

ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده‌ی 5HT2A سروتونین با خطر ابتلا به بیماری میگرن

راحله سوفسطایی^۱، پریسا محمدی‌نژاد^۲، رخساره معمار^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن یک اختلال عصبی شایع است و از دست رفتن عملکرد ژن‌های متعددی در سیستم سروتونرژیک در استعداد ابتلا به این بیماری مطرح می‌باشد. در این مطالعه، نقش چند شکلی عملکردی A1438G در پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT2A در استعداد ابتلا به میگرن مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: DNA ژنومی از نمونه‌ی خون ۱۰۹ فرد مبتلا به میگرن و ۱۰۷ فرد سالم استخراج شد. سپس، بخشی از پروموتور ژن HTR2A که در برگرفته‌ی چند شکلی A1438G بود، با استفاده از روش Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر شد و برای تعیین ژنوتیپ هر فرد، محصول PCR با آنزیم MspI تیمار گردید.

یافته‌ها: ژنوتیپ AA خطر ابتلا به بیماری میگرن را ۲ برابر افزایش می‌دهد ($P = ۰/۰۳$). همچنین، آلل A خطر ابتلا به میگرن را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($P = ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، پیشنهاد می‌شود که ژنوتیپ AA چند شکلی A1438G ژن گیرنده‌ی HTR2A می‌تواند خطر ابتلا به بیماری میگرن را افزایش دهد که ممکن است ناشی از اثر آلل A در افزایش فعالیت پروموتوری، بیان گیرنده و در نتیجه، اثر آن بر انقباض عروق باشد که در بیماری میگرن مطرح می‌باشد.

واژگان کلیدی: میگرن، گیرنده‌ی سروتونین، چند شکلی ژنتیکی

ارجاع: سوفسطایی راحله، محمدی‌نژاد پریسا، معمار رخساره. ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده‌ی 5HT2A سروتونین با

خطر ابتلا به بیماری میگرن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۳۹۱-۳۸۶

مقدمه

سردرد، یکی از رایج‌ترین سندرم‌های درد در تمام کشورهای دنیا می‌باشد که نهمین عامل مراجعه به پزشک به شمار می‌آید (۱) و اغلب در اثر کشش، جابه‌جایی، التهاب، اسپاسم عروق یا اتساع ساختمان‌های حساس به درد بروز می‌کند. بیش از ۹۰ درصد افراد در طول سال حداقل یک حمله‌ی سردرد را تجربه می‌کنند (۲). اگر چه سردرد دارای اشکال بسیار متنوعی است، اما دو نوع اصلی آن در طب سرپایی سردردهای میگرنی و سردردهای تنشی معرفی شده است (۳). میگرن اختلال مزمنی است که ویژگی بارز آن سردردهای ملایم یا شدید پی‌پی می‌باشد و از علائم همراه با آن می‌توان به حالت تهوع، استفراغ، حساسیت به نور و صدا اشاره کرد (۴) که در دو دسته‌ی میگرن کلاسیک یا با اورا (Migraine with aura یا MA) و میگرن

شایع یا بدون اورا (Migraine without aura یا MO) تقسیم می‌شود (۲).

در سراسر، بیش از ۱۰ درصد افراد از بیماری میگرن رنج می‌برند. در آمریکا ۱۰ درصد (۵) و در اروپا ۲۸-۱۲ درصد افراد در برهه‌ای از زندگی خود به میگرن مبتلا می‌شوند (۶). نرخ میگرن در آسیا و آفریقا به نسبت کشورهای غربی کمتر است (۷). همچنین، میگرن یکی از شایع‌ترین انواع سردرد در ایران می‌باشد؛ به طوری که شیوع آن بین دانشجویان ایلام ۸/۱ درصد (۱۸)، در بین دانشجویان اردبیل ۷/۳ درصد (۸) و در بین دانش‌آموزان دبیرستانی رشت ۸/۸۵ درصد (۹) و شیوع کلی میگرن در شیراز ۳۱ درصد گزارش شده است (۱۰). در تمامی مطالعات، شیوع میگرن در زنان ۳-۴ برابر بیشتر از مردان می‌باشد (۱۱). میگرن، به طور معمول در دهه‌ی سوم

