



AVALUACIÓ DE GENS DE SUSCEPTIBILITAT  
A FORMES COMUNES DE MIGRANYA

ROSER COROMINAS CASTIÑEIRA





# AVALUACIÓ DE GENS DE SUSCEPTIBILITAT A FORMES COMUNES DE MIGRANYA

Memòria presentada per  
**Roser Corominas Castiñeira**

Per optar al grau de  
**Doctora per la Universitat de Barcelona**

Programa de Genètica  
Departament de Genètica  
Bienni 2003-2005

Tesi dirigida pel **Dr. Bru Cormand Rifà** i el **Dr. Alfons Macaya Ruiz** al Laboratori de Neurologia Infantil i Psiquiatria Genètica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i al Departament de Genètica de la Universitat de Barcelona.

Dr. Bru Cormand Rifà

Dr. Alfons Macaya Ruiz

Roser Corominas Castiñeira

2009



# PRESENTACIÓ

La migranya és un trastorn neurològic molt freqüent a la població que es caracteritza per episodis de cefalea recurrents i incapacitants. Entre episodis, les persones afectades són asimptomàtiques i poden desenvolupar una vida normal. La migranya suposa, a més d'una reducció de la qualitat de vida dels afectats, un important cost econòmic a la societat, tant a nivell d'assistència sanitària com per les pèrdues degudes a l'absentisme laboral i/o la disminució del rendiment durant els episodis.

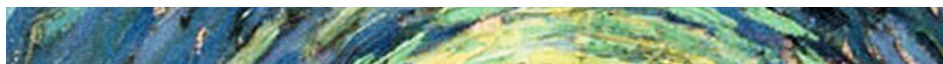
La migranya té una etiologia complexa en què participen múltiples gens de predisposició que interactuen amb factors ambientals. Però les causes i els mecanismes precisos pels quals es desencadenen els episodis són encara força desconeguts. Aprofundir en l'estudi de les bases genètiques de les migranyes ajudarà a millorar el coneixement de la malaltia i permetrà, en el futur, millorar la qualitat de vida dels pacients adequant el tractament farmacològic més eficaç per a cada persona.

Aquest treball reflecteix l'evolució que han viscut durant els darrers anys els estudis de malalties complexes. S'ha avaluat la participació de variants de susceptibilitat a migranya o a alguna de les subcategories clíniques mitjançant estudis d'associació de tipus cas-control. S'han estudiat 255 polimorfismes, seleccionats majoritàriament en base a criteris de cobertura gènica, que pertanyen a 45 gens que codifiquen receptors hormonals, proteïnes relacionades amb els sistemes de neurotransmissió serotoninèrgic i dopaminèrgic, i proteïnes que participen en la regulació de la secreció sinàptica.

MIGRAINE a 1 de Març de 2009  
21.363 entrades a PubMed  
12.700.000 resultats a Google



# ÍNDEX







# INTRODUCCIÓ

## 1 Característiques de les migranyes

1.1	Característiques clíniques generals .....	3
1.2	Diagnòstic de la migranya .....	4
1.2.1	Classificació de les cefalees .....	4
1.2.2	La migranya sense aura (MO) .....	5
1.2.3	La migranya amb aura (MA) .....	6
1.2.4	Sistema de classificació alternatiu: anàlisi de les classes latents.....	8
1.3	Epidemiologia .....	8
1.3.1	Prevalença de la migranya .....	8
1.3.2	Distribució de la migranya per edat i sexe .....	9
1.3.3	Prevalença de les diferents categories diagnòstiques.....	10
1.4	Fisiopatologia de la migranya .....	10
1.4.1	La depressió cortical propagant provoca l'aura.....	10
1.4.2	La depressió cortical propagant activa el sistema trigeminovascular .....	11
1.4.3	L'activació del sistema trigeminovascular provoca dolor, inflamació neurogènica i sensibilització .....	12
1.4.4	Possibles desencadenants de la CSD i la migranya en el cervell humà..	13
1.5	Tractament .....	15
1.5.1	Tractament agut .....	15
1.5.2	Tractament preventiu.....	16
1.5.3	Futurs tractaments.....	16
1.6	Comorbiditat.....	17
1.7	Impacte socioeconòmic.....	18

## 2 Bases genètiques de les migranyes

2.1	Heretabilitat de la migranya .....	19
2.1.1	Estudis familiars .....	19
2.1.2	Estudis de bessons.....	20
2.1.3	Model de transmissió genètica .....	20
2.2	Estudis genètics en formes rares de migranya: migranya hemiplègica (HM) .....	21
2.3	Estudis genètics en formes comunes de migranya .....	23
2.3.1	Estudis de lligament genètic en formes comunes de migranya.....	23
2.3.1.1	Estudis de lligament genètic a escala genòmica .....	24
2.3.1.2	Estudis de lligament genètic a regions candidates .....	26
2.3.2	Anàlisi mutacional dels gens <i>CACNA1A</i> i <i>ATP1A2</i> en MO i MA .....	27
2.3.3	Identificació de variants de susceptibilitat: estudis d'associació .....	27
2.3.3.1	Estudis d'associació en migranya .....	29
2.3.3.2	Meta-anàlisi de polimorfismes implicats en migranya.....	30
2.4	Models animals de migranya .....	33

