

آیا همبستگی ژنتیکی بین ژن CACNA1A و فرم معمول میگرن در شهر اصفهان وجود دارد؟

دکتر مریم استاد شریف^۱، دکتر عباس قربانی^۲، دکتر منصور صالحی^۳، دکتر رخساره معمار^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن همی‌پلژیک خانوادگی (familial hemiplegic migraine یا FHM)، یک نوع نادر از میگرن است که نقش ژن CACNA1A در آن به اثبات رسیده است. در مطالعه‌ی حاضر، ۶ جهش شایع ژن CACNA1A بر روی بیماران مبتلا به فرم معمول میگرن در جمعیت اصفهان بررسی شد.

روش‌ها: جمعیت مورد مطالعه شامل ۷۴ بیمار بود که به دو گروه با سابقه‌ی فامیلی و بدون سابقه‌ی فامیلی مبتلا به میگرن تقسیم گردیدند. اطلاعاتی نظیر فرکانس و مدت زمان حملات میگرنی، شدت بیماری و کیفیت زندگی بر اساس پرسشنامه‌ی HIT6 (Headache impact test) و MSQ2 (Migraine-specific quality of life questionnaire) گردآوری شد. نمونه‌های DNA بیماران برای تعیین توالی اگزون‌های ۵، ۱۶، ۳۲ و ۳۶ ژن CACNA1A آماده شد.

یافته‌ها: ۵۰ بیمار مبتلا به میگرن با سابقه‌ی فامیلی و ۲۴ بیمار بدون سابقه‌ی فامیلی بودند. میانگین \pm انحراف معیار تعداد حملات میگرن در ماه (فرکانس) و مدت زمان حملات میگرنی (میزان سردرد بر حسب ساعت در ماه)، شدت بیماری و کیفیت زندگی در مبتلایان به میگرن با سابقه‌ی فامیلی به ترتیب $8/11 \pm 9/66$ ، $11/49 \pm 18/08$ ساعت، $7/03 \pm 62/84$ و $13/5 \pm 44/8$ و در بیماران بدون سابقه‌ی فامیلی به ترتیب $9/39 \pm 9/95$ ، $12/11 \pm 18/83$ ساعت، $6/55 \pm 61/04$ و $10/9 \pm 38/38$ بود. تنها تفاوت معنی‌دار در کیفیت زندگی در دو گروه بیماران مشاهده شد ($P = 0/047$). آنالیز تعیین توالی در ژن CACNA1A در ۳۰ بیمار مبتلا به میگرن با سابقه‌ی فامیلی مثبت نشان داد که در ۹ نفر از بیماران پلی‌مورفیسم (nt 2369 G \rightarrow A) در اگزون ۱۶ وجود داشت. همچنین در تعیین توالی هیچ جهشی مشاهده نگردید. در این تحقیق ارتباط معنی‌داری بین میانگین فرکانس، مدت زمان حملات میگرنی، شدت بیماری و کیفیت زندگی با پلی‌مورفیسم دیده نشد.

نتیجه‌گیری: داده‌های این مقاله حاکی از آن است که در بین ۳۰ بیمار مبتلا به میگرن در جمعیت اصفهان، هیچ جهشی مشاهده نشد. به عبارت دیگر ارتباطی بین ژن درگیر در FHM و مبتلایان به میگرن در اصفهان وجود ندارد.

واژگان کلیدی: فرم معمول میگرن، جمعیت اصفهان، کیفیت زندگی

ارجاع: استاد شریف مریم، قربانی عباس، صالحی منصور، معمار رخساره. آیا همبستگی ژنتیکی بین ژن CACNA1A و فرم معمول

میگرن در شهر اصفهان وجود دارد؟. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۵): ۱۱۱۳-۱۱۰۵

مقدمه

۱۶ درصدی در جمعیت عمومی است به گونه‌ای که ۲۰ درصد از جمعیت بزرگسالان را شامل می‌شود

میگرن یک اختلال رایج نورولوژیک با شیوع

۱- استادیار. گروه علوم پایه‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد خوراسگان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

(۱) و در زنان (با شیوع ۲۴ درصد) شایع تر از مردان (با شیوع ۱۲ درصد) است (۲).

