



Migraña. Déficit de la enzima DAO (Diamino oxidasa)

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

>>> La migraña, también llamada hemicránea (del griego un lado de la cabeza) es una enfermedad que tiene como síntoma principal el dolor de cabeza, pulsátil, unilateral u opresivo, acompañado de náuseas o vómitos, sensibilidad a la luz o los sonidos. Mucho sabemos de su definición, pero muy poco sobre las causas que la producen. En el siguiente trabajo se estudia la relación entre el déficit de la enzima DAO (Diamino oxidasa) y esta enfermedad.

>>> AUTORES

María Silvia Perez PhD
Gerencia de Medicina Genómica
Manlab Diagnóstico Bioquímico y Genómico
e-mail: maría.perez@manlab.com.ar

>>> RESUMEN

La migraña es un frecuente desorden (10-18% de la población gral) que se define como un dolor de cabeza muy fuerte e incapacitante, que suele aparecer con una frecuencia de unos tres a cinco episodios mensuales, e ir

acompañada de fotofobia, así como de náuseas y vómitos. La relación entre hombres y mujeres que padecen migrañas es de 1:2-3. La migraña ocupa el 19° puesto en la lista de enfermedades que mayor discapacidad producen, según datos de la OMS.

Si bien puede haber causas genéticas según el tipo de migraña aun no está completamente clarificado solo algunos genes se han identificado en el origen de la migraña hemipléjica familiar. (CACNA1A; ATP1A2 y SCN1A). Se han realizado diversos estudios GWAS y los resultados aun son conflictivos, se estableció asociación entre el riesgo de padecer migraña y determinadas

variantes en los genes MTDH, PGCP, PRMD16; TRPM8, LRP1 entre otros.

La causa que desencadena la migraña es una vasodilatación de los capilares cerebrales en la zona del trigémino y a la secreción de neuropéptidos inflamatorios. La histamina contenida en muchos alimentos (vinos tintos, quesos fermentados, embutidos, nueces, chocolate entre otros) es un potente vasodilatador, que puede desencadenar migraña. Por lo expuesto La histamina es un metabolito implicado en el desarrollo de la migraña. La enzima diaminooxidasa (DAO/ABP1, antes llamada histaminasa) es una de las dos enzimas encargadas de degradar la histamina. Esta enzima se encuentra fundamentalmente en la mucosa intestinal y actúa en la digestión de los alimentos. La DAO esta codificada por el gen AOC1 que mapea en el cromosoma 7 (Chr.7q36.1). El organismo tiene esta enzima, la DAO, para metabolizar y eliminar la histamina por orina y evitar de este modo sus efectos vasodilatadores. Cuando existe déficit de la actividad enzimática DAO se origina una deficiencia considerable en la degradación de la hista-

mina alimentaria a nivel intestinal y la histamina al no eliminarse correctamente desencadena episodios de migrañas.

En un estudio promovido por la Asociación Española de Pacientes con Cefalea (Aepac) realizado con población española se ha vinculado los niveles de DAO (actividad enzimática) con la presencia de migrañas. Este estudio pionero vincula el déficit de la enzima diaminooxidasa (DAO) como posible desencadenante de algunas crisis de migraña por su papel en la metabolización de la histamina, molécula que está presente en todos los alimentos de la dieta cotidiana. Los resultados indicaron que el 96 por ciento de las personas que sufren migraña tienen un nivel de DAO reducido (49 por ciento con valores entre 40 y 80 udh/ml.) o muy reducido (47 por ciento con valores inferiores a 40 udh/ml.). Esto significa que estas personas no metabolizan la histamina en la misma cantidad que las personas sanas, ya que tienen una menor actividad de la diaminooxidasa, que es la enzima con mayor implicación en la metabolización de la histamina ingerida. Por lo

MicroScan



Microbiología Automatizada

Identificación y Sensibilidad

Microscan responde a las necesidades de atención eficaz de los pacientes mediante resultados automatizados rápidos de ID/AST sin reducir la exactitud.



WalkAway 46 Plus



WalkAway 95 Plus



zetroSCAN



Selección de colonias con PROMPT

Estandarización de inóculos sin pérdida de tiempo por turbidez gracias al sistema de inoculación PROMPT™



Preparación de inóculos con PROMPT

La estabilidad del inóculo de hasta cuatro horas flexibiliza el flujo de trabajo.



Inoculación de panel con RIENOK

La inoculación simultánea de los 96 pozillos del panel simplifica el flujo de trabajo.

Sistemas MicroScan

La línea se completa con múltiples opciones de paneles que han sido adaptados a la epidemiología local, de tipo Combo (ID/AST), solo CIM y solo identificación. También Paneles para identificación de levaduras, anaerobios y fastidiosos y Paneles especiales para sensibilidad de Microorganismos exigentes.

LabPro Software Suite

La mejora de la gestión de datos con el conjunto de aplicaciones de LabPro promueve la eficacia en el laboratorio al agilizar el flujo de trabajo y facilitar el acceso a la información del paciente. LabPro Manager, LabPro Alert y LabPro Connect en forma conjunta, le ayudan a estandarizar y consolidar los pruebas, adaptar la creación visual de informes de resultados y aumentar su capacidad para identificar la emergencia de nuevas resistencias.



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel/Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

tanto, una actividad reducida de la DAO produce un exceso de histamina, que conlleva un aumento del riesgo de padecer migraña.

