Генетика мигрени

Ю.Э. Азимова[1], Г.Р. Табеева[1], Е.А Климов[2]

[1]ММА имени И.М. Сеченова, Москва

[2] Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Наследственный фактор повышает риск возникновения мигрени и во многом обусловливает клиническое симптомообразование и течение заболевания. За последние годы фундаментальные генетические исследования мигрени шагнули далеко вперед, что открыло ключ к пониманию многих патофизиологических процессов этого заболевания. Вместе с тем многие вопросы остаются не до конца решенными. Наибольший практический интерес представляет поиск генетических маркеров мигрени и их фенотипических коррелятов. Также перспективным с практической точки зрения направлением исследования наследственности мигрени являются ее фармакогенетические аспекты, а именно выявление генетических предикторов эффективности тех или иных препаратов. В обзоре обсуждаются современные данные о подходах к генетическим исследованиям мигрени, представлены известные на сегодняшний день генетические биомаркеры и их возможная роль в развитии заболевания.

Ключевые слова: мигрень, полиморфизм, ген.

Практикующим врачам хорошо известно, что наследственный фактор играет немаловажную роль в развитии мигрени. Несмотря на то, что семейный анамнез не включен в диагностические критерии мигрени, в повседневной практике неврологи используют эти данные в качестве дополнительного критерия. M.B. Russell и J. Olesen проведено эпидемиологическое исследование, включившее 378 больных мигренью и 1109 их ближайших родственников. Было выявлено, что риск развития мигрени с аурой у детей, чьи родители больны мигренью с аурой, возрастает в четыре раза, тогда как риск заболеть мигренью без ауры сравним с таковым в популяции [49]. У родственников первого колена пациентов с мигренью без ауры риск возникновения этой формы мигрени возрастает в 1,9 раза, а мигрени с аурой – в 1,4 раза, по сравнению с популяцией [49]. Близнецовый метод позволил выявить для мигрени большую конкордантность среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [56]. По другим данным, если мигренью страдает мать, то риск развития заболевания у потомства составляет 72%, если отец – 20%, если оба родителя, то около 90% [1]. Больший риск наследования мигрени отмечается у родственников пациентов с ранним началом заболевания и тяжелым течением приступов [52].

В настоящее время известно три наследственные формы мигрени с моногенным типом наследования: семейная гемиплегическая мигрень I, II и III типов. Распространенность семейной гемиплегической мигрени (СГМ) в популяции составляет 0,01% [56]. Диагностические критерии СГМ представлены в табл. 1 [3].

Идентификация в 1993 году гена, ответственного за развитие СГМ I типа, послужила толчком к изучению молекулярных механизмов развития мигрени в целом [21]. Ген *CACNA1A*, ассоциированный с СГМ I типа, расположен на 19-й хромосоме (19p13) и определяет состояние Cav2.1 субъединицы P/Q-подтипа кальциевых каналов пресинаптических мембран нейронов, расположенных в коре головного мозга, а также в стволе, в том числе и в тригемино-васкулярной системе [7, 43]. В норме при деполяризации мембраны пресинаптического нейрона происходит открытие кальциевых каналов и ионы кальция из межклеточного пространства попадают внутрь клетки, вызывая выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Нарушение структуры Cav2.1 субъединицы P/Q-подтипа кальциевых каналов приводит к тому, что эти каналы становятся проницаемыми для ионов кальция при более низком мембранном потенциале. Это облегчает внутренний ток ионов кальция и усиливает нейротрансмиссию, что было подтверждено в экспериментальных условиях [55]. У трансгенных мышей, несущих ген *CACNA1A* человека, в структурах головного мозга выявлялось увеличение выброса глутамата, основного активирующего нейротрансмиттера, и снижение порога возникновения распространяющейся корковой депрессии – ключевого патофизиологического механизма мигренозной ауры [56].

Мутации в гене *CACNA1A* отмечаются у 75% всех больных СГМ [7]. На сегодняшний день описано 17 мутаций этого гена (табл. 2), при этом не существует прямой корреляции между генотипическими и фенотипическими изменениями [12]. Таким образом, различные мутации гена *CACNA1A* приводят к развитию самого широкого спектра клинических проявлений, ядром которых являются приступы гемиплегической мигрени, атаксия и эпилептические пароксизмы [12].

Ген *ATP1A2*, ассоциированный с СГМ II типа, расположен на хромосоме 1 (1q23) и кодирует α2-субъединицу натриево-калиевой помпы нейронов, описан в 2003 году [10]. В норме натриево-калиевая помпа обеспечивает транспорт ионов натрия из клетки, а ионов калия – внутрь клетки.