دو الگوی اصلی این بیماری میگرن بدون اورا (Migraine without aura یا MO) و میگرن همراه با اورا (Migraine with aura یا MA) است که در نوع اخیر سر درد با یک نشانه‌ی نورولوژیک همراه است (۳-۴). مطالعه بر روی دو قلوها و خانواده‌های آن‌ها نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی به ویژه در MA نقش دارند (۲-۳).

این بیماری از نظر ژنتیکی پیچیده است؛ چرا که عوامل محیطی و ژنتیکی بسیاری در آن نقش دارند. در نیمی از بیماران یکی از خویشاوندان درجه‌ی اول مبتلا به میگرن است که خود نشان‌دهنده‌ی ارتباط بالای این بیماری با ژنتیک و وراثت است (۴). با وجود بعضی از موارد Heterogenicity کلینیکی در MA و زیر شاخه‌های MO، Mochi و همکاران (۵) به وسیله‌ی آنالیز Segregation امکان وجود یک علت مشابه یا مشترک ژنتیکی را برای این دو نوع میگرن مطرح کردند؛ مطالعات دیگری نیز به تأیید این مطلب پرداختند (۶).

میگرن همی‌پلژیک خانوادگی (FHM) یا Familial hemiplegic migraine یکی از قوی‌ترین میگرن‌های ارثی است که نوعی سر درد ارثی اتوزومال غالب نادر از زیر شاخه‌های MA است (۲). از نظر ژنتیکی، FHM یک بیماری ناهمگن (هتروژن) است. Joutel و همکاران اولین ژن درگیر در این بیماری را در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ شناسایی کرد (۷). بعد از آن Ophoff و همکاران این ژن را CACNL1A4 نام‌گذاری کردند (۸).

محصول این ژن، زیر واحد $\alpha 1A$ کانال کلسیمی

وابسته به ولتاژ از نوع P/Q است (۸). این کانال‌ها ساختار پروتئینی دارند که از چند زیر واحد پروتئینی بزرگ تشکیل شده است و محل استقرار آن‌ها در غشای هسته است. در هنگام دپلاریزاسیون غشا، این کانال باز می‌شود و به یون کلسیم اجازه‌ی ورود به درون سلول را می‌دهد. در سلول‌های عصبی، کانال‌های مذکور نقش مهمی در تحریک نورون و آزاد شدن نوروترانسمیترها دارند (۹-۱۰).

ژن CACNA1A ژن بزرگی با ۴۷ اگزون است و اگزون ۴۷ آن شامل تکرارهای CAG است که وضعیت پلی مورفیک دارد (۸). جهش در این ژن در حدود ۵۰ درصد خانواده‌ها با سابقه‌ی FHM و علائم مغزی گزارش شده است. تاکنون حدود ۱۵ جهش در ۳۱ خانواده با علائم FHM و دو مورد تک گیر با علائم میگرن همی‌پلژیک گزارش گردیده است (۸، ۱۱، ۲۰). تمام ۱۵ جهش از دسته جهش‌های بدمعنی (Missense) می‌باشند که باعث تبدیل کد یک اسید آمینه به اسید آمینه‌ی دیگر می‌شوند (۲۱).

از سوی دیگر گزارش‌های مختلفی مبتنی بر امکان دخالت ژن CACNA1A در میگرن بدون داشتن علائم همی‌پلژیک هم وجود دارد (۲۲-۲۳)، اما برخی مطالعات دیگر نشان‌دهنده‌ی وجود تناقضاتی هستند (۲۴-۲۶). هدف این مطالعه بررسی جهش در ژن CACNA1A در بیماران مبتلا به میگرن MA و MO با سابقه‌ی فامیلی مثبت در ساکنین اصفهان بود.