Las variantes genéticas en el gen AOC1 que se asocian a un déficit de actividad de DAO descritas son 3 SNP (polimorfismos de nucleótido único)

Gen	Variante ADN	Variante Proteína	dbSNP
-----	--------------	-------------------	-------

AOC1	c.47C ≥T	p.Thr16Met	rs10156191
	c.995C ≥T	p.Ser332Phe	rs1049742
	c.1990C ≥G	p.His664Asp	rs1049793

Clasificación de variantes según las recomendaciones del American College of Medical genetics and Genomics (10). Según nomenclatura de HGVS (11)

La posibilidad de estudiar e identificar estas variantes que generan déficit de DAO en los pacientes con migrañas recurrentes permite estratificar esta población y poder dirigir un tratamiento específico de acuerdo a la deficiencia que posee el paciente.

Si bien los polimorfismos en DAO son los más frecuentes en población con migrañas, también existen otros genes relacionados a este desorden.

Además del aporte exógeno, la Histamina se libera por reacciones alérgicas, y la que se produce en el cerebro, y causa *in situ* la migraña, que en este caso la histamina no se elimina por la DAO sino por la enzima HNMT (Histamina-N-Metil-Transferasa). En el gen HNMT se ha detectado otra alteración genética, que le confiere poca actividad. Se podría por lo tanto analizar este polimorfismo que permite identificar la causa que facilita el tratamiento. Por otro lado, se ha demostrado que niveles altos de Homocisteína, también producen migraña. La Homocisteína es un indicador de riesgo cardiovascular, porque aumenta la agregación de las plaquetas y provoca microtrombos, pero también induce migraña, debido a varios mecanismos, que se describen de forma muy fundamentada desde el punto de vista bioquímico-metabólico, en la publicación de Lippi G et al. Se ha demostrado que polimorfismos en el gen MTHF (MetilTetraHidroFolatoReductasa), son en parte responsables de niveles altos de Homocisteína. El estudio de dichas variantes, puede ayudar a definir otras causas de migraña, y establecer en estos casos el

tratamiento adecuado.

Por lo descripto, el estudio de variantes genéticas en los distintos genes no solo contribuye a identificar posibles causas genéticas de la migraña sino también para dirigir un tratamiento de acuerdo a la alteración que presente el paciente.

En el caso de déficit de DAO existen fármacos y recomendaciones en el estilo de vida de los pacientes portadores de las variantes que permiten aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los que presentan este cuadro. Se recomienda una dieta exenta de alimentos que contengan Histamina, o que la promuevan. Además, evitar el uso concomitante de muchos medicamentos que también inhiben a la enzima DAO. (Tabla 1)

>> Tabla 1.

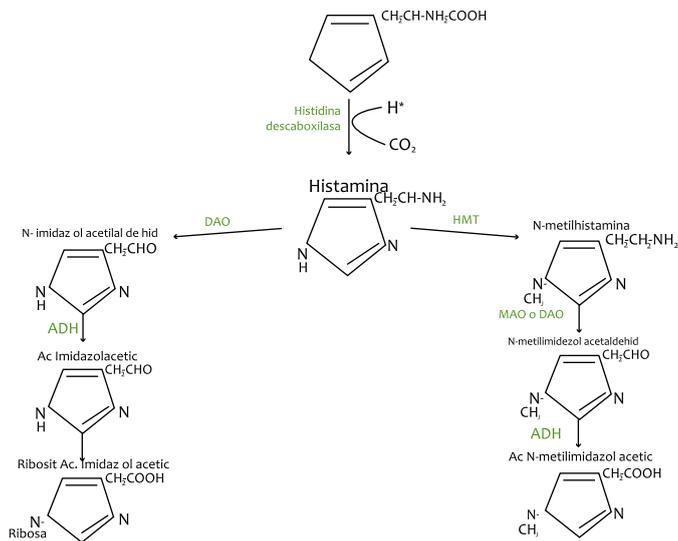
Lista de algunos alimentos que contienen histamina.

Alimento	Contenido en mg/Kg
Queso curado	Nd-162
Vinagre	500
Queso rallado	Nd-556
Vinos	Nd-21
Pescado fresco	Nd-19.7
Pescado congelado	Nd-894
Berenjena	26
Productos vegetales derivados de Soja	Nd-2300
Champagne	67
Carnes curadas	Nd-350
Espinaca	20-30

La importancia de identificar el tipo de migraña su posible origen o causa genética utilizando técnicas moleculares, permite recomendar el tratamiento más

adecuado al paciente. De este modo desde el laboratorio de medicina genómica contribuimos a la medicina de precisión en el diagnóstico de la patología expuesta ofreciendo estudios que identifican las variantes descriptas en los diferentes genes.

>> Figura 1. Metabolismo de la Histidina



>>> REFERENCIAS

1. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. Garcia Martin E. et al. Headache. 2015 Feb;55(2):276-86.
2. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. Maintz L. et al. Allergy. 2011 Jul;66(7):893-902.
3. Histamine in migraine and brain. Alstadhaug KB. Headache. 2014; 54:246-259.
4. Histamine pharmacogenomics. Garcia Martin E. Pharmacogenomics. 2009; 10:867-883.
5. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. Ayuso P et al. Pharmacogenet Genomics. 2007 Sep;17(9):687-93.

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

BD Vacutainer®

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso

Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)
o escribanos a: vacutainer@bd.com

