

بررسی پلی‌مورفیسم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR در بیماران مبتلا به میگرن در مقایسه با گروه شاهد

کامیار همت^۱، دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد^۲، دکتر محمد سعادت‌نیا^۳، لاله رفیعی^۴،

علیرضا زندی‌فر^۵، محمدحسن تاج‌الدینی^۵

چکیده

مقدمه: میگرن به عنوان فنوتیپی از اختلالات پلی‌ژنی در نظر گرفته می‌شود و منعکس‌کننده‌ی اثر چندین جایگاه ژنی می‌باشد که فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی متفاوتی را تعدیل می‌کنند. نشان داده شده است که الل 677T در ژن MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) به طور مستقیم با کاهش فعالیت آنزیم و ژنوتیپ هموزیگوت TT به طور غیر مستقیم با هیپرهوموسیستئینمی در ارتباط است. در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR و میگرن در دو گروه مبتلایان به میگرن و افراد سالم در جمعیت ایرانی بررسی گردید.

روش‌ها: ۲۰۳ نفر از افراد مبتلا به میگرن و سالم در این مطالعه وارد شدند. پلی‌مورفیسم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR در ۱۰۲ نفر از مبتلایان به میگرن و ۱۰۱ فرد سالم با استفاده از تکنیک PCR-HRM (Polymerase chain reaction-High resolution melting-) بررسی شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد در این مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت. اختلاف فراوانی ژنوتیپ TT نیز در دو گروه معنی‌دار نبود (OR = ۰/۶۶۷، CI95%: ۰/۱۸۸-۲/۳۶۲، P = ۰/۵۳۰).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد پلی‌مورفیسم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR در استعداد ابتلا به میگرن نقشی نداشت. این اولین مطالعه‌ای بود که به بررسی فراوانی این پلی‌مورفیسم در جمعیت ایرانی پرداخت. پیشنهاد می‌شود این مطالعه با تعداد نمونه بیشتر انجام شود، همچنین موارد با و بدون اورا (Eura) به طور جداگانه بررسی شود.

واژگان کلیدی: پلی‌مورفیسم ژنتیکی، میگرن، ژن MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase)

مقدمه

ایجادکننده‌ی ناتوانی به خود اختصاص داده است و در بین زنان در مرتبه‌ی ۱۲ قرار دارد. شیوع حملات سر درد در زنان تا ۱۷ درصد و در مردان تا ۶ درصد گزارش شده است. میگرن شامل سر دردهای مکرر به همراه علائم گوارشی مانند تهوع، استفراغ و نیز فتوفوبیا و فنوفوبی می‌باشد. این سر درد اغلب ماهیت

میگرن یکی از شایع‌ترین انواع سر درد در همه‌ی جوامع بشری از جمله ایران به شمار می‌رود و می‌تواند ابعاد زندگی فرد مبتلا را تحت تأثیر قرار دهد. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، میگرن رتبه‌ی نوزدهم را در بین همه‌ی اختلالات

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی و گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: tajaddini@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: محمدحسن تاج‌الدینی

هوموسیستئین به متیونین است (۸-۱۱). موتاسیون C677T در متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز باعث جایگزینی والین با آلانین می‌شود. ژنوتیپ هموزیگوت TT همراه با افزایش سطح خونی هوموسیستئین می‌باشد که سبب افزایش خطر ترومبوز و ریدی و آترواسکلروز می‌شود. مقادیر افزایش یافته‌ی هوموسیستئین می‌تواند به عنوان یک اسید آمینه‌ی محرک عمل نماید و آستانه‌ی سر درد میگرنی را متأثر سازد (۱۱). نتیجه‌ی بالینی افزایش هومو سیستئین پلاسما شامل آسیب سلول‌های اندوتلیال و تغییر ویژگی‌های انعقادی خون و کاهش دایمی سلول‌های Trigeminal می‌شود (۱۲). کاهش دایمی سلول‌های Trigeminal منجر به التهاب مننژ و گشادی ورید مغذی و در نهایت درد همراه با میگرن می‌شود. از این رو عدم عملکرد صحیح هوموسیستئین به وضوح باعث پیشرفت میگرن در بیمار می‌گردد (۱۳). آسیب اکسیداتیو به اندوتلیوم و ریدی از طریق ایجاد آنیون‌های سوپراکسیدی باعث افزایش شانسی ابتلا به بیماری میگرن و دیگر بیماری‌های اختلال عروقی مانند Stroke می‌شود (۱۴). تحقیقات نشان می‌دهد C677T از طریق تغییر در فعالیت آنزیمی، باعث افزایش سوپسترا (هوموسیستئین) می‌گردد و خطر گسترش میگرن و دیگر بیماری‌های عروقی را افزایش می‌دهد.