روش‌ها

دو زیر مجموعه میگرن یعنی میگرن MA و MO به وسیله‌ی پرسش و بررسی توسط نورولوژیست بالینی و طبق ضوابط انجمن بین‌المللی سر درد (HIS) یا

International headache society) انتخاب شدند.

همه‌ی اطلاعات شامل جنس، سن، سابقه‌ی خانوادگی، علایم اورا، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، متوسط زمان و تعداد حملات سر درد در ماه در ۷۴ مورد بیمار توسط پرسشنامه گردآوری شد. شدت سر درد به وسیله‌ی پرسشنامه‌ی آزمون شدت اثر سر درد (Headache impact test یا HIT6) و کیفیت زندگی بیمار بر طبق پرسشنامه‌ی کیفیت زندگی ویژه‌ی میگرن (MSQ v2.1 یا Migraine-specific quality of life questionnaire) مورد بررسی قرار گرفت (۲۷).

به دنبال مطالعات ژنتیکی (کشف جهش در FHM) برای بررسی جهش ۳۰ بیمار که سابقه‌ی خانوادگی MA و MO در خویشاوندان درجه‌ی اول خود داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند.

DNA ژنومی از سلول‌های خون محیطی به همراه EDTA به وسیله‌ی مینی کیت DNA کپازن استخراج شد (cat No: 51304). با توجه به مطالعات انجام‌پذیرفته، مشخص شد که چهار آگرون ۵، ۱۶، ۳۲ و ۳۶ فراوان‌ترین جهش‌ها (S218L، T666M، R1667W، L1682P، W1683R و I1811L) را در

خانواده‌های دارای FHM دارا می‌باشند (۳۰-۲۸، ۸). واکنش PCR در حجم ۵۰ میکرولیتر که شامل ۲۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA بیمار، ۱۰ پیکومول از پرایمرهای پیشرو و معکوس، ۲/۵ میلی‌مول MgCl₂، ۲۰۰ میلی‌مول از هر dNTP و ۱ واحد Taq DNA polymerase (Roche diagnostics، Mannheim، Germany) انجام شد. شرایط دمایی PCR به شرح زیر بود:

۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۳۵ سیکل و به دنبال آن یک دور ۷ دقیقه‌ای در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و سپس از ۶ دقیقه واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد.

توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ گزارش گردیده است.

محصول مورد نظر به مدت ۵۰ دقیقه در ژل آگاروز ۲ درصد درون 0.5 X TBE با ولتاژ ۱۱۰ گسترش پیدا کرد و در رنگ‌آمیزی با برماید اتیدیم ۰/۰۰۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر قابل رؤیت شد. محصولات PCR با کیفیت، جهت تعیین توالی ارسال شد. نتایج تعیین

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در (PCR) (۸)

اگزون	نوع تغییرات اسید آمینه	پرایمر معکوس	پرایمر پیشرو	دمای الحاق درجه‌ی سانتی‌گراد	اندازه‌ی محصول جفت باز
۵	S218L	ctg cct aat cct ccc aag ag	ctt ggt ggc ggg gtt t	۶۰	۲۹۰
۱۶	T666M	acc ctc cct tga gcc cct	tcc aca gct gca tct cca ag	۶۰	۲۷۰
۳۲	R1667W L1682P W1683R	gtc acc tgt ctt ctc agc	tct gtg agt ggt gac agc tc	۶۰	۲۴۰
۳۶	I1811L	ctg act gaa cct gtg aga c	ttc att ccc teg gtc tct gc	۶۰	۳۵۰

جدول ۲. مقایسه‌ی ویژگی‌هایی نظیر شدت بیماری، فرکانس، مدت زمان و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به میگرن به تفکیک سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به میگرن در خانواده‌ی درجه اول

