

## Migraña: la ignición del cerebro

Margarita Sánchez-del-Río González

**Resumen.** Aunque se sabe razonablemente bien qué sistemas se activan durante la migraña, el porqué se activa el sistema sigue siendo un gran desconocido. Gracias a la integración de hallazgos obtenidos en estudios de dolor en general se genera un modelo más integrador. Según este nuevo modelo, existe un sustrato anatómico constituido por un complejo entramado de dolor que no sólo está formado por el sistema trigeminovascular (vía final) sino por múltiples redes que a su vez están comunicadas entre sí como es el sistema neurolímbico, sistema modulador ascendente y descendente. Esta compleja red es la encargada de modular y vehicular la señal nociceptiva. En pacientes con migraña, la hiperexcitabilidad de este entramado está condicionada por alteraciones genéticas y epigenéticas. Los cambios epigenéticos son modificaciones químicas de la cromatina que modula la actividad de los genes sin modificar la secuencia de ADN y que son capaces de modular la expresión de genes involucrados en múltiples aspectos: plasticidad, excitabilidad del sistema, memoria del dolor o estados anímicos. A su vez, la presencia de factores externos (como cambios ambientales o el alcohol) y factores internos (como hormonas o alteración del sueño) contribuye a que este sustrato anatómico que está cargado se active y desemboque en el ataque de migraña.

**Palabras clave.** Epigenética. Fisiopatología. Genética. Mecanismo. Migraña.

Servicio de Neurología.  
Hospital Ruber Internacional.  
Madrid, España.

**Correspondencia:**  
Dra. Margarita Sánchez del Río  
González. Servicio de Neurología.  
Hospital Ruber Internacional.  
La Masó, 38. E-28034 Madrid.

**E-mail:**  
msanchezdelrio@  
ruberinternacional.es

**Aceptado tras revisión externa:**  
10.09.13.

**Cómo citar este artículo:**  
Sánchez-del-Río González M.  
Migraña: la ignición del cerebro.  
Rev Neurol 2013; 57: 509-12.

© 2013 Revista de Neurología

### Introducción

La búsqueda del conocimiento de por qué duele la cabeza ha pasado a lo largo de los años por diferentes estadios.

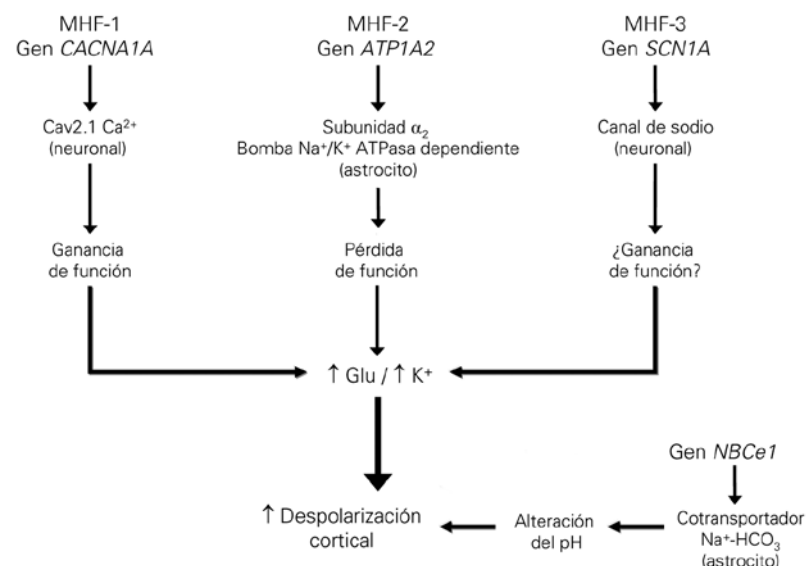
Hasta la década de los ochenta ha estado vigente la teoría vascular, que postulaba que las alteraciones en el vaso sanguíneo eran fundamentales para la generación del dolor de cabeza [1]. A comienzos de la década de los noventa surge la teoría neurovascular con el sistema trigeminovascular como protagonista primordial, que reparte el protagonismo entre los vasos sanguíneos duros y las conexiones centrales de las fibras provenientes de la primera rama del trigémino [2]. Casi como consecuencia directa de la misma surge la necesidad de encontrar una estructura responsable de la activación de dicho circuito, el desafortunadamente llamado marcapasos del dolor de cabeza. Ahí se inicia la disyuntiva de si la corteza cerebral o el tronco cerebral es disfuncional y, por lo tanto, responsable directo de la generación del dolor [3,4].