таблица 1: Диагностические критерии семейной гемиплегической мигрени

A. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям B и C.
B. Аура включает полностью обратимую мышечную слабость и по меньшей мере один из перечисленных симптомов:
1. Полностью обратимые позитивные (мерцающие пятна, полосы) и/или негативные (выпадение поля зрения) зрительные симптомы.
2. Полностью обратимые позитивные (покалывание) и/или негативные (онемение) чувствительные симптомы.
3. Полностью обратимые нарушения речи.
C. По меньшей мере два критерия из нижеперечисленных:
1. Как минимум один симптом ауры развивается на протяжении пяти и более минут и/или различные симптомы ауры возникают на протяжении пяти и более минут.
2. Каждый симптом имеет продолжительность пять или более минут, но не более 60 минут.
3. Головная боль, соответствующая критериям мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала.
D. По меньшей мере у одного родственника первой или второй степени родства имеются приступы, соответствующие критериям A–E.
E. Перечисленные нарушения не связаны с другими причинами.

При нарушении функции помпы изменяется обратный захват нейротрансмиттеров из синаптической щели, что, в свою очередь, ведет к гипервозбудимости нейронов [55]. Обнаружены по крайней мере 22 мутации в гене *ATP1A2* (табл. 2), однако мигренозные приступы являются основным фенотипическим проявлением этого типа СГМ [12]. Среди более редких фенотипических проявлений мутаций в гене *ATP1A2* можно выделить альтернирующую гемиплегию детского возраста, базилярную мигрень, мигрень с аурой, доброкачественную парциальную эпилепсию младенчества [12].

Ген *SCN1A*, ассоциированный с СГМ III типа, был открыт совсем недавно [13]. Он располагается на хромосоме 2 (2q24) и кодирует α1-субъединицу вольтаж-зависимых натриевых каналов нейронов Nav1 • 1 [12]. Ранее повреждения в этом гене считались причиной генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами и тяжелой миоклонус-эпилепсии раннего детского возраста, однако в дальнейшем мутация этого гена была выявлена в нескольких семьях с СГМ. При СГМ III типа происходит более быстрое восстановление после деполяризации Nav1 • 1 натриевых каналов, ответственных за генерацию и проведение потенциала действия, что также приводит к нейрональной гипервозбудимости [55].

В последующем проводились попытки обнаружения генов СГМ при «обычной» мигрени. Данные о роли гена *CACNA1A* (СГМ I) в развитии мигрени с аурой и без ауры противоречивы. В нескольких исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между развитием мигрени с аурой и без ауры и геном *CACNA1A* [20, 26, 41]. В другом крупном исследовании, включающем семьи страдающих мигренью в нескольких поколениях, связь развития мигрени с геном *CACNA1A* была обнаружена лишь в одной семье [42]. G.M. Terwindt с соавторами обнаружили в области гена *CACNA1A* значимое повышение доли общих маркерных аллелей, в большей степени характерное для пациентов с мигренью с аурой [54], тогда как другими авторами при анализе 28 семей, страдающих различными формами мигрени, связь с геном *CACNA1A* была обнаружена у больных и с мигренью с аурой, и без ауры [36]. Что же касается

таблица 2: Мутации в генах семейной гемиплегической мигрени

CACNA1A	***ATP1A2***	***SCN1A***
R192Q	T263M	Q1489K
R195K	G301R	
S218L	T354A	
R583Q	T376M	
T666M	R383H	
V714A	A606T	
D715E	Del1804-1820 ins TT	
K1336E	R689Q	
R1347Q	D718N	
Y1385C	M731T	
V1457L	R763H	
R1668W	L764P	
L1682p	P796R	
W1684R	M829R	
V1696I	R834Q	
I1710T	W887R	
I1811L	E902K	
	Del935K-940S ins I	
	R937P	
	Del nt2897-2898>FS	
	P979L	
	X1021R	

гена *ATP1A2* (СГМ II), то ни в одном из исследований связь его с развитием мигрени с аурой или без ауры не была доказана [12].

