшихся при мигрени. При мигрени гены-кандидаты мигрени сгруппированы в четыре функциональных семейства генов: гены нервной системы, гены сердечно-сосудистой системы, гормональные, воспалительные гены. Среди генов нервной системы значимость представляют гены, кодирующие структуру и функциональную активность калиевых каналов. Наибольший интерес представляют гены сердечно-сосудистой системы, которые как повышают риск мигрени, так и увеличивают риск коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Среди генов эндокринной системы роль в патогенезе мигрени играют полиморфизмы гена эстрогенового рецептора 1 типа. Для воспалительных генов циклооксигеназы 2, главного комплекса гистосовместимости HLA-DRB1, лимфотоксина альфа, фактора некроза опухоли альфа и бета найдены положительные ассоциации с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; генетика; полиморфизм.**Для цитирования:** Азимова Ю.Э., Кондратьева Н.С., Климов Е.А., Кукушкин М.Л. Генетика мигрени: ассоциативные исследования. Патогенез. 2018; 16(3): 154–156

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.154-156

Для корреспонденции: Азимова Юлия Эдвардовна, e-mail: azimova.j@mail.ru**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Поступила:** 26.07.2018

Migraine genetics: Associative studies

Azimova J.E.^{1,2}, Kondratieva N.³, Klimov E.A.³, Kukhushkin M.L.¹¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation² LLC University Headache Hospital, Molodogvardeyskaya Str. 2, Bldg. 1, Moscow 117219, Russian Federation³ M.V. Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory 1, Moscow 119991, Russian Federation

The article focused on analysis of currently available reports on genetic polymorphisms in migraine. The migraine candidate genes were grouped into four functional families: genes of the nervous system, genes of the cardiovascular system, hormonal genes, and inflammatory genes. Among the nervous system genes, the genes encoding the structure and functional activity of potassium channels are of a special significance. Of the greatest interest are the cardiovascular system genes, which increase the risk of both migraine and comorbid cardiovascular diseases. Among the endocrine system genes, polymorphisms of the type 1 estrogen receptor gene play a role in the pathogenesis of migraine. Positive associations with migraine were found for inflammatory genes of cyclooxygenase 2, the main histocompatibility complex HLA-DRB1, lymphotoxin alpha, and tumor necrosis factors alpha and beta.

Key words: migraine; genetics; polymorphisms.**For citation:** Azimova J.E., Kondratieva N., Klimov E.A., Kukhushkin M.L. [Migraine genetics: Associative studies]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 154–156 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.154-156

For correspondence: Azimova Julia Edvardovna, e-mail: azimova.j@mail.ru**Funding.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Received:** 26.07.2018

Введение

Наследственный фактор играет существенную роль в патогенезе мигрени. При наличии мигрени у обоих родителей риск заболевания у потомков достигает 60–90%. Существуют моногенные формы мигрени, а также может наследоваться предрасположенность к реагированию на внешние раздражители.

Изучение генетических полиморфизмов позволяет оценивать риск развития заболевания (предрасположен-

ность к нему), предсказывать характер его течения и отдавать предпочтение тем или иным методам профилактики, диагностики и лечения заболевания исходя из особенностей генома индивида. При мигрени гены-кандидаты мигрени сгруппированы в четыре функциональных семейства генов: гены нервной системы, гены сердечно-сосудистой системы, гормональные, воспалительные гены.

Гены нервной системы

К категории генов нервной системы в основном относятся гены-кандидаты, кодирующие белки, необходимые для функционирования нервной системы. Ассоциативные исследования «случай — контроль» дали положительные результаты для генов DBH (dopamine beta-hydroxylase), DDC (dopa decarboxylase), DRD2 (dopamine receptor D2), DRD3 (dopamine receptor D3), DRD4 (dopamine receptor D4), GRIA1 (glutamate receptor, ionotropic AMPA 1), GRIA3 (glutamate receptor, ionotropic AMPA 3), HTR2B (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B), 5-HTTLPR (functional serotonin transporter gene promoter), MAOA (monoamine oxidase A), SLC6A3 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter dopamine), SLC6A4 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4), хотя результаты большинства исследований были отрицательными, особенно для первых двух семейств генов [1].

Тщательный скрининг 150 генов, экспрессирующихся в мозге и участвующих в ионном гомеостазе (каналы, транспортеры, антипортеры, и вспомогательные субъединицы) идентифицировали три гена, кодирующих калиевые каналы, ассоциированные с мигренью, а именно KCNK18, KCNG4 и KCNB3 [2]. KCNK18 является особенно интересным, с точки зрения его экспрессии в тригеминальном и дорсальном корешковом ганглиях, а его связь с мигренью с аурой также обнаружена с помощью анализа групп сцепления.

Гены сердечно-сосудистой системы

Ассоциативные исследования генов, участвующих в регулировании артериального давления, эндотелиальной функции, вазоконстрикции (сужение кровеносных сосудов) и вазодилатации (расширение сосудов) оказались более результативными. Многие гены сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с мигренью, также влияют на риск развития инсульта и сердечных заболеваний [3]. Общие функциональные варианты в нескольких васкулярных генах могут предрасполагать к мигрени и в то же время влиять на тип и частоту приступов [4]:

1. Ангиотензинпревращающий фермент (angiotensin converting enzyme, ACE) играет ключевую роль в поддержании кровяного давления и давления сосудистой стенки. DD («делеция») в гене ACE локализован на хромосоме 17q23 человека увеличивает ферментативную активность ACE, а также частоту и продолжительность атак мигрени с аурой;

2. В ряде исследований обнаружена ассоциация между вариантами гена метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase) и мигренью. MTHFR является ключевым компонентом реметилирования гомоцистеина в метионин и катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Мутация с потерей функции в гене MTHFR, расположена на хромосоме 1p36.22 человека, может привести к гипергомоцистеинемии из-за снижения ферментативной активности. Несколько исследований с участием различных этнических групп и нескольких недавних метаанализов подтвердили вклад аллеля T677 гена MTHFR (rs1801133) в патогенез мигрени.