Durante los últimos años, y como consecuencia de la integración de información proveniente de los estudios de dolor en general, se huye de este modelo de marcapasos y se tiende a generar un modelo más complejo, según el cual el sistema trigeminovascular es necesario como sustrato anatómico para explicar

la fenomenología de cada ataque de migraña (cómo duele), pero insuficiente para explicar por qué se activa. Según este nuevo modelo, el sustrato anatómico (red de dolor) viene condicionado por alteraciones genéticas, epigenéticas y factores internos/externos que favorecen que este sustrato anatómico esté cargado y listo para activarse siguiendo los circuitos bien conocidos de dolor en el cráneo. Por lo tanto, esta nueva visión sí explicaría por qué se activa el sistema. En este artículo se revisan los principales conceptos que llevan a esta concepción final de sistema cargado y listo para la ignición (*primed*).

### Genética

Desde mediados de la década de los noventa, con el descubrimiento por parte de Ophoff et al de las mutaciones en el cromosoma 19 en la migraña hemipléjica familiar (MHF), se ha producido un avance sustancial en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña a través de la genética [5]. Así, varias mutaciones en diferentes canales y grupos celulares producen un efecto final común como es la facilitación de la activación de la red del sistema de dolor. Si bien, en el caso de la MHF, estas canalopatías se han correlacionado de modo más directo con la aparición de la depresión cortical y, por lo tanto,

**Figura 1.** Alteraciones genéticas en la migraña hemipléjica familiar.

con el aura de la migraña, por ejemplo la hemiplejía. Este modelo no ha conseguido extrapolarse con satisfacción en el caso de la migraña común.

### Migraña hemipléjica familiar de tipo I

En aproximadamente la mitad de las familias con MHF se han identificado varias mutaciones en el cromosoma 19, en el gen *CACNA1A*, que codifica la subunidad  $\alpha_{1A}$  del canal de calcio P/Q dependiente del voltaje [5]. En general, las mutaciones dan lugar a un aumento del flujo de calcio a través del receptor y una disminución de la densidad funcional de receptores. *In vivo*, se han demostrado varios cambios funcionales: aumento de la densidad de corriente a través de los canales de calcio dependientes del voltaje en las neuronas del cerebelo, facilitación de la transmisión neuromuscular y disminución del umbral de depresión cortical y aumento de su velocidad de propagación. Por lo tanto, facilitan los fenómenos subyacentes al aura de la migraña, esto es, la depresión cortical propagada.

### Migraña hemipléjica familiar de tipo II

En un 15% de las familias, la MHF se debe a mutaciones en el cromosoma 1q23, en el gen *ATP1A2*, que codifica la subunidad  $\alpha_2$  de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente de ATP [6,7]. La consecuencia funcio-

nal de estas mutaciones es una pérdida de función de la bomba, principalmente en los astrocitos, con la consiguiente acumulación de sodio en el interior de las células y potasio en el espacio extracelular. La acumulación de potasio extracelular promueve la despolarización cortical. El aumento del sodio intracelular pone en marcha un intercambiador de protones que facilita el intercambio de sodio por calcio. Este aumento del calcio intracelular llevaría a la misma situación final que la mutación en el canal de calcio de la migraña hemipléjica familiar de tipo I. Otra posibilidad es que, a consecuencia del incremento de  $\text{K}^+$  extracelular y  $\text{Na}^+$  intracelular, el transportador de glutamato se enlentezca o incluso se invierta su función, así aumentaría la concentración extracelular de glutamato y, por lo tanto, se favorecería de nuevo la hiperexcitabilidad del sistema [8].

### Migraña hemipléjica familiar de tipo III

En la MHF de tipo III, las mutaciones se producen en el cromosoma 2q24, en el gen *SCN1A*, que codifica un canal de sodio dependiente del voltaje de localización neuronal [9]. Dichos canales se encuentran preferentemente en las neuronas corticales y son esenciales para la propagación del potencial de acción. Por lo tanto, se cree que la consecuencia funcional de dicha mutación produce una recuperación más rápida del canal tras su inactivación. Al descargar en mayor medida las neuronas mutadas, se favorecería la iniciación y la propagación de fenómenos corticales, de manera similar a la depresión cortical, por el aumento del potasio extracelular y la liberación de glutamato.

Más recientemente, Suzuki et al han descrito una nueva mutación en el gen *SLC4A4*, que codifica el cotransportador NBCe1 de la bomba electrogenita de  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  en dos hermanas con migraña hemipléjica [10]. La pérdida casi total de la actividad del NBCe1 en astrocitos podría favorecer en potencia la aparición de fenómenos de despolarización cortical a través de alteraciones del pH sináptico.