Исследования генома больных мигренью с аурой и без ауры выявили интересные данные. Так, была обнаружена взаимосвязь различных клинических проявлений мигрени с определенными генами: тяжело протекающей мигрени – с хромосомой 18p11, пульсирующей головной боли – с хромосомой 5q21, фенотипических особенностей мигренозной ауры – с хромосомой 4q21 [12, 56]. Другими идентифицированными «мигренозными» локусами являются 4q24, 11q24, 14q21.1-q22.3, Xq24-28, 15q11-q13 [12]. Полученные данные отражают генетическую гетерогенность мигрени, и поиск конкретного «гена мигрени» может не увенчаться успехом. В данной ситуации более перспективными могут быть ассоциативные исследования, в которых сравниваются частоты аллелей нескольких генов-кандидатов у больных мигренью, не являющихся родственниками, и здоровых индивидуумов (т.е. поиск ассоциированных с заболеванием комплексных гаплотипов). В настоящее время изучается целый спектр генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии, регуляции артериального давления и тонуса сосудов, процессах воспаления и метаболизме глюкозы.

Одним из наиболее многообещающих генов, связываемых с мигренью, является ген *MTHFR*, кодирующий фермент 5,10-метилентерагидрофолат редуктазу (МТГФР) и расположенный на хромосоме 1 (1p36.3) [16]. Одна из наиболее изученных мутаций в этом гене представляет собой замену цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677. В норме у человека фермент МТГФР катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, один из субстратов для метаболизма гомоцистеина в метионин. При дефекте термолабильной формы фермента МТГФР возникает умеренная гипергомоцистеинемия, на которую влияет ряд эндогенных и экзогенных факторов. С возрастом уровень гомоцистеина крови нарастает. Это связано со снижением активности ферментативных систем и дефицитом витаминов. У женщин повышение уровня гомоцистеина встречается чаще, чем у мужчин, при этом гипергомоцистеинемия выражена больше в постменопаузальном периоде, чем в предменопаузальном [34, 44]. На уровень гомоцистеина крови влияют и алиментарные факторы – дефицит рибофлавина (витамин В2), цианокобаламина (витамин В12) и фолиевой кислоты [35, 44]. Поскольку дериваты гомоцистеина являются агонистами NMDA-рецепторов, развитие гипергомоцистеинемии приводит к сенситизации болевых рецепторов твердой мозговой оболочки [53] и гипервозбудимости нейронов коры головного мозга [44]. Гомоцистеин также повреждает эндотелий сосудистой стенки и вызывает выброс оксида азота (NO), приводя к нарушениям тонуса сосудистой стенки и свертываемости крови [31]. Кроме этого дефицит фермента МТРГФР может приводить к накоплению субстрата 5,10-метилентетрагидрофолата, который усиливает синтез пурина и пиримидина. Рибофлавин, снижающий уровень гомоцистеина, эффективен для профилактики мигрени, особенно у пациентов с мутацией в гене *MTHFR* [35].

Было показано, что ТТ генотип *MTHFR* встречается среди больных мигренью достоверно чаще, чем в популяции [23]. Имеются различия распространенности данной мутации в различных регионах мира. В Японии полиморфизм гена *MTHFR 677T* встречается у 40,9% пациентов с мигренью с аурой, у 20,3% пациентов с мигренью без ауры и в 9,6%

случаев в группе контроля [28], тогда как у жителей Турции, страдающих мигренью с аурой, – в 33,8% случаев, а среди жителей Австралии европеоидной расы – у 19% пациентов с мигренью с аурой [23, 31]. В исследовании, проведенном на европейской популяции, гомозигота ТТ встречалась в 25,7% случаев в группе мигрени в целом, в 26,6% – в группе мигрени с аурой и в 25,5% – в группе мигрени без ауры (в группе контроля – 14,33%) [11].Таким образом, в двух исследованиях было показано, что генотип *МТГФР 677Т* является фактором риска для любого типа мигрени, а в двух других – только мигрени с аурой.

Наличие или отсутствие ТТ генотипа *MTHFR* не влияет на уровень дезадаптации пациентов, оцененной при помощи шкалы МИДАС [11].

