



Pediyatrik Migren Hastalarında Serum mikroRNA Deęiřiklikleri: Potansiyel Biyobelirteçler ve Patofizyolojisinin Deęerlendirilmesi

Arife Derda Yücel řen, Kürřat Bora řarman, Cořkun Yazar, Emrah Atay, Özlem Uęur Aydın, Ahmet Baysal, Mustafa řen

Eskiřehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ ve AMAÇ



Migren: yaygın
nörolojik hastalık



Tekrarlayıcı baş
ağrıları



Nörolojik
semptomlar



Belirsiz
patofizyoloji



Mekanizma
araştırma ihtiyacı

GİRİŞ ve AMAÇ



Genetik
yatkınlık



Çevresel
etmenler



Nörolojik
mekanizmalar



Karmaşık
etkileşim



miRNA



İnflamasyon
düzenleyici



Araştırma
odağı

GİRİŞ ve AMAÇ



miRNA



18–24 nükleotid



Tek zincirli,
kodlamayan RNA



Gen
ekspresyonu
düzenleme



Gelişim >
Farklılaşma >
Proliferasyon >
Apoptozis

GİRİŞ ve AMAÇ



miRNA;



Nöroinflamasyon



**Sinaptik
plastisite**



Ağrı duyarlılığı



**Hedef
miRNA'lar;**

miR-34a

miR-342

miR-375

miR-758

miR-532



**Ekspresyon
analizi**



**Moleküler
mekanizmalar**



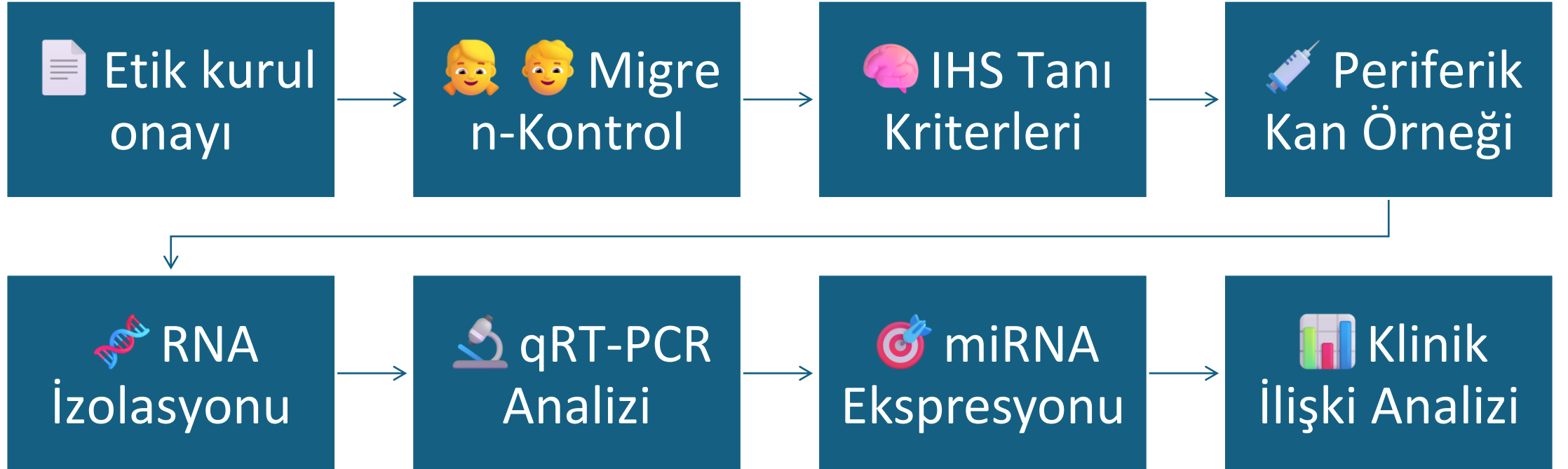
**Potansiyel
biyobelirteçler**

GİRİŞ ve AMAÇ



miRNA	Hedef Gen(ler)	Migrenle ilişkili Mekanizma
miR-34a	HCN3, NAV3, GPR158	Trigeminal ağrı yolu
miR-375	MTPN	Nörotransmitter salınımı/ Ağrı mekanizması
miR-342	CACNA1C	Kalsiyum kanalı regülasyonu
miR-532	PRKCA, DTX4	Kalsiyum / Notch / İnflamasyon yolu
miR-758	ID2	Kalsiyum / Notch / İnflamasyon yolu