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

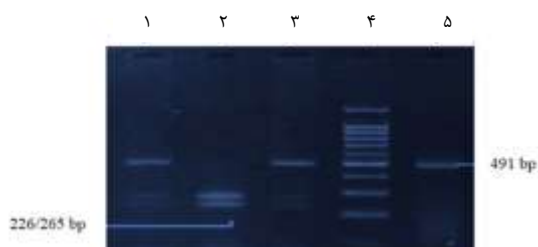
۳- استادیار، مرکز تحقیقات متابولیسم و غدد اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: پریسا محمدی‌نژاد

بیماری میگرن در جمعیت ایران مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

جامعه‌ی آماری این مطالعه، شامل ۱۰۹ فرد مبتلا به میگرن (از مرکز مغز و اعصاب بیمارستان الزهراء (س) اصفهان) به عنوان گروه مورد و ۱۰۷ فرد سالم (۸۷ زن و ۲۰ مرد) به عنوان گروه شاهد که از لحاظ سن (± 5 سال) و جنس با گروه بیمار (۱۰۹ نفر شامل ۸۸ زن و ۲۱ مرد) مطابقت داشتند، بود. جهت بررسی سوابق و اطلاعات فردی، پرسش‌نامه توسط هر دو گروه تکمیل گردید. ۲ سی‌سی از نمونه‌ی خون وریدی افراد مورد مطالعه جمع‌آوری و DNA ژنومی این افراد، با استفاده از کیت شرکت ATP (آرژ طب پیشرو، ایران) استخراج گردید و با روش Polymerase chain reaction (PCR)، بخش مورد نظر پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با پرایمرهای Forward: 5'-CCTCCCTCTATGIGTATGTC-3' و Reverse: 5'-AACCAACTTATTTCTACCAC-3' که با نرم‌افزار Oligo7 طراحی گردید، تکثیر شد. سپس، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد و پس از اطمینان از صحت انجام PCR، محصول PCR به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تحت تیمار با آنزیم MspI قرار گرفت. با توجه به این که آنزیم MspI توالی GG*CC را در جایگاه مشخص شده برش می‌زند، حضور باندهای ۴۹۱ bp، ۲۶۵/۲۲۶/۴۹۱ bp و ۲۶۵/۲۲۶ bp به ترتیب نشان دهنده‌ی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG می‌باشد (شکل ۱). جهت تشخیص ژنوتیپ افراد، محصول تیمار آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳ درصد الکتروفورز گردید و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک (با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری $P < 0.05$) و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل شدند.



شکل ۱. تیمار محصول Polymerase chain reaction (PCR)

با آنزیم MspI

مشاهده‌ی تک باند ۴۹۱ bp (چاهک ۵) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ AA، حضور باندهای

۲۶۵/۲۲۶/۴۹۱ bp (چاهک‌های ۱ و ۳) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ AG و حضور باندهای

۲۶۵/۲۲۶ bp (چاهک ۲) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ GG می‌باشد. چاهک شماره‌ی ۴

100bp DNA ladder را نشان می‌دهد.

زندگی بروز می‌کند و در ۸۰-۴۵ درصد موارد، یک سابقه‌ی مثبت از میگرن در خانواده وجود دارد (۱۲). مطالعه‌ی دو قلوها نشان می‌دهد که دو قلوهای تک تخمکی ۲-۱/۵ برابر بیشتر از دو قلوهای دو تخمکی به هر دو نوع میگرن با اورا و بدون اورا مبتلا می‌شوند (۱۳). نظریه‌های مختلفی در پاتوژنز میگرن مطرح شده‌اند، از جمله تئوری عروقی، که انقباض عروق داخل مغزی را عامل بروز علائم فاز اورا یا علائم نورولوژیک و فاز حملات سردرد را ناشی از گشاد شدن عروق خارج مغزی بیان می‌کند. بر پایه‌ی تئوری نورونی نیز در طی فاز اورا، جریان خون در ناحیه‌ی از مغز کاهش می‌یابد. بر اساس بعضی نظریات دیگر، سیستم سروتونرژیک، دوپانرژیک، سیستم سمپاتیک و همچنین، افزایش فعالیت متابولیک مغز در ابتلا به میگرن نقش دارند. مطالعات متعدد نشان داده است که از دست رفتن عملکرد ژن‌های متعددی در مسیر سروتونرژیک می‌تواند در استعداد ابتلا به میگرن نقش داشته باشد؛ چرا که تغییر در سطح سروتونین در گردش و متابولیت‌های آن در فاز حمله‌ی میگرن گزارش شده است (۱۴). به علاوه، عوامل آزاد کننده‌ی سروتونین مانند رزپین، می‌تواند موجب القای حمله‌های میگرنی شود (۱). در طی حمله‌ی میگرن، ظرفیت پلاکت‌ها در جذب سروتونین کاهش می‌یابد؛ در حالی که آزاد شدن سروتونین ذخیره شده افزایش می‌یابد. اتصال سروتونین به گیرنده‌ی 5HT_{2A} موجب آزادسازی Ca²⁺ و در نهایت، انقباض عروق و کاهش جریان خون مغزی می‌شود (۱۵) که به نظر می‌رسد کاهش جریان خون مغزی، شروع کننده و یا بخشی از مکانیسم حمله در بیماری میگرن باشد (۱۶).

