



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic epidemiological approaches in complex neurological disorders

Hottenga, J.J.

Citation

Hottenga, J. J. (2005, November 10). *Genetic epidemiological approaches in complex neurological disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4343>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4343>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 10

Summary in English, Dutch and Polish

JJ Hottenga

Summary

Chapter one: Introduction

In the introduction chapter, issues of mapping genes in complex neurological disorders were discussed. The complexity of these disorders often depends on the high prevalence, multi-factorial aetiology and heterogeneity. Genetic risk factors explain to a certain degree the aetiology of disorders. The impact of some genetic risk factors may only slightly increase the risk, whereas the impact of other factors can be much more prominent; the Mendelian forms of the disorder. The mapping of (susceptibility) genes has been conducted by using different methods, and dependent on the risk, it led to various outcomes. A summary of these methods, including linkage, sib-pair, association and TDT analysis, was given together with the advantages and disadvantages of the approaches. Finally, a brief layout was presented on the genetics of neurological disorders that are discussed in the thesis namely migraine, Alzheimer's disease (AD) and epilepsy.

Chapter two: Population stratification

Association studies have frequently been criticized because of the failure to replicate results. Population stratification in cases and controls is often cited as being one of the major causes of this problem. The aim of the study was to examine how much population stratification and diversity, which is caused by genetic drift, is required to lead to spurious associations. Genetically isolated populations were simulated with various degrees of founder effects and genetic drift. Our study shows that in case one marker is tested, the probability of finding a spurious association with an increased risk of 1.5 is often less than 5%. Unless multiple markers are tested, population stratification is likely not a major issue in both study replication, as well as causing false-positive studies. Only when the genetic drift is very strong, or in case when stratification of the two populations is extremely discordant, the risk for spurious association exceeds 5%. The application of methods that test and correct population stratification should then be applied to correct the confounding.

Chapter three: A straightforward approach to overcome possible false-positive associations in studies of gene-gene interaction

Research of gene-gene interactions is important in unraveling risk factors involved in complex traits. However, association-based gene interaction studies are susceptible to false-positive – and false-negative findings. One of the reasons may be stratification of a limited number of cases and controls, leading to a small number of subjects in each stratum and a large gene frequency variation over strata. A straightforward approach to study this problem is the testing of association between two gene variants in controls. Here, an association between two unlinked genes should not be present. A large odds ratio or finding association is therefore a good indication for aberrant changes in control allele frequencies of the two genes. From this approach it also follows that one may improve the statistical power of the study, and reduce the probability of false-positive findings, by genotyping extra controls for the second gene in the limiting stratum; the control carriers of the risk allele of the first gene studied. This may be useful in large-scale epidemiological studies, in which multiple genes often have been characterized. In this chapter the approach was applied in empirical data of an AD study with the Apolipoprotein E (APOE) and presenilin-1 (PSEN1) genes. The results showed that most of the evidence for gene interaction between APOE and PSEN genes was indeed present in the allele frequency variation of controls.

Chapter four: The 3p21.1-p21.3 hereditary vascular retinopathy locus increases the risk for Raynaud phenomenon and migraine

In some families with rare cerebrovascular disorders that have Mendelian segregation, migraine can be a co-occurring phenomenon. Based on this co-occurrence, it can be assumed that the gene(s) involved in these Mendelian disorders are also risk factors for migraine. In a large Dutch family with hereditary vascular retinopathy (HVR), migraine and Raynaud phenomenon, a

locus for HVR was identified on chromosome 3p21.1-21.3. As Raynaud phenomenon, migraine and HVR all share a vascular aetiology, we tested if this locus increased the susceptibility for Raynaud phenomenon and migraine. A problem with testing association in families is that the individual observations are related. TDT analyses on family members affected with migraine and/or Raynaud phenomenon showed no significant risk increase (probably due to low power) but the discordant sibling transmission disequilibrium analyses revealed that the HVR haplotype harbors a susceptibility factor for Raynaud phenomenon and migraine. The identification of the HVR gene will improve the understanding of the pathophysiology of HVR, Raynaud phenomenon and migraine.

Chapter five: Segregation analysis in Dutch migraine families

A homogenous phenotype can largely improve the performance of linkage studies. However, in migraine literature, the use of separate or combined analysis of migraine with (MA) – and without aura (MO) types, as being affected, has been a controversial issue. Another issue is the inclusion of patients being affected with both types of migraine attacks. Studies considering both a single migraine type, as well as combined migraine types have been successful in mapping migraine genes. In this study, the segregation of migraine types was studied in 55 Dutch families, in order to evaluate whether people with MA and MO should be considered affected for MO linkage analysis. A trio (parents-patient) approach, as well as a complex segregation analysis with POINTER was employed. The results in trios show that focusing on a specific migraine type in linkage analysis may be favorable, based on the number of transmissions of related migraine types, compared to mismatching types. Furthermore, adding MA and MO affected persons appeared to have only little effect on conclusions about the segregation of MO in migraine families.