3. Ген NOTCH3 кодирует трансмембранный рецептор, регулирующий развитие сосудов и дифференцировку в процессе эмбриогенеза, а также способствует целостности сосудов у взрослых. В дополнение к редким мутациям

NOTCH3, приводящим к мигрени с аурой в рамках синдрома CADASIL, также частные варианты значительно ассоциированы с мигренью. Следовательно, NOTCH3 может играть более значимую роль и в патогенезе мигрени без ауры.

4. Эндотелиальные гены, связанные с мигренью кодируют эндотелин-1 (EDN1, endothelin-1), рецептор эндотелина типа А и В (EDNRA и EDNRB, endothelin receptor type A and B), индуцибельная NO-синтаза (NOS2), эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), и васкулярный эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Эндотелин-1, кодируемый геном EDN1 (на хромосоме 6p24 человека), участвует в регуляции артериального давления и вызывает сокращение сосудов (вазоконстрикцию). EDN1 имеет два рецептора, А и В, кодируемых EDNRA и EDNRB генами, расположенных на хромосомах человека 4q31 и 13q22 соответственно. В нескольких исследованиях обнаружена связь между аллелями EDNRA и мигренью, в том числе одно исследование с участием финских и немецких пациентов с мигренью показало ассоциацию мигрени с аурой с заменой rs2048894 (EDNRA), особенно с возрастом начала заболевания менее 20 лет.

Гены эндокринной системы

Гены, контролирующие метаболизм эстрогена и прогестерона, теоретически могли быть ассоциированы с мигренью, и по крайней мере могли бы частично объяснить распределение частоты заболевания по половому признаку, а также, наличие менструальной мигрени. Тем не менее, результаты исследований оказались противоречивыми, хотя были опубликованы и положительные результаты исследований «случай — контроль», изучающих гены CYP19A1 (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1 gene), ESR1 (estrogen receptor 1 gene), ESR2 (estrogen receptor 2 gene), FSHR (follicle stimulating hormone receptor gene), PGR (progesterone receptor gene) [5]. Три гаплотипа рецептора эстрогена 1 (ESR1, estrogen receptor 1) были ассоциированы с заболеванием ($p < 0,05$ или $0,01$). Помимо гена ESR1 исследованы другие гормональные гены: рецептор эстрогена 2 (ESR2, estrogen receptor 2), рецептора прогестерона (progesterone receptor, PGR), рецептор андрогена (AR, androgen receptor), рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR, follicle stimulating hormone receptor), ядерный рецептор взаимодействующего белка 1 (nuclear receptor interacting protein 1, NRIP1) и цитохром P450, семейства 19, подсемейства А, полипептид 1 (cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1, CYP19A1). Тем не менее, метаанализ этих генов показал ассоциацию только с полиморфными вариантами с.594G> А и с.325C> G гена ESR1, отличий между мигренью с аурой и мигренью без ауры не найдено.

Гены воспаления

Воспаление и функция иммунной системы могут играть важную роль в патогенезе мигрени. Так, распространяющаяся корковая депрессия вызывает местное нейrogenное воспаление с активацией тучных клеток и макрофагов, сопровождающееся высвобождением провоспалительных цитокинов, в конечном итоге приводящим к сенсibilизации менингеальных ноцицептивных нервных

окончаний. Для генов COX-2 (cyclooxygenase-2), HLA-DRB1 (major histocompatibility complex, class II, DR Beta 1), LTA (lymphotoxin alpha), TNFA (tumor necrosis factor α gene), TNFB (tumor necrosis factor β gene), TNFRSF1B (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B) найдены положительные ассоциации с мигренью [6].

References

1. Corominas R., Ribases M., Camina M., Cuenca-Leon E., Pardo J., Boronat S., Sobrido M.J., Cormand B., Macaya A. Two-stage case-control association study of dopamine-related genes and migraine. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 95. DOI: 10.1186/1471-2350-10-95

2. Lafreniere R.G., Rouleau G.A. Identification of novel genes involved in migraine. *Headache.* 2012; 52 Suppl 2: 107-110. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02237.x

3. MacClellan L.R., Howard T.D., Cole J.W., Stine O.C., Giles W.H., O'Connell J.R., Wozniak M.A., Stern B.J., Mitchell B.D., Kittner S.J. Relation of candidate genes that encode for endothelial function to migraine and stroke: the Stroke Prevention in Young Women study. *Stroke.* 2009; 40 (10):e550-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557462

4. Paterna S., Di Pasquale P., Cottone C., Seidita G., Cardinale A., Parrinello G., Ferrari G., Licata G. Migraine without aura and ACE-gene deletion polymorphism: is there a correlation? Preliminary findings. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1997; 11(4): 603-604.

5. Rodriguez-Acevedo A.J., Maher B.H., Lea R.A., Benton M., Griffiths L.R. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree. *Cephalalgia.* 2013; 33(14): 1139-1147. DOI: 10.1177/0333102413486321

6. Trabace S., Brioli G., Lulli P., Morellini M., Giacobazzo M., Ciciarelli G., Martelletti P. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache.* 2002; 42(5): 341-345.

Сведения об авторах:

Азимова Юлия Эдвардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; врач-невролог ООО «Университетская клиника головной боли»

Кондратьева Наталья Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Климов Евгений Александрович — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник кафедры генетики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»