Por lo tanto, las consecuencias que se producen en estas cuatro mutaciones es que todas ellas causan de manera directa o indirecta un aumento de los niveles de glutamato y potasio en la hendidura sináptica, lo que facilita la aparición de la depresión cortical propagada (Fig. 1).

### Migraña con y sin aura

En las formas comunes de migraña, los diferentes métodos de estudios genéticos empiezan a producir resultados interesantes.

Los estudios de genes candidatos han mostrado de modo consistente dos asociaciones con genes involucrados en el componente vascular de la migraña:

- *Genotipo de la MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa)*. Produce una disminución de la actividad enzimática de la 5,10'-metilentetrahidrofolato reductasa que, a su vez, se traduce en una elevación de la homocisteína en sangre. Este genotipo se asocia con una elevación en el riesgo de padecer migraña con aura del 48%.
- *Genotipo ACE (enzima convertidora de angiotensina)*. Reduce el riesgo de padecer migraña con aura y sin aura. Los portadores del genotipo ACEII presentan una reducción plasmática de ACE del 50%.

A diferencia de los estudios de asociación de genes, los estudios GWAS buscan posibles genes candidatos en regiones cromosómicas (*loci*) utilizando técnicas de cribado de una parte del genoma en amplias poblaciones de migrañosos frente a no migrañosos [11-13]. En el caso de migraña con aura, parece que son cuatro los especialmente relevantes [14]. Estas mutaciones afectarían a regiones cromosómicas involucradas en la homeostasis del glutamato o regiones que codifican receptores involucrados en las vías de dolor.

Más recientemente, en el caso de la migraña sin aura, se han identificado múltiples genes candidatos [13]. Aunque en estos estudios se han encontrado múltiples *loci*, son 12 los *loci* que se asocian significativamente con la migraña. El *FHL5*, localizado en 6q16, codifica un factor de transcripción que regula el AMP cíclico de CREM o CREB y desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica y en la consolidación de la memoria. Otros *loci* están en regiones que contienen genes involucrados en la apoptosis (1p36), otros en regiones donde se localizan genes asociados con fenómenos de invasión tumoral (1q13), y con la regulación de la actividad de una metaloproteasa (8q21), necesaria para el adecuado mantenimiento de la barrera hematoencefálica.

Los estudios genéticos avanzan con rapidez y nos proporcionan una gran multitud de información, muy diversa, cuya interpretación resulta cada vez más difícil. En definitiva, lo que refleja es la gran complejidad del sistema y que no existe un único factor determinante de la condición de migraña, sino posiblemente la suma de muchos factores que a su vez pueden variar en diferentes subpoblaciones. Sin embargo, algunos de estos hallazgos pueden contribuir a explicar algunas de las complicaciones asociadas a la migraña, como es el aumento del riesgo vascular.

## Epigenética

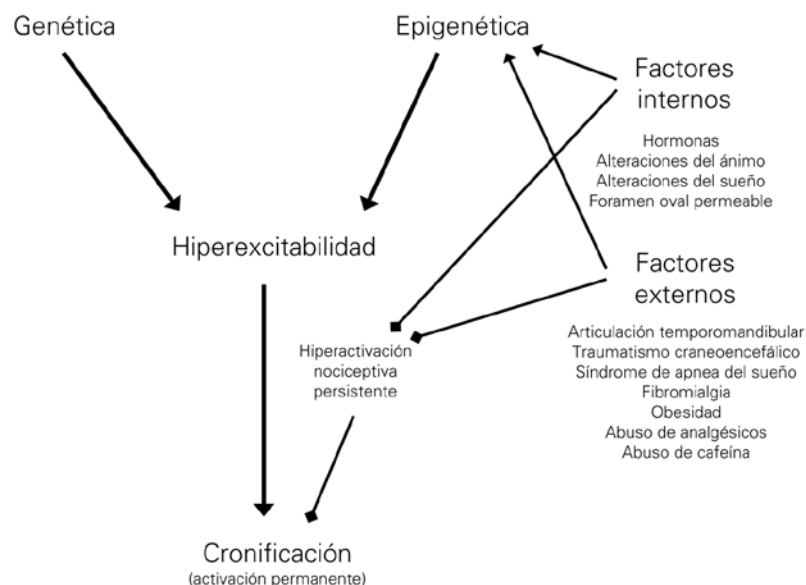
Los cambios epigenéticos son modificaciones químicas de la cromatina que modula la actividad de los genes sin modificar la secuencia de ADN [15]. Los cambios ambientales (temperatura, alimentación, fármacos, radiaciones, nutrientes) son capaces de producir cambios epigenéticos inmediatos que pueden persistir en el tiempo. Los cambios epigenéticos se pueden acumular a lo largo de la vida y permiten a los organismos adaptarse más rápido que los cambios en el genoma.