مقدار P	با سابقه‌ی فامیلی	بدون سابقه‌ی فامیلی	متغیر
۰/۴۱۲	۱۰/۷۸ ± ۳۳/۲۴	۹/۶۲ ± ۳۵/۳۷	سن (سال)*
۰/۶۲۵			جنس**
	۴۰ (۸۰)	۱۸ (۷۵)	زن
	۱۰ (۲۰)	۶ (۲۵)	مرد
۰/۴۸۳			وضعیت تأهل**
	۴۱ (۸۲)	۱۸ (۷۵)	متأهل
	۹ (۱۸)	۶ (۲۵)	مجرد
۰/۸۸۹	۹/۶۶ ± ۸/۱۱	۹/۹۵ ± ۹/۳۹	فرکانس حملات میگرن (تعداد در ماه)
۰/۷۹۶	۱۸/۰۸ ± ۱۱/۴۹	۱۸/۸۳ ± ۱۲/۱۱	مدت زمان حملات میگرن (ساعت)
۰/۲۹۷	۶۲/۸۴ ± ۷/۰۳	۶۱/۰۴ ± ۶/۵۵	شدت بیماری بر اساس HIT61
۰/۰۴۷	۴۴/۸ ± ۱۳/۵	۳۸/۳۸ ± ۱۰/۹	کیفیت زندگی بر اساس MSQ2

** (درصد) تعداد

* انحراف معیار ± میانگین

HIT6: Headache impact test

MSQ: Migraine-specific quality of life questionnaire

مبتلا به میگرن با سابقه‌ی فامیلی میگرن در بستگان درجه‌ی اول به شکل معنی‌داری کمتر از بیماران مبتلا به میگرن بدون سابقه‌ی فامیلی ابتلا به میگرن در بستگان درجه‌ی اول بود ($P = ۰/۰۴۷$)

آنالیز جهش چهار اگزون ژن CACNA1A نشان‌دهنده‌ی هیچ جهشی نبود ولی پلی مورفیسم گزارش شده‌ای به شکل تغییر G به A در اگزون ۱۶ در ۹ بیمار مشاهده شد (nt2369, G→A) (شکل ۱). هیچ رابطه‌ی معنی‌داری مابین پلی مورفیسم و نوع میگرن، شدت، تعداد حملات، مدت سر درد، کیفیت زندگی در بیماران با سابقه‌ی فامیلی میگرن مشاهده نشد (جدول ۳).

بحث

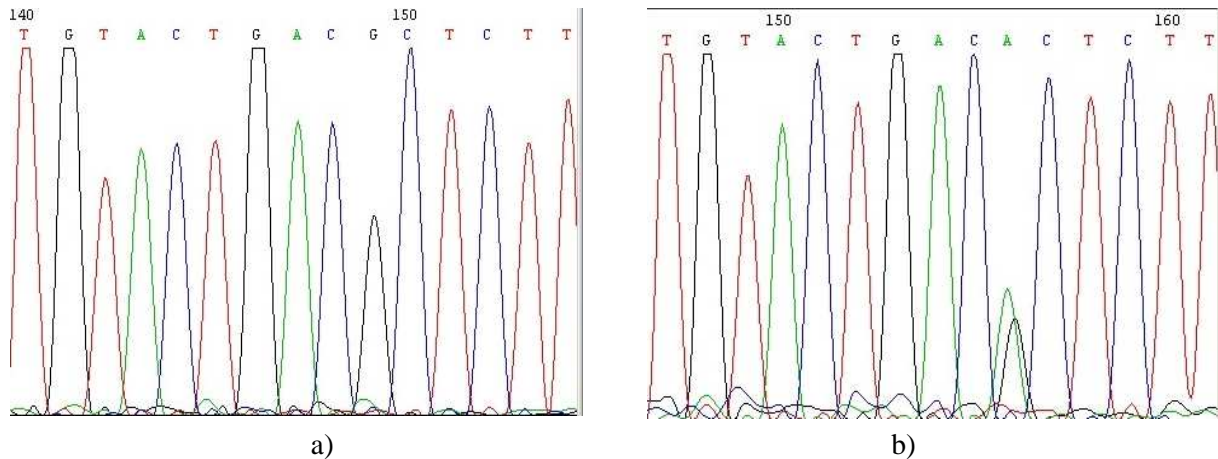
در بیماران مورد مطالعه‌ی ما، هیچ جهشی در اگزون‌های مورد بررسی ژن CACNA1A دیده نشد،