YÖNTEM



BULGULAR

		Min-Maks	Median	Ortalama $\pm$ ss/n-%	
Yaş (Ay)					
Migren Grubu		114-223	160.5	169.4	$\pm$ 36.7
Sağlıklı Grup		90-214	171.5	166.3	$\pm$ 34.0
Cinsiyet	Kız			32	53.3%
	Erkek			28	46.7%
Migren Tanı Yaşı (Ay)		94.0-204.0	142.0	146.4	$\pm$ 38.0
Baş Ağrısı Sıklığı (Ayda)		1.0-15.0	4.0	4.9	$\pm$ 3.5
Baş Ağrısı Süresi (Saat)		2.0-48.0	5.5	8.9	$\pm$ 10.3
Ailede Migren Öyküsü	(+)			8	26.7%
	(-)			22	73.3%

BULGULAR

	Migren Grubu						Sağlıklı Grup						
	Sayı	Ort.	SS	Medyan	Min	Maks.	Sayı	Ort.	SS	Medyan	Min	Maks.	p
miR-34a	30	-6,2760000	3,99768	-6,02333	-12,4483	1,90166	30	-,3296667	3,46400	,61166	-7,86833	4,871666	<.001
miR-375	30	-2,7213333	2,35294	-2,11000	-7,45000	,81000	30	-2,1858E ⁻¹⁷	1,62767	,38500	-4,01000	4,290000	<.001
miR-342	30	-3,9706667	2,65222	-4,16466	-8,19466	,72533	30	-3,3333E ⁻¹⁰	2,84675	,43033	-5,40466	5,915333	<.001
miR-532	30	,2030000	2,16093	-,151666	-3,56666	10,09333	30	-3,3333E ⁻¹⁰	1,28767	-,24166	-1,36666	4,033333	0.631
miR-758	30	-5,0033333	3,71830	-4,65300	-10,8680	,84200	30	1,3693E ⁻¹⁶	3,07568	1,11200	-7,50800	4,402000	<.001

BULGULAR

		miR-34a	miR-375	miR-342	miR-532	miR-758
Yaş (ay)	r	-0.250	-0.279	-0.264	0.094	-0.223
	p	0.054	0.031	0.042	0.475	0.087
Tanı yaşı (ay)	r	-0.247	-0.299	-0.161	-0.135	-0.226
	p	0.188	0.108	0.395	0.476	0.229
miR-34a	r		0.935	0.904	-0.302	0.958
	p		0.000	0.000	0.019	0.000
miR-375	r			0.907	-0.219	0.949
	p			0.000	0.093	0.000
miR-342	r				-0.263	0.903
	p				0.042	0.000
miR-532	r					-0.267
	p					0.039

TARTIŞMA



Migren $\leftrightarrow$ miRNA



Erişkin Verisi >   Pediatrik Migren



Moleküler açılımlar



İlk Kez Birlikte İncelenen 5 miRNA

TARTIŞMA



miR-34a, miR-342, miR-375, miR-758 ▼



Nöroenflamasyon ve Nöronal Hiperaktivite →
Migren



Literatürle uyumlu

Gallardo et al.
The Journal of Headache and Pain (2023) 24:11
<https://doi.org/10.1186/s10194-023-01542-z>

The Journal of Headache
and Pain

RESEARCH

Open Access

A study of differential microRNA expression profile in migraine: the microMIG exploratory study

V. J. Gallardo¹, J. B. Gómez-Galván¹, L. Asskour¹, M. Torres-Ferrús^{1,2}, A. Alpuente^{1,2}, E. Caronna^{1,2} and P. Pozo-Rosich^{1,2*}

Journal of
Clinical Medicine



Article

Hsa-miR-34a-5p and hsa-miR-375 as Biomarkers for Monitoring the Effects of Drug Treatment for Migraine Pain in Children and Adolescents: A Pilot Study

Luca Gallelli^{1,*†}, Erika Cione^{2,†}, Francesco Peltrone³, Serena Siviglia¹, Antonio Verano², Domenico Chirchiglia⁴, Stefania Zampogna³, Vincenzo Guidetti⁵, Luca Sammartino⁶, Angelo Montana⁷, Maria Cristina Caroleo², Giovambattista De Sarro¹ and Giulio Di Mizio^{7,†}