Интересны электрофизиологические и нейровизуализационные исследования у пациентов с ТТ генотипом *MTHFR*. Так, у больных с ТТ генотипом отмечалась достоверно более низкая габитуация контингентного негативного отклонения (КНО) по сравнению с пациентами с СТ и СС генотипами. Наличие мигренозной ауры у пациента не влияло на показатель габитуации КНО в группе ТТ. Вместе с тем в группе мигрени не отмечалось различий по уровню амплитуды КНО в зависимости от генотипа [11]. Авторы связывают полученный электрофизиологический паттерн с гипервозбудимостью, вызванной влиянием гомоцистеина.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) выявлено, что их амплитуда была достоверно ниже в группе СТ генотипа по сравнению с СС генотипом, а также имела тенденцию к снижению у ТТ генотипа с увеличением возраста. Снижение габитуации было достоверно более выраженным в группе с СС генотипом, чем в группе с ТТ генотипом. Корреляция между уровнем кортикальной активации, оценивающейся по амплитуде вызванных потенциалов и габитуацией, выше у СС генотипа, чем у СТ и ТТ. С одной стороны, лучшие показатели габитуации зрительных вызванных потенциалов отмечаются у гомозигот, что, возможно, обусловлено повышением серотонинергической трансмиссии дериватами гомоцистеина, защищающей мозг от чрезмерной стимуляции. С другой стороны, у гомозигот МТГФР С677Т отмечается большее снижение амплитуды ЗВП в зависимости от стажа заболевания, что говорит о развивающемся повреждении мозга [34].

Полиморфизмом гена *MTHFR* объясняется коморбидность мигрени и цереброваскулярных заболеваний [16, 39]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что гипергомоцистеинемия – это независимый фактор риска асимптомных инфарктов мозга [25]. В крупном популяционном исследовании с участием более чем 1600 человек было показано, что генотип *MTHFR C677T* является независимым предиктором как мигрени с аурой, так и инсульта [49]. Однако при анализе корреляции между генотипом и МРТ-исследованием головного мозга влияние аллеля Т на риск развития субклинических очагов в белом веществе, нередко наблюдаемых у больных мигренью, подтверждено не было [11].

Поскольку у пациентов с мигренью кроме гипергомоцистеинемии отмечаются и другие нарушения в системе свертывания крови (снижение фибриногена, β-тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена [9]), роль генов системы свертывания крови при этом заболевании активно изучается. Результаты исследований полиморфизма генов, кодирующих факторы системы свертывания крови, противоречивы. Среди наследственных аномалий свертывающей системы крови у больных мигренью обнаруживаются мутации генов лейденского фактора (коагуляционный фактор V) *F5* R506Q, протромбина (коагуляционный фактор II) *F2* G20210A, тромбоцитарных гликопротеидов GPIbα *GP1BAT*(-5)C, VII коагуляционного фактора *FVIII* R353Q и фибриногена *FGB beta polypeptide* G(-455)A [9]. Так как наследственные тромбофилии могут лежать в основе коморбидности мигрени и цереброваскулярных заболеваний, то их изучение, а также поиск путей коррекции, имеют важнейшее практическое значение.

Не менее интересным является изучение роли генов матриксных металлопротеаз (ММП) в развитии мигрени. ММП – семейство протеаз, регулирующих проницаемость гематоэнцефалического барьера, проникновение в ткань мозга иммунокомпетентных клеток, снижающих активность цитокинов и цитокиновых рецепторов, участвующих в процессах пластичности, а также способных оказывать непосредственное повреждающее действие на нервную ткань [15]. В эксперименте показано, что уровень ММП-9 в коре мозга нарастает за 3–6 часов до начала приступа, заметно увеличивается вместе с развитием распространяющейся корковой депрессии (ипсилатерально) и сохраняется в течение 24–48 часов [15]. У пациентов с мигренью в межприступовом периоде уровень ММР-9 крови достоверно выше, чем у здоровых. Во время приступа мигрени уровень ММР-9 крови также достоверно повышался по сравнению с фоном [33]. Таким образом, ММП-9 может связывать процессы гипервозбудимости с нарушением гематоэнцефалического барьера и воспалительными процессами.

Серотонинергическая система, выполняющая ингибирующую функцию в головном мозге, играет ключевую роль в патогенезе мигрени. У пациентов, страдающих этим заболеванием, изменяется уровень серотонина крови: в межприступовом периоде он ниже, а во время приступа – выше, чем у здоровых лиц. Во время приступа снижается концентрация серотонина в тромбоцитах. Наконец, при мигрени ускоряется распад серотонина. Специфические противомигренозные средства-триптаны, а также антидепрессанты, использующиеся для профилактики мигренозных приступов, реализуют свое действие через серотонинергическую систему. В связи с этим перспективным является изучение генов, вовлеченных в метаболизм серотонина. В настоящее время исследователи сошлись во мнении, что ген, кодирующий серотонин (*TPH*), не изменен у больных как с мигренью с аурой, так и без ауры, хотя АА-вариант А218С полиморфизма этого гена встречается у больных мигренью достоверно чаще [14]. Большинство исследований также не выявили изменений в генах, кодирующих серотониновые рецепторы мозга $5HT_{1A}$, $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ и моноаминооксидазы А и В [12, 18]. Более того, аллельные варианты $5HT_{1B}$ и $5HT_{1F}$-рецепторов никак не влияли на откликаемость пациентов на противомигренозное средство суматриптан – агонист $5HT_1$-рецепторов [18].