توالی با توالی‌های منتشرشده توسط Chromas (GenBank no.X99897) نسخه‌ی ۲/۰۱ (version 2.01, Chromas LITE) و DNAMAN نسخه‌ی ۷/۰/۳/۲۰ مقایسه شد.

آنالیز آماری به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. مقایسه‌ی مشخصه‌های کلینیکی زیر شاخه‌های میگرن و پلی مورفیسم و سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به میگرن به وسیله‌ی آزمون‌های Student-t و χ^2 به دست آمد.

یافته‌ها

۷۴ بیمار وارد مطالعه شدند. مقایسه‌ی مشخصات اولیه، شدت، تعداد حملات، مدت حملات و کیفیت زندگی بیماران بر اساس سابقه‌ی فامیلی ابتلا به میگرن در بستگان درجه‌ی اول در جدول ۲ آمده است. بر طبق MSQ scale کیفیت زندگی در بیماران



شکل ۱. تعیین توالی اگزون ۱۶ در دو بیمار. شکل a تعیین توالی مربوط به یک بیمار است که در محل نوکلئوتید ۱۴۹ (nt2369, G) نوکلئوتید G دیده می‌شود. در شکل b الکتروفورگرام مربوط به بیمار دیگری است که در محل نوکلئوتید ۱۵۶ (nt2369, G→A) پلی مورفیسم دیده می‌شود.

جدول ۳. ارتباط بین پلی مورفیسم و نوع میگرن، شدت بیماری، فرکانس، مدت زمان حملات و کیفیت زندگی در بین بیماران میگرنی با سابقه فامیلی مثبت

مقدار P	پلی مورفیسم	عدم وجود پلی مورفیسم	
	۳ (۳۳/۳)	۶ (۲۸/۶)	میگرن اورا*
۰/۷۹۴	۶ (۶۶/۷)	۱۵ (۷۱/۴)	میگرن بدون اورا*
۰/۳۰۸	۶/۰۹ ± ۶۵/۱۱	۶/۴۷ ± ۶۲/۴۷	شدت بیماری بر اساس HIT61**
۰/۸۶۲	۹/۸۲ ± ۴۳/۵۶	۱۳/۳۵ ± ۴۴/۴۳	کیفیت زندگی بر اساس MSQ2**
۰/۵۵۱	۷/۹۳ ± ۵۵/۹	۹/۳۴ ± ۱۱/۷۱	فرکانس حملات میگرن (تعداد در ماه)**
۰/۶۱۴	۱۳/۳۸ ± ۲۰/۸۸	۱۲/۵۵ ± ۱۸/۲۸	مدت زمان حملات میگرن (ساعت)**

** : انحراف معیار ± میانگین

* : (درصد) تعداد

HIT6: Headache impact test

MSQ: Migraine-specific quality of life questionnaire

مونوژنیک به ارث می‌رسد، اما CACNA1A تنها ژن مستعد در انواع میگرن به حساب نمی‌آید (۲۱). در این مطالعه جهشی در ژن CACNA1A دیده نشد. مطابق با یافته‌های ما، برخی مطالعات چنین نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند. در راستای مطالعات ما اکثر مطالعات در کشورهای غربی (۳۷-۳۱، ۶) و شرق آسیا (۲۶، ۲۴)، هیچ ارتباطی بین مکان‌های درگیر مربوط به FHM با میگرن با اورا و بدون اورا دیده نشده است. در دو مطالعه با تعداد کمی بیمار در

ولی پلی مورفیسم شناخته شده‌ای به شکل تغییر G به A در اگزون ۱۶ در ۹ بیمار مشاهده گردید (nt2369, G→A).

