



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

Autor(es)

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 bisulfite 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. Cephalgia. 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.