



Año Global Contra el
Dolor de Cabeza
Octubre 2011 - Octubre 2012

La genética en las cefaleas

Enfoques genéticos respecto de la cefalea

La migraña, el tipo de cefalea primaria más estudiado por la genética, es probablemente causada por una combinación de factores ambientales y genéticos. Los estudios familiares de tipo epidemiológico y los estudios en gemelos indican que el componente genético es mayor en la migraña con aura que en la migraña sin aura. Aunque también hay factores genéticos involucrados en otros tipos de cefalea, como en la cefalea tensional y la cefalea en racimos, los descubrimientos de genes en estos tipos de cefalea, a diferencia de la migraña, son esencialmente escasos.

Para identificar factores genéticos que confieran susceptibilidad a la migraña se han utilizado varios métodos, que también pueden aplicarse a otros tipos de cefaleas. En primer lugar, se puede realizar un *análisis de ligamiento clásico*, que tiene por objeto la identificación de segmentos de cromosomas compartidos por las personas afectadas mediante un enfoque basado en la familia. Este método ha tenido éxito especialmente en los tipos de migraña monogénica. Una segunda estrategia comúnmente utilizada para identificar variantes de genes involucra estudios de *asociación de genes candidatos*. Estos estudios prueban las diferencias significativas entre casos y controles en las frecuencias alélicas de aquellos genes de los que se espera que estén involucrados en la enfermedad. En los últimos dos años más o menos, la tecnología para establecer tipos de variantes de ADN ha avanzado de manera espectacular, permitiendo un análisis económicamente viable de cientos de miles de variantes de ADN en varios miles de pacientes en los llamados estudios de *asociación de genoma completo* (Genome-wide association, GWAS). A pesar de que los GWAS han producido cientos de genes responsables de muchos rasgos complejos, especialmente en el caso de las enfermedades neurológicas, los resultados van a la zaga, probablemente debido a que la calidad de los fenotipos homogéneos de los casos es más difícil para estas enfermedades. El GWAS no es el santo grial de la genética de la cefalea, puesto que las variantes genéticas comunes solo pueden explicar una mínima parte de la variación genética. Para identificar variantes genéticas más raras con efectos de mayor tamaño se están probando ahora otros métodos genéticos (a pesar de resultar demasiado caros por el momento) como la próxima generación en secuencia de exones (*secuenciación de exones*) y la *secuenciación del genoma entero*. Un seguimiento funcional de los descubrimientos genéticos en modelos animales y celulares transgénicos desentrañará la manera en que los genes de la migraña causan la enfermedad.

Hallazgos en migraña monogénica

La mayoría de los éxitos en los descubrimientos genéticos proceden de estudios que investigan la migraña hemipléjica familiar monogénica (MHF), un subtipo de la migraña con aura. En 1996 se identificó el primer gen de la MHF que codifica una subunidad de canales dependientes de voltaje de calcio $Ca_v2.1$. En la década siguiente se identificaron otros dos genes de la MHF que codifican una subunidad del canal de sodio de voltaje $Na_v1.1$ y una subunidad de sodio-potasio ATPasa. Las mutaciones en estos genes de la MHF no se asociaron siempre con la MHF pura, sino que algunas veces lo hicieron con fenotipos adicionales de epilepsia, ataxia cerebelar o ictus, en ocasiones incluso con consecuencias letales. Los estudios de genética funcional en modelos de sistemas celulares y ratones transgénicos apuntan a una vía común de un aumento de la neurotransmisión glutamatérgica que podría explicar la mayor propensión a la depresión cortical propagada (DCP), el origen probable de la migraña con aura. Por ejemplo, los canales de calcio $Ca_v2.1$ mutantes a partir de ratones knock-in transgénicos portadores de una mutación genética MHF1 revelaron una mayor susceptibilidad a la DCP y el aumento de la liberación de glutamato de las neuronas corticales. Normalización de la liberación de los parámetros DCP también normalizados en ratones mutantes. Los modelos de sistemas celulares que mostraron un funcionamiento reducido de la bomba de sodio y potasio glial y una reducción en la actividad de neuronas inhibitorias de los canales de sodio $Na_v1.1$ predijeron una hiperexcitabilidad "in vivo" de las neuronas excitadoras, similar a la mostrada para mutaciones de MHF1.