میگرن یک بیماری پلی‌ژنیک و چند عاملی می‌باشد که عوامل ژنتیکی به همراه عوامل محیطی در بروز آن نقش دارند. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی در میگرن با اورا نسبت به میگرن بدون اورا از اهمیت بیشتری برخوردار هستند (۲۱). FHM تنها شکل میگرن با اورا است که به صورت

به نظر می‌رسد که عملکرد کانال‌های کلسیم نوع P/Q در بیماران مبتلا میگرن تحت نفوذ واریانت‌های ژنتیکی همانند پلی مورفیسم می‌باشد (۴۲). شاید این پلی مورفیسم‌ها عوامل مسؤول در بیماری میگرن باشند (۳۳). برای تأیید این فرضیه، انجام مطالعات بیشتری در اندازه‌های وسیع‌تر لازم است.

نتیجه‌گیری

به نظر نمی‌رسد که ژن CACNA1A یک ژن درگیر و مستعدکننده برای انواع میگرن در جامعه‌ی بیماران مورد مطالعه‌ی ما در اصفهان باشد. پلی مورفیسم شناخته‌شده‌ای (nt2369, G→A) در روی اگزون ۱۶، در ۹ بیمار مشاهده شد. مطالعات بیشتری با حجم وسیع‌تر و پوشش دادن هم‌زمان ۴۷ اگزون برای مشخص کردن نهایی ارتباط بین میگرن و FHM لازم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۲۹۰۰۲۸ که در مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان تصویب شد، برگرفته شده است. بدین وسیله از همکاری استادان محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب و کارکنان آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان الزهرا (س) اصفهان قدردانی می‌شود.

هلند و فنلاند این رابطه مشاهده شد (۳۸-۳۹). به نظر می‌رسد که این رابطه وابستگی به نژاد خاصی ندارد، این در حالی است که در روی جمعیت محدودی از قفقازی‌ها نیز این وابستگی مشاهده شده است (۲۳-۲۲، ۲).

در مطالعه‌ی حاضر پلی مورفیسم شناخته شده‌ای (nt2369, G→A) در روی اگزون ۱۶ در ۹ بیمار مشاهده شد. فرکانس این پلی مورفیسم (تعداد افرادی که این پلی مورفیسم را در یک جامعه دارند به کل افرادی که این پلی مورفیسم را ندارند) در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی ۰/۱۲ بود (۸). این پلی مورفیسم در آسیای شرقی، آمریکای شمالی و غرب آفریقا و مناطق نامشخص گزارش شده است (۴۱، ۲۶). در مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شد ۱۵ بیمار از ۳۰ بیمار در اگزون ۱۶ چنین پلی مورفیسمی (Thr 698, nt 2369) را گزارش کردند ولی هیچ جهشی بر روی ۱۲ اگزون مورد مطالعه در خانواده‌های ژاپنی دیده نشد (۲۵). در مطالعه‌ی حاضر، بررسی بدون داشتن گروه شاهد بود، این در حالی است که بعضی تحقیقات سایر پلی مورفیسم‌های مرتبط با ناحیه‌ی مربوط به FHM را در بیماران مبتلا به میگرن با تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد (۴۱-۴۰، ۳۲) و برخی مطالعات دیگر بدون تفاوت معنی‌دار (۴۲، ۴) با گروه شاهد گزارش کرده‌اند.

