

# BÖLÜM 5

## Başağrsısı ve Genetik

*Buse Rahime HASIRCI BAYIR<sup>1</sup>  
Elif KOCASOY ORHAN<sup>2</sup>  
Betül BAYKAN<sup>3</sup>*

### GİRİŞ

Bu bölümde başağrsısı ve genetik ilişkisi üç ana başlıkta ele alınacak ve klinisyenlere yönelik anlaşılır şekilde sunulacaktır.

- A. Migren ve Genetik
- B. Migren ile İlişkili Sendromlar ve Genetik
- C. Küme Başağrsısı ve Genetik

### A. MİGREN VE GENETİK

Migren; fizyopatolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünölen, multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yapısına bakıldığında; hem nadir monogenik, hem de sık görölen poligenik formların olduğu izlenmektedir. Moleküler çalışmalar, auranın eşlik etmediğı migrende, auralı migrene göre multifaktöriyel ve poligenetik mekanizmaların daha etkin rol oynadığını göstermiştir. Monogenik hastalıklardaki genetik mutasyonların yüksek etki gücü, doğrudan klinik tanı ile ilişkilendirilebilir. Poligenik formlarda ise gen-çevre etkileşimleri düşük penetranslı, sınırlı etki gücü ile ilişkilidir. Bu nedenle migren genetiğini anlama yönündeki çalışmalarda, ağırlıklı olarak monogenik formlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM); otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren ve en iyi bilinen monogenik auralı migren formudur. Bu yazıda migren ve genetik başlığı altında, ağırlık olarak



Ailesel Hemiplejik Migren,  
OD kalıtım gösterir

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniğı

<sup>2</sup> Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Faköltesi Nöroloji AD

<sup>3</sup> Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Faköltesi Nöroloji AD



Küme başağrısının karmaşık patofizyolojisinin anlaşılması, hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesi ve hastaların tedavi duyarlılığının saptanabilmesi için genetik çalışmaların çok

merkezli olarak daha geniş topluluklar üzerinde yapılması gereklidir. Ayrıca şimdiye kadar araştırılan ve bildirilen genetik ilişkilerin, gösterilen bağlantıların da tekrarlanabilmesi önem taşımaktadır.

**Tablo-4: Küme başağrısı genetik çalışmalarının olası etki sistemleri ve çalışılan genler ile gen modüllerinin kullandığı mekanizmalar**

OLASI ETKİ SİSTEMLERİ	ÇALIŞILAN HEDEF GENLER
Sirkadiyen özellik	The circadian loco-motor output cycles protein kaput (CLOCK) Period circadian CLOCK 3 (PER3) Membrane metallo-endopeptidase (MME), diğer adı: neprilysin
Hipokretin-oreksin hipotalamik nöropeptidler	Hypocretin receptor 1 (HCRTR1) Hypocretin receptor 2 (HCRTR2)
Vasküler kontraksiyon	Alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) Nitric oxide synthase (NOS)
Solunum sistemi ve sigara	Trace amine receptors (TARs), Alpha 1-antitrypsin (SERPIN1A), Cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 3 and 5 (CHRNA3-CHRNA5)
Demir homeostazisi	Hemochromatosis (HFE)
OLASI GEN MODÜLLERİ -İntrasellüler sinyal kaskadları (GABA reseptör fonksiyonu, voltaj kapılı kanallar) -Mitokondriye ait özellikler -İnflamasyon ve yollar	

Bu yazıda ele alınanlar dışında başta gerilim tipi ve diğer nadir primer başağrısı tiplerine ilişkin güvenilir ve tekrarlanabilir genetik veriler henüz tartışmaya değer nitelikte değildir ve klinik planda anlamlı bir katkı henüz elde edilememiştir.

Sonuç olarak, migrenin, migren ile ilişkili genetik sendromların ve küme başağrısının genetik yapısını anlama yolunda son yıllarda yaşanan gelişmeler, bilinen çok nadir varyantlara ek olarak, hastanın kliniğini etkileyen yaygın varyantlar hakkında da daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Nadir varyantlarda esas olarak nöronal etkilerin, yaygın varyasyonlarda ise hem vasküler hem de nöronal etkilerin daha baskın olduğu görülmektedir. Genetik alanında yapılacak yeni çalışmalar ve geliştirilecek olan teknolojiler, migrende ve küme başağrısında genetik faktörlerin

tanımlanması ve bunların fonksiyonel sonuçlarının anlaşılmasında yeni yaklaşımlar sunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Genetics of migraine. *Handb Clin Neurol* 2018;148:493-503.
2. Friedman DI, ver Dye TD. Migraine and the environment. *Headache J Head Face Pain* 2009;49:941-952.
3. Eising E, A Datson N, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med* 2013;11:1-6.
4. Persico AM, Verdechhia MV, Pinzone V, Guidetti V. Migraine genetics: current findings and future lines of research. *Neurogenetics* 2015;16:77-95.
5. Tolner EA, Eising E, Terwindt GM, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of Monogenic and Complex Migraine. In: Dalkara T, Moskowitz MA. *Neurobiological Basis of Migraine*. 1st ed. John Wiley & Sons. Inc, 2017:233-250.