ما در این مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفسم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR و میگرن در دو گروه افراد مبتلا به میگرن و افراد سالم در جمعیت ایرانی پرداختیم.

روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که با

ضربان دار و یک طرفه دارد و با فعالیت‌های فیزیکی و حرکتی تشدید می‌شود. در طبقه‌بندی جدید IHS (International headache society)، میگرن به دو دسته‌ی میگرن همراه با Aura و میگرن بدون Aura تقسیم شده است. نزدیک به ۲۰ درصد مبتلیان به میگرن، Aura را تجربه کرده‌اند (۱-۲).

در مطالعات مختلفی بر این نکته تأکید شده است که بیماران مبتلا به میگرن از نوعی اختلال عملکرد عروقی رنج می‌برند (۳). التهاب موضعی ناشی از آزادسازی مدیاتورها از سلول‌های التهابی در پاسخ‌های نورونی و در نتیجه، وقوع سر درد میگرن نقش اساسی دارد. ماست سل‌های منژیال در عروق منژیال و آکسون‌های گیرنده‌ی درد چنین نقشی را بازی می‌کنند (۴). تغییرات عروقی در وقوع CSD (Cortical spreading depression) مؤثر هستند که خود منجر به وقوع میگرن می‌شوند (۵). در یک مطالعه نشان داده شده است که در افراد مبتلا به میگرن اختلال عملکرد عضله‌ی صاف به علت اختلال در اختلال عملکرد عضله‌ی صاف به علت اختلال در اختلال عملکرد عضله‌ی صاف و پاسخ‌های همودینامیک به NO (Nitric oxide)، وجود دارد (۶). در خانم‌های مبتلا به میگرن با Aura در سنین قبل از منوپوز، شواهدی از افزایش فعالیت اندوتلیال و اختلال عملکرد عروقی وجود دارد (۷).

ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز یا EC:1.5.1.2 MTHFR: (Methylenetetrahydrofolate reductase)، در ناحیه‌ی ژنی 1p36.3 قرار گرفته است و محصول پروتئینی آن آنزیم دخیل در متابولیسم فولات و مسؤول تولید ۵-متیلن تتراهیدروفولات از ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات می‌باشد که فرم غالب و در گردش فولات و دهنده‌ی کربن در ریمتیلاسیون

پلی مورفیسیم C677T می باشد، با استفاده از تکنیک PCR تکثیر کردیم. برای این کار از پرایمرهای رفت 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGA-3' و برگشت 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3' استفاده شد.

مخلوط استفاده شده برای PCR شامل ۲۰ نانوگرم از DNA نمونه، ۰/۵ میلی لیتر از پرایمرها با غلظت ۱۰ میکرومول، ۱۰ میکرولیتر Type-it HRM Master Mix و ۱۰ میکرولیتر آب بود. واکنش PCR در سه مرحله انجام شد. ابتدا یک دقیقه در ۹۴ درجه سانتی گراد سپس ۶۰ ثانیه در ۸۴ درجه سانتی گراد، ۶۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد و در نهایت پنج دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد داخل Thermo cycler انجام شد. این چرخه ۴۰ مرتبه تکرار گردید. بعد از پایان PCR برای تعیین نوع ال A و G از روش HRM استفاده شد.

داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و توسط آزمون‌های χ^2 و Logistic regression تجزیه و تحلیل گردید. برای بررسی این که آیا ژنوتیپ مورد نظر از تعادل Hardy-Weinberg پیروی می کند، تست آماری χ^2 استفاده شد و وجود رابطه‌ی بین پلی مورفیسیم C677T و میگرن با استفاده از Logistic regression و با محاسبه‌ی نسبت شاناس (OR) با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CI 95%) مورد بررسی قرار گرفت. در تمام آنالیزها میزان $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپی C677T در دو گروه مبتلا به میگرن و سالم با استفاده از PCR-HRM

هدف تعیین ارتباط پلی مورفیسیم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR در بیماران مبتلا به میگرن انجام شد. نمونه‌ها از بین بیمارانی که با علائم سر درد یک طرفه و ضربان دار همراه با تهوع، استفراغ، ترس از نور و احساس خستگی به درمانگاه اعصاب بیمارستان الزهرا (س) مراجعه کرده بودند و توسط متخصصین داخلی اعصاب بر اساس کرایتیریا ICHD-2 (International headache classification) برای آن‌ها میگرن کلاسیک (با Aura) یا میگرن شایع (بدون Aura) تشخیص داده شد، انتخاب شدند. ۱۰۲ نفر به عنوان گروه مورد و ۱۰۳ نفر از افرادی که مبتلا به میگرن نبودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. سن، جنس، وضعیت اقتصادی-اجتماعی در دو گروه همسان بود. برای افراد مورد مطالعه یک چک لیست شامل اطلاعات مربوط به سن، جنس، شغل، مدت زمان ابتلا، علائم میگرن، نوع میگرن، دو طرفه یا یک طرفه بودن سر درد تکمیل شد. از هر دو گروه پس از گرفتن رضایت نامه جهت شرکت در طرح تحقیقاتی به میزان ۲ سی سی خون جهت استخراج DNA از لکوسیت‌ها گرفته شد. نمونه‌ی خون گرفته شده در لوله‌های حاوی EDTA ذخیره و تا زمان استفاده در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

برای استخراج DNA از کیت استخراج Bio Genet ساخت کشور کره استفاده شد. تعیین پلی مورفیسیم ژنتیکی C677T در ژن MTHFR با استفاده از تکنیک Real time PCR HRM (Polymerase chain reaction-High resolution melting) بررسی شد.

برای تعیین پلی مورفیسیم ژنتیکی C677T، قسمت دارای ۱۹۸ جفت باز از ژن MTHFR را که دارای

خاص ممکن است روی بیماری‌ها و رابطه‌ی آن‌ها مؤثر باشند منطقی به نظر می‌رسد. تاکنون مطالعات زیادی رابطه‌ی مثبتی بین ژن‌های کاندید و میگرن را نشان داده‌اند.

به طور برجسته نشان داده شده است که پلی مورفیسیم‌های DRD2 (Dopamine 2 receptor)، DBH (Dopamine beta-hydroxylase) و INSR (Insulin receptor)، در استعداد ابتلا به میگرن نقش دارند (۱۶-۱۵).

علاوه بر اختلالات نورولوژیکی، به لحاظ پاتوفیزیولوژیکی می‌توان گفت میگرن در اثر تغییر در کشش رگ‌ها و تغییر در جریان خون مغزی به وجود می‌آید (۱۷). از این رو، مکانیسم‌های مولکولی که نقش کاربردی در اندوتلیال رگ‌ها دارند باید به عنوان یکی از موارد کلیدی در استعداد ابتلا به میگرن در نظر گرفته شوند. نشان داده شده است که افزایش میزان هموسیتئین موجود در گردش خون باعث آسیب به سلول‌ها می‌شود (۱۸).

مشخص گردید. کل افراد مورد مطالعه ۲۰۳ نفر بودند که ۱۰۲ نفر آن‌ها مبتلا به میگرن و ۱۰۱ نفر سالم بودند. دو گروه بیمار و سالم از لحاظ سن و جنس اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

فراوانی ژنوتیپ TT در گروه سالم ۵/۹ درصد و در گروه بیمار ۳/۹ درصد بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۳۰$ ، $OR = ۰/۶۶۷$). فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد در این مطالعه اختلاف معنی‌داری نشان نداد (جدول ۲). همچنین ژنوتیپ C677T از تعادل Hardy-Weinberg پیروی می‌کرد ($\chi^2 = ۰/۴۷۶$ ، $d = ۲$ ، $P = ۰/۷۹۰$).