References

- Gardner KL. Genetics of migraine: an update. *Headache* 2006; 46(Suppl 1): S19-S24.
- Terwindt GM, Ophoff RA, van ER, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, et al. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56(8): 1028-32.
- Jones KW, Ehm MG, Pericak-Vance MA, Haines JL, Boyd PR, Peroutka SJ. Migraine with aura susceptibility locus on chromosome 19p13 is distinct from the familial hemiplegic migraine locus. *Genomics* 2001; 78(3): 150-4.
- de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009; 126(1): 115-32.
- Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P, Carelli V,

- Scapoli C, Crisci M, et al. Testing models for genetic determination in migraine. *Cephalalgia* 1993; 13(6): 389-94.
6. Lea RA, Shepherd AG, Curtain RP, Nyholt DR, Quinlan S, Brimage PJ, et al. A typical migraine susceptibility region localizes to chromosome 1q31. *Neurogenetics* 2002; 4(1): 17-22.
 7. Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5(1): 40-5.
 8. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3): 543-52.
 9. De Waard M, Gurnett CA, Campbell KP. Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. *Ion Channels* 1996; 4: 41-87.
 10. Moreno DH. Molecular and functional diversity of voltage-gated calcium channels. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 868: 102-17.
 11. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 17-24.
 12. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Vergouwe MN, van ER, Frants RR, et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. *Dutch Migraine Genetics Research Group. Neurology* 1998; 50(4): 1105-10.
 13. Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson V, Levy C, Chabriat H, et al. CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology* 2000; 55(7): 1040-2.
 14. Battistini S, Stenirri S, Piatti M, Gelfi C, Righetti PG, Rocchi R, et al. A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999; 53(1): 38-43.
 15. Carrera P, Piatti M, Stenirri S, Grimaldi LM, Marchioni E, Curcio M, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with familial hemiplegic migraine. *Neurology* 1999; 53(1): 26-33.
 16. Ducros A, Denier C, Joutel A, Vahedi K, Michel A, Darcel F, et al. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1): 89-98.
 17. Friend KL, Crimmins D, Phan TG, Sue CM, Colley A, Fung VS, et al. Detection of a novel missense mutation and second recurrent mutation in the CACNA1A gene in individuals with EA-2 and FHM. *Hum Genet* 1999; 105(3): 261-5.
 18. Gardner K, Bernal O, Keegan M, Gerber O, Lowry N, Hoffman EP. A new mutation in the chr19p calcium channel gene CACNL1A4 causing hemiplegic migraine with ataxia. *Neurology* 1999; 52(6 Suppl 2): A115-A116.
 19. Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol* 2001; 49(6): 753-60.
 20. Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, Hozumi I, Kawachi I, Onodera O, et al. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(5): 676-7.
 21. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002; 1(5): 285-93.
 22. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, Urban C, van Eijk R, Haan J, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995; 96(5): 604-8.
 23. Hovatta I, Kallela M, Farkkila M, Peltonen L. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994; 23(3): 707-9.
 24. Iigaya M, Kanazawa N, Sakai F, Igarashi H. Molecular analysis of Japanese familial migraine with aura. *Cephalalgia* 2003; 23(7): 664.
 25. Sakai F LM, Iigaya M. Genetic examination of the migraine patient with the sign of the family history. *Mansei Zutsu no Shinryo Gaidorain Sakusei ni kansuru Kenkyu Heisei 14 Nendo Sokatsu, Buntan Kenkyu Hokokusho* 2003: 16-20. [In Japanese].
 26. Chen F, Fang Y, Li H, Wang X. Association of CACNA1A gene polymorphism with familial hemiplegic migraine in southern Chinese. *Chin J Clin Rehabil* 2006; 10(8): 170-2.
 27. Headache Classification Subcommittee of the International Headache. The International classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1-150.
 28. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglante GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine.