Тем не менее в ряде работ показаны изменения в гене, кодирующем белок–переносчик серотонина *(SLC6A4)*, расположенном на хромосоме 17q12. У пациентов с мигренью с аурой и без ауры обнаружена мутация в 5' регуляторном регионе этого гена [18]. При генотипе short/short гена

SLC6A4 (функциональная деления/замещение в области контроля транскрипции гена белка–переносчика серотонина) отмечалась высокая частота приступов мигрени, тогда как при генотипах long/long и long/short такой зависимости обнаружено не было [27]. В другом исследовании было показано, что генотип short/short гена *SLC6A4* предрасполагает к развитию мигрени с аурой, а мультиаллельный полиморфизм тандемных повторов того же гена характерен для мигрени без ауры. [35, 57]. При том и другом варианте нарушается обратный захват серотонина.

Дофаминергическая система также вовлечена в патогенез мигрени. Через эту систему реализуются продромальные и сопутствующие симптомы мигренозного приступа, а антагонист D2-рецепторов домперидон эффективно купирует эти нарушения. Дофаминергическая система снижает нейрональную возбудимость, регулирует церебральный кровоток. B. De Vries с соавторами была выделена подгруппа «дофаминергических пациентов с мигренью», для которых характерны такой симптом, как зевание перед или во время приступа мигрени, и вовлечение генов дофаминергической системы [12]. Мутации в гене *DRD2*, кодирующем D2 дофаминовые рецепторы, обнаружены у пациентов с мигренью с аурой, а также у пациентов с мигренью без ауры, у которых были выражены продромальные или сопутствующие симптомы (зевание, тошнота) [5]. Тем не менее в крупных исследованиях связи развития мигрени с аллельными вариантами генов *DRD1, DRD2, DRD3* и *DRD5,* кодирующих различные подтипы дофаминовых рецепторов, выявлено не было [51].

Изучение полиморфизмов других генов дофаминергической системы позволило выявить некоторые изменения, характерные для больных мигренью. Так, у пациентов с мигренью отмечаются низкие частоты аллелей в гене, кодирующем дофамин-β-гидроксилазу, что фенотипически проявляется повышением уровня дофамина. Эта мутация наиболее часто встречалась у мужчин, страдающих мигренью с аурой [5]. Мутации в гене *DAT*, кодирующем белок–переносчик дофамина, обнаружены у пациентов с хронической мигренью, тогда как у больных с эпизодической мигренью с аурой или без ауры такой мутации выявлено не было [5].

Другие гены-маркеры мигрени активно изучаются, но пока еще накоплено мало данных о их роли в патогенезе мигрени (табл. 3).

Еще одним немаловажным аспектом генетики мигрени является изучение наследственных заболеваний, в рамках которых мигренеподобная головная боль является одним из синдромов. К таким заболеваниям можно отнести синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами). В основе синдрома MELAS лежат точковые мутации митохондриальной ДНК. Кроме мигренеподобной головной боли ядром клинической картины синдрома MELAS являются непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, эпилептические приступы, наличие "рваных" красных волокон в биоптате мышц, лактат-ацидоз. Заболевание также характеризуется наличием деменции, миопатии, гемипареза, глухоты, мозжечковых симптомов, атрофии зрительных нервов, офтальмоплегии, пигментного ретинита и органных изменений, включающих нарушения сердечной проводимости и эндокринопатию. Мигрень является первым симптомом заболевания у трети пациентов, а в развернутой стадии мигренеподобные головные боли отмечаются у 77% больных [2]. Характерным признаком мигренеподобной головной боли при синдроме MELAS является изначально высокая частота и практически облигатное наличие рвоты во время приступа [2]. У 73% пациентов с синдромом MELAS, отмечающих мигренеподобные головные боли, выявляется мутация A3243G митохондриального генома [7]. Мигренеподобная головная боль – это также часть клинической картины других наследственных заболеваний, в основе которых лежит мутация митохондриальной ДНК (Синдром Лебера, синдром NAPR – невропатия, атаксия, пигментный ретинит) [7].