بحث

میگرن به عنوان فنوتیپی از اختلالات پلی ژنی در نظر گرفته می‌شود که منعکس‌کننده‌ی اثر چندین جایگاه ژنی که فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی متفاوتی را تعدیل می‌کند، می‌باشد. بنابراین این فرضیه که بعضی ژن‌های

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران و افراد سالم مورد مطالعه

مقدار P	افراد سالم	مبتلابان به میگرن	سن (سال)*
۰/۶۴	۳۴/۷۷ ± ۱۰/۳۰	۳۴/۰۸۰ ± ۹/۷۳۷	جنس**
۰/۲۷	۷۱ (۷۸/۰)	۷۶ (۸۲/۶)	زن
	۲۰ (۲۲/۰)	۱۶ (۱۷/۴)	مرد

*: انحراف معیار ± میانگین

** (درصد) تعداد

جدول ۲. ارتباط بین پلی مورفیسیم ژنتیکی C677T و بیماری میگرن

مقدار P	CI 95%	OR	افراد سالم	مبتلابان به میگرن	ژنوتیپ
		۱/۰۰۰	۵۴ (۵۳/۵)	۵۷ (۵۵/۹)	CC
۰/۷۷۶	۰/۷۲۸-۱/۵۳۲	۱/۰۵۶	۴۱ (۴۰/۶)	۴۱ (۴۰/۲)	CT
۰/۵۳۰	۰/۱۸۸-۲/۳۶۲	۰/۶۶۷	۶ (۵/۹)	۴ (۳/۹)	TT

TT و میگرن به خصوص میگرن با Aura را نشان دادند (۲۵-۲۳). همچنین در مطالعه‌ی دیگری که انجام شد، ارتباط معنی‌داری بین آلل C677T در ژن MTHFR و میگرن با Aura در بیماران افسرده نشان داده شد (۲۶).

در نهایت با توجه به مطالعه‌های قبلی در این زمینه که رابطه‌های معنی‌داری با میگرن با Aura را نشان داده‌اند، در مطالعه‌ی ما هیچ ارتباط معنی‌داری دیده نشد و فراوانی هموزیگوت TT در گروه بیمار بیشتر از شاهد نبود.

در مطالعه‌ی ما به دلیل محدودیت تعداد نمونه، تعداد افراد مبتلا به میگرن با Aura بسیار نادر بود و به همین دلیل امکان این که بتوان این پلی مورفسم را به تنهایی در میگرن‌های با Aura بررسی کرد، وجود نداشت.

این مطالعه، اولین مطالعه‌ای بود که به بررسی فراوانی این پلی مورفسم در جمعیت ایرانی پرداخت. پیشنهاد می‌شود یک مطالعه‌ی مشابه با تعداد نمونه‌ی بیشتر انجام شود، همچنین موارد ابتلا به میگرن با و بدون Aura را جداگانه بررسی کند.

تشکر و قدردانی

با تشکر از زحمات سرکار خانم نسرين صابری شهربابکی که در تهیه و تدوین این مقاله ما را یاری نمودند.

References

1. Brandes JL. Migraine in women. Continuum (Minneapolis) 2012; 18(4): 835-52.
2. Peterlin BL, Calhoun AH, Balzac F. Men, women, and migraine: the role of sex, hormones, obesity, and PTSD. J Fam Pract 2012; 61(4 Suppl): S7-11.
3. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zaletel M, Zvan B. Associations between cerebral and systemic endothelial function in migraine patients: a post-hoc study. BMC Neurol 2011; 11: 146.
4. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. Headache 2006;

یک مطالعه‌ی متاآنالیزی که به تازگی انجام شده است، نشان می‌دهد که میزان بالایی از هموسیستئین می‌تواند به عنوان یک عامل خطر هم برای بیماری‌های قلبی و هم مغزی باشد و پیشنهاد می‌کند که کاهش مقدار هموسیستئین به وسیله‌ی یک رژیم غذایی ساده‌ی فولات می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش بدهد (۱۹). همچنین آزمایشات انجام شده روی مدل حیوانی پیشنهاد می‌کند هیپرهومیستئینمی ممکن است احتمال ابتلا به میگرن را با افزایش حساسیت عروق مغزی افزایش دهد (۲۰). علاوه بر این، مقادیر بالای هموسیستئین در افراد مبتلا به میگرن با Aura گزارش شده است (۲۱). مطالعه‌ی دیگری نشان داده است که آلل 677T در ژن MTHFR به طور مستقیم با کاهش فعالیت آنزیم و ژنوتیپ هموزیگوت TT به طور غیر مستقیم با هیپرهومیستئینمی در ارتباط است و فرد را به سمت ابتلا بیماری‌های عروقی هدایت می‌کند (۱۰).