Los mecanismos implicados en los cambios epigenéticos son al menos tres: metilación del ADN, remodelación de cromatina y acetilación de histonas. Estos mecanismos son capaces de modular la actividad de traslación de genes dianas para favorecer su expresión o bien silencian determinados genes. De este modo, las proteínas implicadas en estos cambios se han clasificado en escritoras (generan marcas genéticas), lectoras (se unen a las marcas y favorecen la lectura del material genético) o borradoras (eliminan las marcas genéticas).

Ejemplos de cambios epigenéticos están presentes a nuestro alrededor en la naturaleza como es la transformación de las orugas en mariposas. Ambos organismos comparten idéntico material genético, pero se expresa de modo diferente para su metamorfosis. Otro ejemplo es la selección de la abeja reina, donde la selección estriba en la fuente de alimentación, que es rica en proteínas, lo que hace que la abeja reina sea el triple de grande, viva 28 veces más que los zánganos, y comparta de nuevo idéntico material genético.

Los cambios epigenéticos han sido implicados en los estados de dolor crónico [16]. Así, en modelos de dolor crónico (postraumático) se observan importantes alteraciones en la expresión de genes en los nociceptores. Por el momento, se han identificado tres mecanismos epigenéticos que influyen en la expresión de genes nociceptivos en estados de dolor crónico: acetilación de histonas, metilación de ADN y REST (*RE1-silencing transcription factor*). Estos mecanismos son de gran importancia porque la modificación farmacológica (por ejemplo, mediante el ácido valproico) de alguno de estos mecanismos potencialmente puede modificar el dolor. Así, por ejemplo, la actuación farmacológica sobre la acetilación de histonas mediante inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) produce un efecto analgésico en modelos de dolor de origen inflamatorio [17, 18]. Este efecto se consigue mediante la regulación en la expresión en el receptor de glutamato (mGluR2) en los ganglios dorsales y la médula espinal.

**Figura 2.** Resumen de los posibles factores que contribuyen a facilitar la activación del sistema de dolor. Partiendo de una base genética, hay una serie de factores ambientales (como son las hormonas, la alteración del sueño o el estrés) que, a través de mecanismos epigenéticos, son capaces de modular la expresión de genes involucrados en múltiples aspectos: plasticidad, excitabilidad del sistema, memoria del dolor o estados anímicos. Estos dos elementos generan un estado de hiperexcitabilidad en la compleja red de dolor, que finalmente se activa por la suma de factores internos o externos que actúan como precipitantes. Cuando el sistema se ve desbordado por la continua estimulación del sistema y se produce su incapacidad para recuperar la normal homeostasis se favorece la cronificación.



En el caso de la migraña, aunque hay un claro factor genético, los factores ambientales desempeñan sin duda un papel muy importante [19,20]. Así, cabe la posibilidad de que los estrógenos tengan un papel facilitador de las vías de dolor a través de un mecanismo epigenético. Hay multitud de datos a favor de la modulación hormonal de la señal nociceptiva en modelos animales de migraña [21,22]. En ratas hembras, tras la ovariectomía, se produce una reducción en la facilitación para inducir la depresión cortical y se recuperan tras la administración exógena de estrógenos [22]. El receptor  $\beta$ -estrogénico regula la expresión del transportador de glucosa Glu4, manteniendo unos niveles bajos de metilación del ADN en su promotor, por lo que favorece su activación [23]. Por el contrario, el tratamiento con un agonista de receptores  $\beta$ -estrogénicos aumenta la síntesis de GABA [24]. Por lo tanto, hay datos que apuntan a una modulación de la hiperexcitabilidad del sistema por los estrógenos a través de mecanismos epigenéticos. También otros mecanismos conocidos como precipitantes de las migra-

ñas pueden actuar de manera epigenética, como son el estrés o la depresión [25,26]. Sin duda, la suma de varios de ellos puede potenciar la activación del sistema de dolor.