Resultados en la migraña compleja

Se han realizado muchos estudios de asociación de genes candidatos, por ejemplo en los genes que codifican componentes de las vías de la serotonina y la dopamina, pero la mayoría de las asociaciones no pudo replicarse, lo que sugiere que muchos de los resultados originales representan falsos positivos. Los mejores resultados se obtuvieron a partir del gen de la enzima 5, 10 metilenotetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), que codifica una enzima clave en el metabolismo de la homocisteína y el ácido fólico. La mayoría de los estudios, aunque no todos, hallaron una asociación entre el alelo T en el polimorfismo C677T en el gen de la *MTHFR* y la migraña (con aura). El primer GWAS investigó a varios millares de pacientes que padecían migraña con aura e identificó un único locus de susceptibilidad a la migraña en el cromosoma 8, cerca del gen de la *MTDH* que puede afectar a los niveles de glutamato en el cerebro. Un GWAS posterior en una cohorte de base poblacional de pacientes femeninas con migraña identificó tres puntos candidatos adicionales de la migraña que apuntan a *PRDM6*, *LPR1* y *TRPM8* como genes potenciales de la migraña. Se están llevando a cabo otros GWAS y el número de genes de la migraña se expandirá rápidamente. Como el GWAS está diseñado para detectar únicamente las variantes de genes que son comunes (>5%), revelará más variantes raras de genes que no habían sido detectadas. Se espera que tales variantes raras tengan un efecto más grande y puedan arrojar más luz sobre la fisiopatología de la migraña. La tecnología para detectarlos, por ejemplo, la secuenciación de próxima generación (next-generation sequencing, NGS), se ha desarrollado, pero los éxitos con la NGS hasta el momento provienen de enfermedades monogénicas recesivas poco frecuentes. Hasta ahora, no se ha informado ninguno para la migraña.

Hallazgos acerca de otros tipos de cefalea

Los descubrimientos genéticos en otros tipos de cefalea se encuentran aún en sus albores. En un primer momento, la cefalea en racimos (CR) se consideraba un trastorno esporádico, pero desde la década de 1990 se ha reconocido una incidencia familiar. Los estudios familiares han revelado que existe un riesgo 14 veces mayor de CR en los familiares de primer grado de pacientes con CR, y un riesgo dos veces mayor en los familiares de segundo grado, lo que indica un componente genético en la CR. En la actualidad existe también evidencia de que los factores genéticos participan en la cefalea tensional (tension-type headache, TTH), en particular para los fenotipos de “cefalea tensional frecuente”. Se han realizado solo unos pocos estudios de genética molecular en tipos de cefalea que no son migraña. Además de bastantes estudios de asociaciones de genes candidatos negativos, uno significativo, se halló una asociación replicada entre un polimorfismo en el gen del receptor de la hipocretina 2 (*HCRTR2*) y la CR.

Conclusión

La genética de los síndromes de cefaleas primarias, por ejemplo la migraña y las cefaleas que no son migraña, como la cefalea en racimos, han proporcionado una mejor comprensión de las bases moleculares de estas enfermedades. La mayor parte de esta comprensión procede de la identificación de mutaciones genéticas en pacientes de MHF con mutaciones en el calcio y subunidades de los canales de sodio, así como una subunidad de sodio-potasio ATPasa. Estudios funcionales de estas mutaciones genéticas en modelos animales celulares y/o transgénicos apuntan a un papel importante de la liberación de neurotransmisores alterados, más específicamente, el aumento de la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica en MHF. El respaldo a la posibilidad de que mecanismos similares también pueden causar los tipos más comunes de migraña proviene de recientes hallazgos mediante GWAS que identificaron el gen *MTDH* que, a través de regulación por disminución del transportador de glutamato (EAAT2) puede dar como resultado una hiperexcitación en pacientes con migraña. Un GWAS más reciente reveló el verdadero potencial de los estudios genéticos, ya que las asociaciones con *TRPM8*, *LPR1*, y *PRDM6* destacaron mecanismos patológicos adicionales, que incluyen vías del dolor ya conocidas en dolor neuropático. En los próximos años se esperan hallazgos interesantes similares de otros GWAS en otros tipos de cefaleas primarias. La tecnología GWAS solo detecta variantes comunes con un tamaño de efecto menor, dejando así sin detectar variantes menos frecuentes y de mayor riesgo. Sin embargo, debido a más avances en tecnologías de genotipado, ahora es factible detectar estas variantes de ADN con métodos de “secuenciación de próxima generación”. Con la integración de estas tecnologías novedales en la investigación genética de la cefalea se espera obtener un efecto dramáticamente positivo en descubrimientos genéticos. El verdadero desafío será combinar la investigación genética y la neurobiología para caracterizar funcionalmente las variantes del recién descubierto gen de la cefalea para entender cómo la causan. Seguramente, a lo largo de la próxima década vamos a desentrañar muchos mecanismos de enfermedades moleculares en la cefalea que se convertirán en una rica fuente de objetivos para el descubrimiento de fármacos.

Referencias

- [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.