در این مطالعه ما فراوانی آلل 677T را دو گروه افراد مبتلا به میگرن و افراد سالم با هم مقایسه کردیم که هیچ اختلاف معنی‌داری در این دو گروه دیده نشد. در مطالعه‌ای که توسط Lea و همکاران انجام شد رابطه‌ی معنی‌داری بین پلی مورفسم C677T و میگرن با Aura دیده شد (۲۲). در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیماران مبتلا به میگرن بیشتر از افراد سالم بود. چندین مطالعه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ

- 46(Suppl 1): S13-S18.
5. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 309-17.
 6. Devor WN, Napoli R, Sacca L. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2010; 74(1): 94.
 7. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40(9): 2977-82.
 8. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; 7(2): 195-200.
 9. Heux S, Morin F, Lea RA, Ovcaric M, Tajouri L, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians. *Hypertens Res* 2004; 27(9): 663-7.
 10. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10(1): 111-3.
 11. Graham IM, O'Callaghan P. Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(5): 383-9.
 12. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia* 2001; 21(2): 137-9.
 13. Parsons AA, Strijbos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3(1): 73-7.
 14. Das UN. Folic acid says NO to vascular diseases. *Nutrition* 2003; 19(7-8): 686-92.
 15. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49(1): 201-6.
 16. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3(1): 35-40.
 17. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15(1): 27-42.
 18. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58(3): 731-41.
 19. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2010; 64(2): 208-15.
 20. Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 1997; 120 (Pt 12): 2171-7.
 21. Evers S, Koch HG, Grottemeyer KH, Lange B, Deufel T, Ringelstein EB. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997; 54(10): 1276-82.
 22. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 2004; 2: 3.
 23. Oterino A, Valle N, Bravo Y, Munoz P, Sanchez-Velasco P, Ruiz-Alegria C, et al. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004; 24(6): 491-4.
 24. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; 7(4): 551.
 25. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007; 165(1): 1-13.
 26. Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, Craddock N, Jones L, Korszun A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011; 11: 66.

Genetic Polymorphisms of C677T MTHFR Gene in Migraine Patients Compared with Controls

Kamyar Hemat¹, Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD², Mohammad Saadatnia MD³, Laleh Rafiee⁴, Alireza Zandifar¹, Mohamadhasan Tajaddini⁵

Abstract

Background: Migraine is considered the end phenotype of a number of polygenic disorders reflecting the influence of several genetic loci modulating different pathophysiological processes. It has been shown that the 677T allele in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is directly correlated with decreased enzymatic activity, and the T/T genotype is indirectly associated with mild hyperhomocysteinaemia which possibly leads to vascular disease. In this case-control study we investigated the association between C677T MTHFR polymorphisms and migraine in an Iranian population.

Methods: A total of 205 cases and controls were enrolled to the study. The MTHFR C677T variant was genotyped in 102 unrelated migraine cases and 103 controls by HRM-PCR technique.

Findings: There was no significant association between C677T MTHFR polymorphism and migraine in our study. The frequency of TT genotype was not higher in case group compared with the controls (OR = 0.667, 95% CI: 0.188-2.362, P = 0.530).

Conclusion: The C677T variant in the MTHFR gene did not influence susceptibility to migraine in our study population. A more reliable conclusion may be drawn from investigations with larger sample size and separated migraine groups, with and without aura.

Keywords: Genetic polymorphism, Migraine disorders, Methylenetetrahydrofolate reductase

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor, Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Associate Professor, Neuroscience Research Center AND Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ MSc Student, Physiology Research Center AND Department of Biochemistry, School of Pharmacy AND Isfahan Pharmaceutical Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohamadhasan Tajaddini, Email: tajaddini@pharm.mui.ac.ir