- Headache 2012; 52(3): 409-21.
29. Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, Fontaine B, Baets J, Van BC, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias. *Eur J Neurol* 2010; 17(5): 641-8.
 30. de Vries B, Haan J, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Genetic biomarkers for migraine. *Headache* 2006; 46(7): 1059-68.
 31. Haan J, Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Vergouwe MN, van den Maagdenberg AM, et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene. *Cephalalgia* 2000; 20(8): 696-700.
 32. Brugnoli R, Leone M, Rigamonti A, Moranduzzo E, Cornelio F, Mantegazza R, et al. Is the CACNA1A gene involved in familial migraine with aura? *Neurol Sci* 2002; 23(1): 1-5.
 33. Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW. No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. *Arch Neurol* 2004; 61(6): 926-8.
 34. Noble-Topham SE, Dyment DA, Cader MZ, Ganapathy R, Brown JD, Rice GP, et al. Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002; 59(7): 1099-101.
 35. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B(3): 250-6.
 36. Kaunisto MA, Tikka PJ, Kallela M, Leal SM, Papp JC, Korhonen A, et al. Chromosome 19p13 loci in Finnish migraine with aura families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132B(1): 85-9.
 37. Lea RA, Nyholt DR, Curtain RP, Ovcacic M, Sciascia R, Bellis C, et al. A genome-wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. *Neurogenetics* 2005; 6(2): 67-72.
 38. Monari L, Mochi M, Valentino ML, Arnaldi C, Cortelli P, De Monte A, et al. Searching for migraine genes: exclusion of 290 cM out of the whole human genome. *Ital J Neurol Sci* 1997; 18(5): 277-82.
 39. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50(5): 1428-32.
 40. von BM, Ta N, Shankar A, Wiste A, Siegel A, Radtke A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4. *Headache* 2006; 46(7): 1136-41.
 41. McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, Bird MI, White NJ, Hewett DR, et al. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics* 2001; 78(3): 135-49.
 42. Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Tashiro K, Takei A, Suzuki Y, et al. Predisposing chromosome for spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) in Japanese. *J Med Genet* 2001; 38(5): 328-33.

Is there any Genetic Correlation between *CACNA1A* Gene and Common Migraine in Iran?

Maryam Ostadsharif PhD¹, Abbas Ghorbani MD², Mansoor Salehi PhD³,
Rokhsareh Meamar MD, PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Familial hemiplegic migraine (FHM), a rare type of migraine with aura, is genetically heterogeneous. Involvement of *CACNA1A* gene is demonstrated in FHM. In the present study, we searched for 6 common mutations in *CACNA1A* gene in patients with common migraine.

Methods: The study population consisted of 74 patients who divided on two groups: positive and negative familial history. We collected data about frequency and duration of their attacks, severity according to Headache impact test (HIT6) and quality of life according to version 2.1 of Migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ2). After collection of genomic DNA samples, mutation analysis was performed by direct sequencing of 5, 16, 32 and 36 exons in *CACNA1A* gene.

Findings: Out of 50 cases with positive familial history, the mean \pm SD of frequency (in month), duration (hours in month), and severity of attacks, and also, quality of life were 9.66 ± 8.11 , 18.08 ± 11.49 , 62.84 ± 7.03 , and 44.8 ± 13.5 , respectively. The corresponded results were 9.95 ± 9.39 , 18.83 ± 12.11 , 61.04 ± 6.55 , and 38.38 ± 10.9 , respectively in 24 cases with negative familial history. Only a significant difference in quality of life was observed between the groups ($P = 0.047$). Mutation analysis of the *CACNA1A* gene in 30 probands of migraine with positive familial history revealed polymorphism (nt 2369 G A) in exon 16 in 9 patients, but no mutations were identified in gene. There was no significant relationship between polymorphism and frequency, duration, and severity of attacks and also, quality of life and type of migraine.

Conclusion: Our data suggest that in Iranian patients with migraine, no mutations in *CACNA1A* gene were identified and we have no evidence for involvement of this gene in these patients.

Keywords: Common migraine, Iranian population, Quality of life, Familial hemiplegic migraine (FHM)

Citation: Ostadsharif M, Ghorbani A, Salehi M, Meamar R. **Is there any Genetic Correlation between *CACNA1A* Gene and Common Migraine in Iran?** J Isfahan Med Sch 2013; 31(245): 1105-13

1- Assistant Professor, Department of Basic Medical Sciences, Islamic Azad University, Khorasgan Branch, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine AND Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Rokhsareh Meamar MD, PhD, Email: meamar@pharm.mui.ac.ir