Aún más, la depresión cortical, con la actividad neuronal en sincronía que implica, es capaz de producir cambios en marcadores epigenéticos de genes involucrados en la plasticidad neuronal y en la neuroprotección [27,28].

Por todo ello, es plausible pensar que los episodios repetidos de migraña, con toda la activación neuronal e inflamación que implica, podrían facilitar o reprimir la expresión de genes implicados en la excitabilidad del sistema, que permitiese a su vez una activación permanente. Esto podría conllevar a la cronificación de la migraña (Fig. 2).

### Estudios funcionales

Estudios recientes con neuroimagen sugieren que existe una alteración en la conectividad entre los circuitos neuronales del tronco, relacionados con el control del dolor y los centros límbicos, en los pacientes con migraña de forma interictal. Esto ha llevado incluso a hablar de un modelo neurolímbico de dolor [29].

El sistema límbico está constituido principalmente por la amígdala, el cíngulo anterior, la región orbitofrontal y medial, la ínsula, el hipotálamo e incluso se ha incluido la sustancia gris periacueductal-región ventral medular por las profundas conexiones existentes.

La implicación del sistema límbico en el dolor y, en concreto, en la migraña es bien conocida desde hace años. Muchos de los síntomas prodrómicos (como el bostezo o la alteración del sueño) se atribuyen a la activación del sistema límbico (hipotálamo, sustancia reticular ascendente) [11]. Por otro lado, el estrés de padecer dolor durante años de forma traumática podría contribuir a afectar a un sistema límbico vulnerable y facilitaría, a su vez, la amplificación de la señal de dolor.

Burstein y Jakubowski han propuesto una hipótesis unitaria [30]. Según esta hipótesis, los *triggers* o desencadenantes de la migraña lo harían mediante la activación del núcleo salivar superior a través de la activación cortical y del sistema límbico. El núcleo salivar superior recibe múltiples proyecciones desde regiones límbicas, el hipotálamo y áreas corticales. A su vez, activaría los núcleos parasimpáticos posganglionares, el ganglio esfenopalatino, que a su vez desencadenaría la vasodilatación meníngea y daría lugar a la inflamación neurógena propia del

ataque de migraña. Así se explicaría la conexión entre el sistema neurolímbico y el sistema trigemino-vascular.

Los estudios funcionales utilizando resonancia magnética muestran datos que implican la existencia de una disfunción del sistema neurolímbico entre episodios de migraña como una característica propia del paciente migrañoso.

Así, Maniero et al muestran un aumento en la conectividad en reposo entre la sustancia gris periacueductal y múltiples áreas corticales involucradas en la nocicepción en migrañosos comparado con controles [31]. Los migrañosos con un mayor número de ataques muestran mayor conectividad entre la sustancia gris periacueductal y la ínsula anterior, el núcleo cuneiforme y el hipotálamo, así como una menor conectividad entre la sustancia gris periacueductal y el área orbitofrontal, la amígdala, el cíngulo anterior y el tálamo medial.

En la misma línea que estos hallazgos, un nuevo estudio ha mostrado alteraciones en la conectividad entre el sistema límbico y la sustancia gris periacueductal en pacientes con migraña con alta frecuencia de ataques (8-14 días con dolor al mes) comparado con los migrañosos que presentan pocos ataques (menos de dos días al mes) [32]. En los pacientes con alta frecuencia de ataques se observó una menor activación en el cíngulo anterior y la ínsula, comparado con los de baja frecuencia. Por el contrario, este grupo de pacientes (alta frecuencia) mostró una mayor activación en el lóbulo temporal. Alteraciones en esta matriz del sistema límbico también se han demostrado en pacientes con migraña crónica comparado con controles [33].

## Conclusiones

Hoy por hoy, hay suficiente evidencia científica para decir que la migraña tiene una base genética que hace potencialmente al sistema de dolor más vulnerable. Sin embargo, también desempeña un papel primordial los factores ambientales (como hormonas, alteración del sueño o estrés), que a través de mecanismos epigenéticos son capaces de modular la expresión de genes involucrados en múltiples aspectos, entre ellos la plasticidad, la excitabilidad del sistema, la memoria del dolor o estados anímicos.

Todo ello fomenta que la compleja red de dolor/sistema límbico esté en un permanente estado de inestabilidad, listo para la ignición. El ataque se desencadenaría por la suma de varios de estos factores y provocaría la activación del sistema trigemino-vascular (sustrato anatómico imprescindible). En

el caso de la migraña episódica, el sistema es capaz de volver a un estado de equilibrio con la restauración de la homeostasis del sistema. Por el contrario, en el caso de cronificarse el dolor, los propios ataques repetidos podrían facilitar a través de cambios epigenéticos la disfunción permanente de esta compleja red, lo que evitaría la restauración del equilibrio del sistema.