таблица 3: Основные полиморфизмы, исследованные при мигрени

Полиморфизм	Что кодирует ген	Роль в патогенезе	Взаимосвязь с развитием мигрени	Ссылка
GNAS1 T393C	$G_{\alpha s}$-протеин адренорецепторов	Ингибирование G-протеинов, приводит к ингибированию ц-АМФ и повышению гипервозбудимости нейронов	Увеличивает риск мигрени	45
NOS3 Glu298Asp	Эндотелиальная NO-синтетаза	NO регулирует сосудистый тонус и проведение болевых стимулов	Увеличивает риск мигрени с аурой	8
ESR1 G2014A	Рецептор к эстрогену	Является триггером колебания гормонов яичника	Увеличивает риск мигрени	56
A2AR	Рецептор к аденозину A2A	Потенцирует действие кальцийтонин-ген связанного пептида	Увеличивает риск мигрени с аурой	19
ACE I/D	Ангиотензин-превращающий фермент	Регуляция сосудистого тонуса	Увеличивает риск мигрени	22
HFE H63D	Ген гемохроматоза	Нарушается метаболизм железа, происходит его отложение в околоводопроводном сером веществе	Более позднее начало мигрени и высокая частота приступов	47
INSR 5 SNP* в гене	Инсулиновый рецептор	Участвует в метаболизме глюкозы	Увеличивает риск мигрени	48
TNFα −308 G/A	Фактор некроза опухоли α	Участвует в развитии асептического воспаления	Увеличивает риск мигрени	37
HCRTR2 1246G?A	Гипокретиновый рецептор 2-го типа	Нарушение нейротрансмиссии в гипоталамусе	Не влияет на риск мигрени	46
LTA C294T	Промоторная область гена лимфотоксина α	Участвует в развитии асептического воспаления	Увеличивает риск мигрени	32
TPH A218C	Триптофан гидроксилаза	Участвует в метаболизме серотонина	Не влияет на риск мигрени	14
COMT Val158Met	Катехол-О-аминотрансфераза	Участвует в обмене катехоламинов	Не влияет на риск мигрени	17
GSEP1 Ile105Val	Глютатион S-трансфераза	Участвует в антиоксидантной системе	Увеличивает риск мигрени без ауры	29

* SNP – однонуклеотидный полиморфизм

Другим наследственным заболеванием, протекающим с мигренеподобной головной болью, является синдром ЦАДАСИЛ (CADASIL) – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Заболевание обусловлено мутацией гена *NOTCH3*, расположенного на 19-й хромосоме и кодирующего трансмембранный рецептор, роль которого до конца не выяснена [7]. Головная боль встречается у 38% больных с синдромом ЦАДАСИЛ, при этом у 87% этих пациентов отмечается мигрень с аурой [42]. Для мигренеподобной головной боли при ЦАДАСИЛ характерны относительно короткие приступы (2–48 часов), наличие парестезий и выпадение полей зрения в виде пятен с двух сторон, развитие гемипареза [42].

Весьма перспективное с практической точки зрения направление исследования наследственности мигрени – ее фармакогенетические аспекты, а именно выявление генетических предикторов эффективности тех или иных препаратов. В одной из работ было показано, что откликаемость на специфические противомигренозные средства-триптаны не зависит от полиморфизма серотониновых рецепторов 1B и 1D [35]. В другом исследовании проводился анализ генов серотониновых рецепторов 1B HTR1B, моноаминоксидазы (основного фермента, участвующего в метаболизме триптанов), гена *SLC6A4* (гена белка-транспортера серотонина) и гена *DRD2* (гена дофаминовых рецепторов 2-го типа) у респондеров и нон-респондеров к ризатриптану [4]. Достоверные различия между двумя подгруппами были лишь по гену дофаминовых рецепторов.

Таким образом, в отличие от семейной гемиплегической мигрени, для «обычной» мигрени не существует конкретного гена. Тем не менее изучение генетики мигрени дает ключ к пониманию многих патофизиологических механизмов развития данного заболевания. Однако генетические исследования мигрени с аурой и без ауры позволяют обнаружить и изменения, имеющие прикладное значение. Так, генетический анализ способен помочь спрогнозировать течение заболевания. Примером может служить влияние гена гемахроматоза и гена белка–переносчика серотонина на хронификацию мигрени. У ряда пациентов можно спрогнозировать развитие осложнений: ген *MTHFR* увеличивает как риск развития мигрени, так и риск развития ишемического инсульта. Наконец, фармакогенетические исследования позволят добиться успеха в лечении многих пациентов, считающихся резистентными к терапии.