## 3 Gens candidats a participar en la susceptibilitat a migranya estudiats en aquest treball

3.1	Gens relacionats amb hormones ovàriques i migranya .....	35
3.1.1	Participació de mecanismes hormonals a la migranya.....	35
3.1.2	Estudis d'associació de gens relacionats amb hormones .....	37
3.2	El sistema serotoninèrgic i la migranya.....	40
3.2.1	El sistema serotoninèrgic.....	40

3.2.2	Participació del sistema serotoninèrgic en la migranya.....	41
3.2.3	Estudis d'associació de gens del sistema serotoninèrgic en la migranya.....	42
3.3	El sistema dopaminèrgic i la migranya.....	46
3.3.1	El sistema dopaminèrgic.....	46
3.3.2	Participació del sistema dopaminèrgic en la migranya.....	47
3.3.3	Estudis d'associació realitzats en gens del sistema dopaminèrgic.....	48
3.4	Control de la neurosecreció: participació en la migranya?.....	52
3.4.1	Generalitats.....	52
3.4.2	Principals mecanismes efectors i reguladors de la fusió de vesícules sinàptiques.....	53

## OBJECTIUS

Objectius.....	59
----------------	----

## RESULTATS

### Resultats capítol 1

Article capítol 1. Receptors hormonals.....	63
Annex capítol 1.....	69
1.1 Materials i mètodes complementaris.....	69
1.1.1 Extracció de mostres de d'ADN.....	69
1.1.2 Selecció de SNPs i disseny dels estudis.....	69
1.1.3 Genotipació de polimorfismes per PCR-RFLP o PCR-SSCP.....	70
1.2 Resultats complementaris.....	71

### Resultats capítol 2

Article capítol 2. Neurotransmissió serotoninèrgica.....	75
Annex capítol 2.....	101
2.1 Materials i mètodes complementaris.....	101
2.1.1 Mesures d'estratificació poblacional.....	101
2.1.2 Anàlisis de múltiples marcadors.....	101
2.2 Resultats complementaris.....	102

### Resultats capítol 3

Article capítol 3. Neurotransmissió dopaminèrgica.....	103
Annex capítol 3.....	127
3.1 Resultats complementaris.....	127

### Resultats capítol 4

Article capítol 4. Neurosecreció sinàptica (I).....	131
Annex capítol 4 (I).....	139
4.1 Materials i mètodes complementaris.....	139
4.1.1 Mostres d'ADN.....	139
4.1.2 Selecció de SNPs i disseny dels estudis.....	139
4.1.3 Genotipació de polimorfismes per PCR-RFLP o PCR-SSCP.....	139
4.2 Resultats complementaris.....	141
Article capítol 4. Neurosecreció sinàptica (II).....	143
Annex capítol 4 (II).....	167

4.3 Resultats complementaris.....	167
-----------------------------------	-----

## DISCUSSIÓ

Discussió .....	171
-----------------	-----

### 1 Característiques de la mostra recollida

1.1 Els pacients amb migranya .....	173
1.1.1 Logística de la recollida de casos amb migranya.....	173
1.1.2 Característiques clíniques dels pacients de l'àrea de Barcelona.....	174
1.2 Consideracions sobre les formes comunes de migranya.....	175
1.2.1 La migranya sense aura i la migranya amb aura, mateix trastorn? .....	175
1.2.2 Formes comunes de migranya i altres cefalees primàries .....	176
1.2.3 Consideracions sobre la migranya hemiplègica.....	177
1.2.4 Altres mètodes de classificació de les migranyes .....	178
1.3 La població control.....	180

### 2 Consideracions generals sobre els estudis d'associació

2.1 Determinació del fenotip en una malaltia complexa.....	182
2.2 Errors de genotipació .....	182
2.3 Estratificació poblacional.....	184
2.4 Selecció de polimorfismes i arquitectura gènica .....	186
2.4.1 Selecció de variants polimòrfiques.....	186
2.4.2 Freqüència de la variant de susceptibilitat .....	188
2.5 Estimació d'haplotips .....	189
2.6 Interaccions gen-gen i gen-ambient .....	190
2.7 Mecanismes epigenètics.....	191
2.8 Correccions per múltiples comparacions .....	191
2.8.1 La correcció de Bonferroni per múltiples comparacions.....	192
2.8.2 Mètodes alternatius de correcció per a múltiples comparacions .....	192
2.8.3 Múltiples estudis amb les mateixes mostres .....	193
2.9 Rèpliques .....	194
2.10 Poder estadístic .....	195
2.11 Diferències genètiques entre poblacions .....	198
2.12 Meta-anàlisis i biaix de publicacions .....	199