فعالیت سیستم سروتونرژیک تحت کنترل ژن‌های متعددی نظیر ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} می‌باشد که بر روی کروموزوم ۱۳q۱۴-q۲۱ واقع شده است و در نورون‌های سیستم سروتونرژیک، رگ‌های خونی و پلاکت‌ها بیان می‌شود (۱۷). گزارش‌ها حاکی از این است که پروموتور ژن 5HT_{2A} دارای چند شکلی تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms یا SNP) عملکردی (A1438G: rs2070040) می‌باشد که بر میزان بیان ژن (۱۸) و فعالیت گیرنده تأثیرگذار است (۱۹). بر همین اساس، در مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد ارتباط پلی مورفیسم A1438G در پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با استعداد ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت‌های مختلف بررسی شده است که نتایج آن‌ها متناقض است (۲۰). از طرف دیگر، چندین داروی ضد میگرن به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی 5HT_{2A} عمل می‌کند و آگونیست گیرنده‌ی 5HT_{2A} با عنوان متاکلروفنیل‌پیرازین (Meta-chlorophenylpiperazine یا M-cpp) نیز حمله‌های میگرنی را القا می‌کند (۲۱). با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف، در این مطالعه ارتباط چند شکلی A1438G پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با خطر ابتلا به

میگرن و سروتونین

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی ۱۰۷ فرد سالم شامل ۸۷ زن با میانگین سنی $12/92 \pm 37/41$ سال و ۲۰ مرد با میانگین سنی $9/89 \pm 34/35$ سال و ۱۰۹ فرد بیمار شامل ۸۸ زن (با میانگین سنی $12/15 \pm 37/72$ سال) و ۲۱ مرد (با میانگین سنی $10/82 \pm 35/86$ سال) شرکت داشتند. فراوانی آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G در پروموتور ژن 5-HT_{2A} در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

یافته‌ها

جدول ۱. فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد در چند شکلی A1438G پروموتور ژن 5-HT_{2A}

گروه مورد	تعداد = ۱۰۹	گروه شاهد	تعداد = ۱۰۷	ژنوتیپ	
				تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
آلل	۹۰ (۴۱/۳)	G	۱۱۳ (۵۲/۸)		
		A	۱۰۱ (۴۷/۲)		
ژنوتیپ	۲۵ (۲۲/۹)	GG	۳۵ (۳۲/۷)		
		AG	۴۳ (۴۰/۲)		
		AA	۲۹ (۲۷/۱)		
			۴۴ (۴۰/۴)		

جدول ۱. فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد در چند شکلی A1438G

پروموتور ژن 5-HT_{2A}

جدول ۲. ارتباط آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت

مقدار P	نسبت شانس (Odd ratio یا OD) (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	ژنوتیپ
-	۱	G
۰/۰۱	۱/۵۹ (۱/۰۸-۲/۳۲)	A
-	۱	GG
۰/۴۴	۱/۳۰ (۰/۶۶-۲/۵۴)	AG
۰/۰۳	۲/۱۲ (۱/۰۶-۴/۲۵)	AA

$P < 0/05$ معنی‌داری را نشان می‌دهد.

میان زیر گروه بیماری (با اورا و بدون اورا) با خطر ابتلا به بیماری میگرن در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه، ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

با استفاده از آزمون χ^2 مشخص شد که توزیع ژنوتیپی در گروه شاهد $\chi^2 = 3/75$ و $df = 1$ و $P > 0/05$ از تعادل Hardy-Weinberg تبعیت می‌کند؛ در حالی که در گروه مورد $\chi^2 = 6/39$ و $df = 1$ و $P < 0/05$ از تعادل Hardy-Weinberg تبعیت نمی‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد که با در نظر گرفتن ژنوتیپ GG به عنوان مرجع، ژنوتیپ AA، استعداد ابتلا به بیماری میگرن را به طور معنی‌داری بیش از ۲ برابر افزایش می‌دهد ($P = 0/03$) (جدول ۲). همچنین، آلل A به عنوان آلل خطر در جمعیت شناخته شد ($P = 0/01$).