## Bibliografía

- Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68.
- Sánchez del Río M, Álvarez LJ. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004; 3: 645-51.
- Sánchez del Río-González M. Migraña crónica: patofisiología. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2): S13-9.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante 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: 192-6.
- Toledo-Bravo de Laguna L, Santana-Rodríguez A, Cabrera-López JC, Santana-Artiles A, Sebastián-García I. Migraña hemipléjica familiar tipo II: a propósito de dos casos pediátricos. *Rev Neurol* 2012; 54: 222-6.
- Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004; 55: 276-80.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-7.
- Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, et al. Defective membrane expression of the Na<sup>+</sup>(+)-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 15963-8.
- O'Carroll CP. Migraine and the limbic system: closing the circle. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 12-23.
- Freilinger T, Anttila V, De Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 2012; 44: 777-82.
- Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013; 45: 912-7.
- Schurks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain* 2012; 13: 1-9.
- Tycko B, Ashkenas J. Epigenetics and its role in disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 245-6.
- Denk F, McMahon SB. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. *Neuron* 2012; 73: 435-44.
- Chiechio S, Zammataro M, Morales ME, Busceti CL, Drago F, Gereau RW, et al. Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1014-20.
- Chiechio S, Copani A, Zammataro M, Battaglia G, Gereau RW, Nicoletti F. Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: an epigenetic path to novel treatments for chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 153-60.
- Montagna P. Epigenetics and pharmaco-epigenetics in the primary headaches. *J Headache Pain* 2008; 9: 193-4.
- Eising E, Datsun NA, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD.



- Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med* 2013; 11: 26.
21. Eikermann-Haerter K, Dilekoz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, 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.
  22. Eikermann-Haerter K, Kudo C, Moskowitz MA. Cortical spreading depression and estrogen. *Headache* 2007; 47 (Suppl 2): S79-85.
  23. Ruegg J, Cai W, Karimi M, Kiss NB, Swedenborg E, Larsson C, et al. Epigenetic regulation of glucose transporter 4 by estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 2017-28.
  24. Tan XJ, Dai YB, Wu WF, Kim HJ, Barros RP, Richardson TJ, et al. Reduction of dendritic spines and elevation of GABAergic signaling in the brains of mice treated with an estrogen receptor beta ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 1708-12.
  25. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-54.
  26. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006; 9: 519-25.
  27. Passaro D, Rana G, Piscopo M, Viggiano E, De Luca B, Fucci L. Epigenetic chromatin modifications in the cortical spreading depression. *Brain Res* 2010; 1329: 1-9.
  28. Rana G, Donizetti A, Virelli G, Piscopo M, Viggiano E, De Luca B, et al. Cortical spreading depression differentially affects lysine methylation of H3 histone at neuroprotective genes and retrotransposon sequences. *Brain Res* 2012; 1467: 113-9.
  29. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 2012; 52: 1553-65.
  30. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol* 2005; 493: 9-14.
  31. Mainiero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011; 70: 838-45.
  32. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32: 607-20.
  33. Schwedt TJ, Schlaggar BL, Mar S, Nolan T, Coalson RS, Nardos B, et al. Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache* 2013; 53: 737-51.

### Migraine: ignition of the brain

**Summary.** Although our knowledge of which systems are activated during migraine is reasonably complete, why the system is activated remains unknown. Incorporating the findings obtained in studies on pain in general has allowed a more integrated model to be generated. According to this new model, there is an anatomical substrate consisting in a complex framework of pain that is made up not only of the trigeminovascular system (end pathway) but of a number of networks that are in turn connected to one another, like the neurolimbic, the ascending and descending modulatory system. This complex network is responsible for modulating and conveying nociceptive signals. In patients with migraine, hyperexcitability of this framework is conditioned by genetic and epigenetic alterations. Epigenetic changes are chemical modifications affecting chromatin, which modulates the activity of genes without modifying the DNA sequence, and which are capable of modulating the expression of genes involved in a number of different aspects, such as plasticity, system excitability, memory of pain or moods. In turn, the presence of external factors (such as environmental changes or alcohol) and internal factors (such as hormones or sleep disorders) contribute to activate this loaded anatomical substrate, resulting in the attack of migraine.

**Key words.** Epigenetics. Genetics. Mechanism. Migraine. Pathophysiology.