Список литературы

1. *Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А.* Мигрень (патогенез, клиника и лечение). СПб.: Медицинское издательство, 2001.

2. *Вельтищев Ю.Е., Темин П.А.* Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей. В кн.: Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.). М.: Медицина, 1998: 346–471.

3. Второй классификационный комитет. Международная классификация головной боли, 2-е издание. Международное общество головной боли, 2003. Пер. Осиповой В.В., Вознесенской Т.Г. А.О. «Гедеон Рихтер», 2003.

4. *Илларионкин С.Н. Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др.* Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

5. *Akerman S., Goatsby P.J.* Dopamine and migraine: biology and clinical implication. Cephalalgia 2007; 27: 1308–1314.

6. *Asuni C., Cherchi A., Congiu D. et al.* Association study between clinical response to rizatriptan and some candidate genes. J. Headache Pain 2007; 8: 185–189.

7. *Barbas N.R., Schuyler E.A.* Heredity, genes and headache. Seminars in Neurology 2006; 26: 507–514.

8. *Borroni B., Rao R., Liberini P. et al.* Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. Headache 2006; 46: 1575–1579.

9. *Corral J., Iniesta J.A., Gonzales-Conejero R. et al.* Migraine and prothrombotic risk factors. Cephalalgia 1998; 18: 257–260.

10. *De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat. Genet. 2003; 33: 192–196.

11. *De Tommaso M., Difruscolo O., Sardaro M. et al.* Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. Headache 2007; 47: 253–265.

12. *De Vries B., Haan J., Frants R.R. et al.* Genetic biomarkers for migraine. Headache 2006; 46: 1059–1068.

13. *Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G.* Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet 2005; 336: 371–377.

14. *Erdal N., Herken H., Yilmaz M. et al.* The A218C polymorphism of tryptophan hydroxylase gene and migraine. J. Clin. Neurosci. 2007; 14: 249–251.

15. *Gursoy-Ozdemir Y., Qiu J., Matsuoka N. et al.* Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J. Clin. Invest. 2004; 113: 1447–1455.

16. *Hademenos G.J., Alberts M.J., Award I. et al.* Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. Neurology 2001; 56: 997–1008.

17. *Hagen K., Pettersen E., Stovner L.J. et al.* The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. J. Headache Pain 2006; 7: 70–74.

18. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implication. Cephalalgia 2007; 27: 1295–1300.

19. *Hohoff C., Marziniak M., Lesch K.-P. et al.* An adenosine A2A receptor gene halotype is associated with migraine with aura. Cephalalgia 2007; 27: 177–181.

20. *Hovatta I., Kallela M., Farkkila M. et al.* Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine of 19p. Genomics 1994; 23: 707–709.

21. *Joutel A., Bousser M.G., Biousse V. et al.* A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat. Genet. 1993; 5: 40–45.

22. *Kara I., Ozkok E., Aydin M. et al.* Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. Cephalalgia 2007; 27: 235–243.

23. *Kara I., Sazci A., Ergul E. et al.* Association of the C677 and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. Brain. Res. Mol. Brain. Res. 2003; 111: 84–90.

24. *Kaunisto M.A., Kallela M., Hamalainen E. et al.* Testing variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. Cephalalgia 2006; 26: 1462–1472.

25. *Kim N.K., Choi B.O., Jung W.S. et al.* Hyperhomocysteinemia as an independent risk for silent brain infarction. Neurology 2003; 61: 1595–1599.

26. *Kirchmann M., Thompsen L.L., Olsen J.* The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. Am. J. Med. Genet. B., Neuropsychiatr. Genet. 2006; 141: 250–256.

27. *Kotoni K., Shimomura T., Shimomura F. et al.* A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attack. Headache 2002; 42: 893–895.

28. *Kowa H., Yasui K., Takeshima T. et al.* The homozygous C677 mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. Am. J. Med. Genet. 2000; 96: 762–764.

29. *Kusumi M., Ishizaki K., Kowa H. et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. Eur. Neurol. 2003; 49: 218–222.

30. *Lea R.A., Ovcaric M., Sundholm J. et al.* Genetic variants of angiotensin conversing enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. Brain Res. Mol. Brain. Res. 2005; 136: 112–117.

31. *Lea R.A., Ovcaric M., Sundholm J. et al.* The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. BMC Medicine. 2004; 2: 1741–1750.

32. *Lee K.-A., Jang S.Y., Sohn K.-M. et al.* Association between a polymorphism in the lymphotoxina promoter region and migraine. Headache 2007; 47: 1056–1062.