### 3 Consideracions particulars sobre els resultats obtinguts

3.1 Estudi de gens de receptors hormonals.....	201
3.2 Estudi de gens relacionats amb el sistema serotoninèrgic.....	202
3.3 Estudi de gens relacionats amb el sistema dopaminèrgic.....	206
3.4 Estudi de gens relacionats amb l'exocitosi sinàptica.....	207

### 4 Perspectives de futur en l'estudi de les malalties complexes com la migranya

4.1 Els estudis d'associació a escala genòmica .....	210
4.2 Altres variants implicades en malalties complexes .....	211
4.3 El projecte dels 1000 genomes.....	212

4.4 Recursos necessaris per progressar en els estudis d'associació a partir dels coneixements actuals.....	212
--	-----

## **CONCLUSIONS**

Conclusions.....	217
------------------	-----

## **BIBLIOGRAFIA**

Bibliografia.....	221
-------------------	-----

## **APÈNDIX**

Apèndix.....	241
--------------	-----

## ABREVIATURES

5HIAA: 5-hidroxiindolacètic  
5HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina  
5HTR: receptor de serotonina  
8'-OH-DHE: 8'-hidroxi- dihidroergotamina  
µl: microlitre  
AA: àcid araquidònic  
AADC: decarboxilasa d'aminoàcids aromàtics  
ACE: enzim convertidor d'angiotensina  
ACh: acetilcolina  
ADN: àcid desoxiribonucleic  
ADRB2: receptor β2-adrenèrgic  
AINE: antiinflamatori no esteroides  
AMPC: adenosina monofosfat cíclic  
ATP: adenosina trifosfat  
Ca<sup>2+</sup>: ió calci  
CGRP: pèptid relacionat amb el gens de la calcitonina  
COMT: catecol-O-metil transfera  
CNV: variant de número de còpies  
CSD: depressió cortical propagant  
DA: dopamina  
DAT: transportador de dopamina  
DBH: dopamina β hidroxilasa  
DDC: decarboxilasa d'aminoàcids aromàtics  
de: desviació estàndard  
DHE: dihidroergotamina  
DZ: bessos dizigòtics  
EA2: àxia episòdica de tipus 2  
FHM: migranya hemiplègica familiar  
GABA: àcid γ-butíric  
GWAS: estudi d'associació a escala genòmica  
H<sup>+</sup>: ió hidrògen  
HM: migranya hemiplègica  
IBD: idèntic per descendència  
ICHD: The International Classification for Headache Disorders  
IHS: International Headache Society  
indel: inserció-deleció  
K<sup>+</sup>: ió potassi  
LCA: anàlisi de les classes latents  
LD: desequilibri de lligament  
L-DOPA: L-dihidrofenilalanina  
LOD: logaritme en base 10 de la probabilitat de lligament  
MA: Migranya amb aura  
MAO: Monoamina oxidasa  
mCPP: (m-clorofenilpiperazina)

min: minut  
ml: mililitres  
mm: milímetre  
MTHFR: reductasa de metilè tetrahidrofolat  
MO: Migranya sense aura  
MZ: bessons monozigòtics  
Na<sup>+</sup>: ió sodi  
NKA: neurokinina A  
NO: òxid nítric  
PAG: substància gris periaqueductal  
PAH: fenilalanina hidroxilasa  
pb: parelles de bases  
PET: tomografia per emissió de positrons  
RFLP: polimorfismes de longitud de fragments de restricció *Restriction Fragment Length Polymorphism*  
RR: risc relatiu  
SCA6: atàxia espinocerebel·losa de tipus 6  
SERT: transportador de serotonina  
SHM: migranya hemiplègica esporàdica  
SNARE: Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment protein REceptor  
SNC: sistema nerviós central  
SNP: polimorfisme de un únic nucleòtid  
SP: substància P  
SPG: gangli esfenopalatí  
SSCP: anàlisi de polimorfismes de cadena senzilla  
SSN: nucli salivar superior  
STX1A: syntaxina 1A  
TDT: test de desequilibri de transmissió  
TG: gangli trigemin  
TGVS: sistema trigeminovascular  
TH: tirosina hidroxilasa  
TNC: Nucli caudat trigeminal  
TPH: triptòfan hidroxilasa  
VIP: pèptid intestinal vasoactiu  
HM: migranya hemiplègica