با توجه به شیوع بیشتر بیماری میگرن در زنان، ارتباط چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در زنان به صورت جداگانه نیز مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که در جمعیت زنان، ژنوتیپ AA خطر ابتلا به میگرن را ۲/۴۱ برابر افزایش می‌دهد.

جدول ۳. فراوانی و ارتباط آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت زنان

مقدار P	نسبت شانس (Odd ratio یا OD) (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	گروه مورد	گروه شاهد	ژنوتیپ
-	۱	۸۰	۹۴	G
۰/۰۱	۱/۷۳ (۱/۱۳-۲/۶۵)	۱۰۵	۷۱	A
-	۱	۲۰	۳۰	GG
۰/۴۱	۱/۳۶ (۰/۶۶-۲/۸۸)	۳۱	۳۴	AG
۰/۰۲	۲/۴۱ (۱/۱۱-۵/۲۰)	۳۷	۲۳	AA

$P < 0/05$ معنی‌داری را نشان می‌دهد.

سردردهای میگرنی می‌باشد (۲۴).

همچنین، نتایج نشان داد که در جمعیت زنان ژنوتیپ AA خطر ابتلا به میگرن را بیش از ۲ برابر افزایش می‌دهد و آلل A به عنوان آلل خطر در ابتلا به میگرن نقش دارد. در اتیولوژی تفاوت شیوع میگرن در زنان و مردان، نقش عوامل هورمونی مطرح شده است. قابل ذکر است که هورمون‌های جنسی نیز اثرات عمده‌ای بر سیستم گیرنده‌ی سروتونین اعمال می‌کنند؛ به طوری که دو هورمون جنسی زنانه شامل استروژن و پروژسترون، پتانسیل اتصال گیرنده‌ی 5HT_{2A} را افزایش می‌دهد (۲۵) که به نوبه‌ی خود، ممکن است با افزایش بروز میگرن در زنان همراه شود که با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی ژنتیک به شماره‌ی ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۳۲۰۲۴ مصوب دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد می‌باشد. در پایان، از مرکز مغز و اعصاب بیمارستان الزهرا (س) اصفهان جهت همکاری‌های بی‌دریغ در جمع‌آوری نمونه‌ی افراد مبتلا به میگرن و همچنین، کلیه‌ی افراد و مراکزی که ما را در جهت پیشبرد این پژوهش یاری کردند، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهد که ژنوتیپ AA، خطر ابتلا به بیماری میگرن را حدود ۲ برابر افزایش می‌دهد؛ در حالی که با نوع میگرن (بدون اورا و با اورا) ارتباط ندارد، اما Naito و همکاران نشان دادند که اگر چه این پلی‌مورفیسم استعداد ابتلا به میگرن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، اما با زیر گروه‌های میگرن ارتباط دارد (۱۵). در همین راستا، در مطالعه‌ی در کشور ترکیه مشخص شد که این پلی‌مورفیسم، با استعداد ابتلا به بیماری میگرن ارتباطی ندارد؛ هر چند در این مطالعه نوع میگرن بررسی نشده است (۲۲). در مطالعه‌ی دیگری در کشور ترکیه، همانند مطالعه‌ی Naito و همکاران (۱۵)، ارتباط پلی‌مورفیسم با نوع میگرن گزارش شده است (۲۳).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، به نظر می‌رسد در ژنوتیپ AA به دنبال افزایش آزادسازی سروتونین از پلاکت‌ها و کاهش ظرفیت پلاکت برای جذب سروتونین در بیماران مبتلا به میگرن، گیرنده‌های بیشتری توسط سروتونین آزاد شده از پلاکت‌ها تحریک و فعال می‌شوند که مکانیسم آبخاری این گیرنده را فعال می‌سازد و در نهایت، آزادسازی Ca²⁺ را در پی خواهد داشت. Ca²⁺ آزاد شده نیز با اثر بر ماهیچه‌های صاف دیواره‌ی عروق، موجب انقباض آن‌ها و در نتیجه کاهش جریان خون مغزی می‌شود که علت اصلی ایجاد