Mol Neurobiol (2016) 53:1494–1500
DOI 10.1007/s12035-015-9106-5

Serum MicroRNA Signatures in Migraineurs During Attacks and in Pain-Free Periods

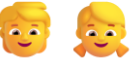
Hjalte H. Andersen · Meg Duroux · Parisa Gazerani

TARTIŞMA

Andersen et al., 2016

-  Erişkin Migren
-  Atak esnasında:
- → miR-34a ↑

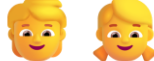
Gallelli et al., 2019

-  Çocuk/Adolesan Migren
-  Tedavi sonrası:
- → miR-34a ↓
- → miR-375 ↓

Gallardo et al., 2023

-  Erişkin Kadın Migren
- → miR-342 ↓
- → miR-532 ↓
- → miR-758 ↓

Çalışmamızda

 Çocuk/Adolesan Migren
 Baş ağrısız dönemde:

- miR-34a ↓
- miR-342 ↓
- miR-375 ↓
- miR-758 ↓

! miR-532 anlamlı değişiklik gözlenmedi

-  Zamanlama
-  Yaş Grubu
-  İlaç Kullanımı
-  Metodoloji Farkı

TARTIŞMA

 **Güçlü Pozitif Korelasyonlar**

→ Ortak biyolojik yolları düzenleyebilirler
 **miR-34a & miR-375, miR-342 & miR-758**

 **miR-375 & Tanı Yaşı: Negatif Korelasyon**

→ Daha ileri yaşta tanı alanlarda miR-375 daha düşük

 **Baş Ağrısı Süresi & Sıklığı ile Anlamlı İlişki Yok**

→ Kesitsel çalışma ve ölçüm farklılıkları

KISITLILIK



Sınırlı örneklem sayısı



Periferik kan kullanımı



Atak dışı dönemde örnekleme

GÜÇLÜ YÖNÜ



Pediatric migren odaklı



Beş farklı miRNA ilk kez birlikte



Kapsayıcı moleküler yaklaşım



Çoklu miRNA analizi → Daha bütüncül patofizyoloji



Klinik ve moleküler verilerin entegrasyonu



Tanı yaşı, korelasyonlar, biyolojik yolların irdelenmesi



Literatüre katkı



Çocukluk çağı migreni için özgün moleküler

SONUÇ



miRNA'lar & Klinik özellikler



miRNA <-> klinik parametrelerle ilişkili



Patofizyolojik katkı



miRNA'lar <-> nöroenflamasyon ve nöronal aşırı uyarılabilirlik



Biyobelirteç potansiyeli



Klinik değişkenlerle ilişkili <-> biyobelirteç potansiyeli

KAYNAKLAR

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97:553-622.
2. Puledra F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol.* 2023;270:3654-66.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
4. Grodzka O, Słk S, Domitrz I. The Role of MicroRNA in Migraine: A Systemic Literature Review. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43:3315-27.
5. Andersen HH, Duroux M, Gazerani P. Serum MicroRNA Signatures in Migraineurs During Attacks and in Pain-Free Periods. *Mol Neurobiol.* 2016;53:1494-500.
6. Gallelli L, Cione E, Peltrone F, Siviglia S, Verano A, Chirchiglia D, et al. Hsa-miR-34a-5p and hsa-miR-375 as Biomarkers for Monitoring the Effects of Drug Treatment for Migraine Pain in Children and Adolescents: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2019;8:928.
7. Gallardo VJ, Gómez-Galván JB, Asskour L, Torres-Ferrús M, Alpuente A, Caronna E, et al. A study of differential microRNA expression profile in migraine: the microMIG exploratory study. *J Headache Pain.* 2023;24(1):11.
8. Çarman KB, Karal Y, Gül Mert G, Ekici A, Perk P, Arslantaş D, et al. Expression of MicroRNA 146a, 155, 181 and 223 in febrile seizure. *Turk J Pediatr.* 2021;63:594-601.
9. Gallelli L, Cione E, Caroleo MC, Carotenuto M, Lagana P, Siniscalchi A, et al. microRNAs to Monitor Pain-migraine and Drug Treatment. *Microna.* 2017;6:152-6.



Teşekkür ederim