6. Thomsen LL , Eriksen MK, Roemer SF, et al. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002;125:1379-1391.
7. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-1457.
8. Battaloğlu E, Nazlı Başak A. Kompleks hastalık genetiği: Güncel kavramlar ve nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan genomik yöntemler. *Klinik Gelişim* 2010;1:128-133.
9. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013;45:912-917.
10. Zhao H, Eising E, Vries B de, et al. Gene-based pleiotropy across migraine with aura and migraine without aura patient groups. *Cephalalgia* 2016;36:648-657.
11. Ferrari MD, Dichgans M. Genetics of primary headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (eds). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8th ed. New York: Oxford University Press; 2007:133-149.
12. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457-470.
13. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
14. Cregg R, Momin A, Rugiero F, Wood JN, Zhao J. Pain channelopathies. *J Physiol* 2010;588:1897-1904.
15. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain* 2019;20:1-20.
16. Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Invest* 2009;119:99-109.
17. Erolı F, Vilotti S, van den Maagdenberg AMJM, Nistri A. Hyperpolarization-activated current I<sub>h</sub> in mouse trigeminal sensory neurons in a transgenic mouse model of familial hemiplegic migraine type-1. *Neuroscience* 2017;351:47-64.
18. Tottene A, Conti R, Fabbro A, et al. Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in CaV2.1 knockin migraine mice. *Neuron* 2009;61:762-773.
19. Grieco GS, Gagliardi S, Ricca I, et al. New CACNA1A deletions are associated to migraine phenotypes. *J Headache Pain* 2018;19(1):75.
20. Hasırcı Bayır BR, Tutkavul K, Eser M, Baykan B. Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine. *Seizure* 2021;88:87-94.
21. de Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33:192-196.
22. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997;15:62-69.
23. Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 mutations in migraine: Seeing through the facets of an ion pump onto the neurobiology of disease. *Front Physiol* 2016;7:239.
24. Isaksen TJ, Lykke-Hartmann K. Insights into the pathology of the α2-Na(+)/K(+)-ATPase in neurological disorders; Lessons from animal models. *Front Physiol* 2016;7:161.
25. Riant F, Ducros A, Ploton C, et al. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010;75:967-972.
26. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000;26:13-25.
27. Fan C, Wolking S, Lehmann-Horn F, et al. Early-onset familial hemiplegic migraine due to a novel SCN1A mutation. *Cephalalgia* 2016;36:1238-1247.
28. Cestèle S, Labate A, Rusconi R, et al. Divergent effects of the T1174S SCN1A mutation associated with seizures and hemiplegic migraine. *Epilepsia* 2013;54:927-935.
29. Andres-Enguix I, Shang L, Stansfeld PJ, et al. Functional analysis of missense variants in the TRESK (KCNK18) K channel. *Sci Rep* 2012;2:237.
30. Lyke Thomsen L, Kirchmann Eriksen M, Faerch Romer S, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2002;22:361-375.
31. Pelzer N, Haan J, Stam AH, et al. Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation. *Neurology* 2018;90:575-582.
32. Thomsen LL, Ostergaard E, Romer SF, et al. Sporadic hemiplegic migraine is an aetiologically heterogeneous disorder. *Cephalalgia* 2003;23:921-928.
33. Silveira-Moriyama L, Kovac S, Kurian MA, et al. Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:559-565.



34. Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79:2122-2124.
35. Rainero I, Roveta F, Vacca A, Noviello C, Rubino E. Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:245-253.
36. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019;20:37.
37. Dussor G, Cao YQ. TRPM8 and Migraine. *Headache*. 2016;56(9):1406-1417.
38. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003348.
39. Chalmer MA, Esserlind AL, Olesen J, Hansen TF. Polygenic risk score: use in migraine research. *J Headache Pain* 2018;19:29.
40. Razvi SSM, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:739-741.
41. Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology* 2012;78:1025-1027.
42. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.
43. Wang YX, Le WD. Progress in Diagnosing Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1820-1825.
44. Federico A, Di Donato I, Bianchi S, et al. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review. *J Neurol Sci* 2012;322:25-30.
45. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001;69:447-453.
46. Vanselow K, Vanselow JT, Westermark PO, et al. Differential effects of PER2 phosphorylation: molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). *Genes Dev* 2006;20:2660-2672.
47. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308:1167-1171.
48. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002;1:251-257.
49. Gibson KF, Santos AD, Lund N, Jensen R, Stylianou IM. Genetics of cluster headache. *Cephalalgia* 2019;39:1298-1312.
50. Bacchelli E, Cainazzo MM, Cameli C, et al. A genome-wide analysis in cluster headache points to neprilysin and PACAP receptor gene variants. *J Headache Pain* 2016;17:114
51. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL, Iselius L. Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. *J Med Genet* 1995;32:954-956.
52. De Simone R, Fiorillo C, Bonuso S, Castaldo G. A cluster headache family with possible autosomal recessive inheritance. *Neurology* 2003;61:578-579.
53. Cargnin S, Sances G, Shin JI, Tassorelli C, Terrazzino S. Gene polymorphism association studies in cluster headache: A field synopsis and systematic meta-analyses. *Headache*. 2021;61:1060-1076.