METILAÇÃO DE ILHAS CpG NA REGIÃO PROMOTORA DO GENE IL6 E SUA ASSOCIAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA

Autor(res)

Regina Célia Poli-Frederico
Isadora Fernandes Cônsolo
Júlia Mathias Silva

Categoria do Trabalho

Pós-Graduação

Instituição

FACULDADE ANHANGUERA

Introdução

A migrânea é uma enxaqueca neurológica crônica e debilitante, caracterizada por crises recorrentes de dor intensa, geralmente unilateral, acompanhadas de sintomas como fotofobia, fonofobia, náuseas e alterações visuais, incluindo a aura. Esses episódios podem durar de 4 a 72 horas, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes.
Do ponto de vista fisiopatológico, a ativação do sistema trigeminovascular leva à liberação de neuropeptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), e de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6). Essa cascata promove a sensibilização de nociceptores periféricos e centrais, desencadeando a dor característica da enxaqueca.
Alterações epigenéticas, em especial a metilação do DNA em regiões promotoras, podem modular a expressão gênica e influenciar a suscetibilidade e a gravidade da doença. Nesse contexto, investigar o perfil de metilação do gene IL6 representa um passo importante para compreender como fatores moleculares e clínicos se inter-relacionam.

Objetivo

Investigar o perfil de metilação das ilhas CpG na região promotora do gene IL6 em pacientes com enxaqueca e correlacionar os achados com manifestações clínicas.

Material e Métodos

Foram coletadas 33 amostras de células da mucosa bucal, seguindo o protocolo descrito por Aidar e Line (2007). O DNA genômico foi extraído e submetido à conversão com bissulfito de sódio, utilizando o kit comercial EpiTect Bisulfite (Qiagen, Alemanha). O perfil de metilação foi avaliado por PCR específica para metilação (MSP-PCR), e os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com SYBR Safe.
Os dados foram analisados estatisticamente no software SPSS, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CAAE: 98316718.7.0000.0020).

Resultados e Discussão

A amostra foi homogênea quanto a sexo (p = 0,258) e etnia (p = 0,325). Entre os 33 participantes, 51,5% apresentaram enxaqueca episódica e 48,5% enxaqueca crônica. Em relação ao estado de metilação, 42,4% foram classificados como hemimetilados e 51,5% como não metilados para o gene IL6, sem diferença significativa entre os tipos de enxaqueca (p = 0,079). No subgrupo de pacientes com enxaqueca crônica, 58,8% eram hemimetilados e 41,2% não metilados, também sem associação significativa (p= 0,115).

Os sintomas mais frequentes foram fonofobia (82,4%), fotofobia (82,4%) e aura (70,6%). A presença de aura foi a única variável significativamente associada ao tipo de enxaqueca (p = 0,013).

Esses resultados sugerem que a metilação do gene IL6 pode estar envolvida na modulação clínica da doença, embora não seja o único determinante. Do ponto de vista da genética médica, a discussão se amplia ao considerar que modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e alterações em histonas, são capazes de regular a expressão gênica sem modificar a sequência de nucleotídeos. Esse mecanismo pode explicar parte da heterogeneidade clínica observada em pacientes com enxaqueca.

Conclusão

A metilação do gene IL6 foi identificada em pacientes com enxaqueca, mas não se mostrou determinante único das manifestações clínicas. A presença de aura apresentou associação estatisticamente significativa com o tipo de enxaqueca, destacando a importância da análise epigenética no entendimento da doença.

Estudos futuros devem esclarecer as interações entre fatores genéticos e epigenéticos, a fim de compreender a complexa fisiopatologia da enxaqueca e subsidiar novas estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Agência de Fomento

CAPES-Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Referências

Aidar M, Line SR. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. Brazilian Dental Journal. 2007;18(2):148-52.

Rezende DVB, Khouri BF, Pezzini APG, Ajita ME, Bello VA, Frederico RCP, Silva AV da. Variante -174 G>C do gene IL6 associada à suscetibilidade à migrânea. Headache Medicine. 2021;12(Suppl):17.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 2019;59(5):659-81.

Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients.

Apostila de Genética Médica. Resumo teórico. 2025.