References

1. Wober-Bingol C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(6): 341.
2. Olesen J. The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II). *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(6-7): 689-91.
3. Zarshenas MM, Petramfar P, Firoozabadi A, Moein MR, Mohagheghzadeh A. Types of headache and those remedies in traditional persian medicine. *Pharmacogn Rev* 2013; 7(13): 17-26.
4. Kaniecki RG. Basilar-type migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(3): 217-20.
5. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol* 2010; 30(2): 107-19.
6. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(4): 333-45.
7. Lay CL, Broner SW. Migraine in women. *Neurol Clin* 2009; 27(2): 503-11.
8. Hashemilar M, Aminisani N, Savadi Oskoui D, Yosefian M. The Prevalence of migraine among student of Ardabil University of Medical Sciences, 2003. *J Ardabil Univ Med Sci* 2004; 4(1): 64-9. [In Persian].
9. Ghayeghran A, Fathe Sami S. Survey on prevalence of migraine in highschool students of Rasht City. *J Guilan Univ Med Sci* 2004; 13(50): 22-6. [In Persian].
10. Ayatollahi SM, Khosravi A. Prevalence of migraine and tension-type headache in primary-school children in Shiraz. *East Mediter Health J* 2006; 12(6): 809-17.
11. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 148-57.
12. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 457-70.
13. Schurks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain* 2012; 13(1): 1-9.
14. Spierings EL. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 255-62.
15. Naito Y, Ishii M, Nagamine A, Imagawa A, Shida K, Takahashi J, et al. Association of the A-1438G polymorphism in serotonin 2A receptor in migraine with aura among Japanese patients. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(10): 1751-3.
16. Hamel E. Serotonin and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-300.
17. Cook EH, Jr., Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan SY, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: Identify with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochem* 1994; 63(2): 465-9.
18. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 2004; 56(6): 406-10.
19. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage

- AD, Seguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1456-8.
20. Peng JM, Yu YJ, Su LD, Luo X. Meta-analysis of 5-hydroxytryptamine type 2A receptor polymorphisms and migraine susceptibility. *Int J Neurosci* 2014; 124(12): 882-9.
21. Ollat H. Serotonin agonists and antagonists in migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40(4): 389-96. [In French].
22. Yucel Y, Coskun S, Cengiz B, Ozdemir HH, Uzar E, Cim A, et al. Association of polymorphisms within the serotonin receptor genes 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A and 5-HTR2C and migraine susceptibility in a Turkish population. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; 14(3): 250-5.
23. Erdal ME, Yilmaz M, Herken H, Kocoglu H, Bayazit YA. The 1438G/A polymorphism of the 5-HT2A receptor gene is associated with aura in migraine. *The Pain Clinic* 2003; 15(3): 315-9.
24. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71(4): 533-54.
25. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 854-60.

The Association of A1438G Single Nucleotide Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor Gene with the Risk of Migraine Disease

Raheleh Sufastaei¹, Parisa Mohamadynejad², Rokhsareh Meamar³

Original Article

Abstract

Background: Migraine is a common neurodegenerative disorder, and the loss of the function of several genes in the serotonergic system is involved in the susceptibility to this disease. In this study, the association of the functional polymorphism of A1438G single nucleotide in the promoter of the 5-HT_{2A} receptor gene with migraine susceptibility was studied.

Methods: Genomic DNA was extracted from blood samples of 109 patients with migraine and 107 healthy individuals. Then, the fragment of the promoter of the HTR2A gene, which contained A1438G polymorphism, was amplified using polymerase chain reaction (PCR) technique. To determine the genotype of each individual, the product of polymerase chain reaction was digested with MspI enzyme.

Findings: Genotype AA increased the risk of migraine disease by two folds ($P = 0.03$). Moreover, allele A increased the risk of migraine significantly ($P = 0.01$).

Conclusion: Based on the results of this study, it is suggested that the genotype AA in the A1438G single nucleotide of the HTR2A receptor gene can increase the risk of migraine disease, which may be due to the effect of allele A on enhancement of promoter activity, receptor expression, and consequently, the effect of it on the contraction of the vessels that is present in migraine headaches.

Keywords: Migraine, Serotonin 2A receptor, Genetic polymorphism

Citation: Sufastaei R, Mohamadynejad P, Meamar R. **The Association of A1438G Single Nucleotide Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor Gene with the Risk of Migraine Disease.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 386-91.

1- Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

3- Assistant Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Parisa Mohamadynejad, Email: parisa_mohammadinejad@yahoo.com