33. *Leira R., Sobrino T. et al.* MMP-9 immunoreactivity in acute migraine. Headache 2007; 47: 698–702.

34. *Magis D., Allena M., Coppola G. et al.* Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. Cephalalgia 2007; 27: 1142–1147.

35. *Marziniak M., Mossner R., Schmitt A. et al.* A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. Neurology 2005; 64: 157–159.

36. *May A., Ophoff R.A., Terwindt G.M. et al.* Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. Hum. Genet. 1995; 96: 604–608.

37. *McCarthy L.C., Hosford D.A., Riley J.H. et al.* Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. Genomics 2001; 78: 135–149.

38. *Mehrotra S., Vanmolkot K.R., Frants R.R. et al.* The phe-124-Cys and A-161T variants of the human 5-HT1B receptor gene are not major determinants of the clinical response to sumatriptan. Headache 2007; 47: 711–716.

39. *Moschiano F., D'Amico D., Ciusani E. et al.* Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke. Neurol. Sci. 2004; 25 (suppl.3.): 126–128.

40. *Moskowitz M.A.* Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. Functional Neurology 2007; 22: 133–136.

41. *Noble-Topham S.E., Dyment D.A., Cader M.Z. et al.* Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or chromosomal region, 19p13. Neurology 2002; 59: 1099–1101.

42. *Nyholt D.R., Lea R.A., Goadsby P.J. et al.* Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. Neurology 1998; 50: 1428–1432.

43. *Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell 1996; 87: 543–552.

44. *Oterino A., Valle N., Bravo Y. et al.* MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migreneurs. Cephalalgia 2004; 24: 491–494.

45. *Oterino A., Ruiz-Alegria C., Castillo J. et al.* GNAS 1 T393C polymorphism is associated with migraine. Cephalalgia 2007; 27: 429–434.

46. *Pinessi L., Binello E., De Martino P. et al.* The 1246G→A polymorphism of the HCRTR2 gene is not associated with migraine. Cephalalgia 2007; 27: 945–949.

47. *Rainero I., Rubino E., Rivoiro C. et al.* Haemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and migraine: an association study. Cephalalgia 2007; 27: 9–13.

48. *Rainero I, Grimaldi L, Salani G, et al.* Association between the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A gene polymorphism and migraine. Neurology 2004; 62: 141–43.

49. *Russell M.B., Olesen J.* Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. BMJ 1995; 311: 541–544.

50. *Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M. et al.* Migraine and MTHFR C677 genotype in a popular-based sample. Ann. Neurol. 2006; 59: 372–375.

51. *Shepherd A.G., Lea R.A., Hutchins C. et al.* Dopamine receptor genes and migraine with and without aura: an association study. Headache 2002; 42: 346–351.

52. *Stewart W.F., Bigal M.E., Kolodner K. et al.* Familial risk of migraine: variation by proband age at onset and headache severity. Neurology 2006; 66: 344–348.

53. *Storer R.J., Goadsby P.J.* Microiontophoretic application of serotonin agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. Brain 1997; 120: 2171–2177.

54. *Terwindt G.M., Ophoff R.A., van Eijk R. et al.* Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. Neurology 2001; 56: 1028–1032.

55. *Van de Ven R.C.G., Kaja S., Plomp J.J. et al.* Genetic models of migraine. Arch Neurol. 2007; 64: 643–646.

56. *Wessman M., Terwindt G.M., Kaunisto M. et al.* Migraine: a complex genetic disorder. Lancet Neurol. 2007; 6: 521–532.

57. *Yilmaz M., Erdal M.E., Herken H. et al.* Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. J. Neurol. Sci. 2001; 186: 27–30.

Genetics of migraine

J.E. Azimova[1], G.R. Tabeeva[1], E.A Klimov[2]

[1]I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

[2] N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Key words: migraine, polymorphism, gene.

Hereditary factor increases the risk of migraine and underlies in many respects the development of symptoms and the disease course. Last years, basic genetic studies in migraine resulted in impressive achievements, which gave the key to understanding pathophysiological processes in this disease. At the same time, many questions remain unanswered. Most interesting is the search for genetic markers of migraine and their phenotypical correlates. From practical viewpoint, equally promising in migraine heredity studies are pharmacogenetic aspects, namely, identification of genetic predictors of the efficacy of particular medications. In this review, modern approaches to genetic studies in migraine are discussed, and presently known genetic biomarkers and their possible role in the disease development are presented.