Chapter six: Involvement of the 4q21-24 migraine locus in Dutch migraine without aura families

Gene mapping of the common forms of migraine, MA and MO, has been challenging because of the complex genetics and the high frequency of these disorders. Recently, however, several loci for MA and MO have been identified. In this study, seven Dutch families with apparent dominantly inherited MO were selected for a genome-wide scan (at 9 cM marker interval). In total, 392 markers were tested, and suggestive evidence for linkage was found for chromosomal region 4q21-q24. For marker D4S2361, the maximum multipoint LOD score of 1.98 was observed when analyzing all families combined. This study presents some evidence for replication of two previous studies in Finnish and Icelandic families, showing linkage to a region involved in MA and MO, respectively. It is tempting to speculate that the chromosome 4 locus might be important for both migraine types, although there still may be two genes within this locus. Future studies should shed more light on the susceptibility gene(s) in this region.

Chapter seven: A Dutch family with 'familial cortical tremor with epilepsy': clinical characteristics and exclusion of linkage to chromosome 8q23.3-q24.1

Familial Cortical Tremor with Epilepsy (FCTE) is an idiopathic generalized epilepsy of adult onset with autosomal dominant inheritance. FCTE is characterized by kinesigenic tremor and myoclonus of the limbs, generalized seizures, and electrophysiological findings consistent with cortical reflex myoclonus. Genetic analysis has been performed in five Japanese families. In all these families, linkage was shown to chromosome 8q23.3-q24.1. Here, we describe a Dutch family with clinical characteristics of cortical tremor with epilepsy. We tested genetic linkage to chromosome 8q23.3-q24.1. The clinical and electrophysiological findings were consistent with a diagnosis of FCTE, however linkage with chromosome 8q23.3-q24.1 was excluded. This finding led to the assumption that genetic heterogeneity for FCTE exists.

Chapter eight: Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q

Linkage analysis in a four-generation Dutch family with epilepsy fulfilling criteria of both ADNFLE and FPEVF was performed for known loci in these disorders. ADNFLE loci (located on chromosomes 1p21, 15q24, and 20q13.3) and FPEVF loci (located on chromosomes 2q36, and 22q11-q12) were tested. Epilepsy in this family was diagnosed in ten relatives. Seizures were mostly tonic, tonic-clonic, or hyperkinetic with a wide variety in symptoms and severity. Most interictal EEGs showed no abnormalities but some showed frontal, central, and/or temporal spikes and spike-wave complexes. Of two patients, an ictal EEG was available, showing fronto-temporal abnormalities in one and frontal and central abnormalities in the other. Genetic analysis revealed linkage to chromosome 22q11-q12 in this family, using a parametric approach with a reduced penetrance model. The frequent occurrence of seizures during daytime and the observation of interictal EEG abnormalities, originating from different cortical areas, were more in agreement with FPEVF. The observed linkage on chromosome 22q11-q12 supported this diagnosis and confirmed that the locus is responsible for this syndrome.

Chapter nine: General discussion

The general discussion of the thesis presents an overview of the results discussed in the previous chapters. Issues include the effect of population stratification related to recent findings, the feasibility of linkage analysis in various linkage studies and the effects of locus heterogeneity and family selection. In all issues some future perspectives were also given. Finally, some thoughts are given on the use of family-based association tests.

Samenvatting

Hoofdstuk één: Inleiding

In het inleidende hoofdstuk worden problemen bij het vinden van genen in complexe neurologische aandoeningen besproken. De complexiteit van deze aandoeningen hangt vaak af van de hoge prevalentie, de vele risico factoren die het ontstaan beïnvloeden en de grote heterogeniteit. Genetische risico factoren verklaren het ontstaan van deze aandoeningen voor een deel. Voor sommige genetische factoren zal het risico op de aandoening slechts gering toenemen, voor andere zal dit aandeel aanzienlijk hoger zijn; de Mendeliaanse vormen van de aandoening. Het vinden van risico genen met verschillende strategieën heeft, afhankelijk van de bijdrage aan het risico, geleid tot verschillend succes. Een samenvatting van deze strategieën, linkage, sib-pair, associatie en TDT analyse is gegeven samen met hun voor- en nadelen. Verder is ook een beperkt overzicht gegeven van de, tot nu toe, bekende genen voor de aandoeningen besproken in dit proefschrift namelijk, migraine, Alzheimer en epilepsie.

Hoofdstuk twee: Populatie stratificatie

Associatie studies zijn frequent onderhevig aan kritiek vanwege het feit dat veel resultaten niet kunnen worden gerepliceerd. Vaak wordt als oorzaak populatie stratificatie in patiënten en controles gegeven als de belangrijkste oorzaak van dit probleem. Het doel van de studie in dit hoofdstuk was om te onderzoeken hoeveel stratificatie en diversiteit, veroorzaakt door genetische drift van populaties, nodig is voor het ontwikkelen van fout positieve associaties. Genetisch geïsoleerde populaties werden hierom gesimuleerd met verschillende mate van founder effecten en genetische drift. De studie toont aan dat, wanneer één marker wordt getest, de kans op het vinden van een fout positieve associatie met een relatief risico van 1.5 vaak minder dan 5% is. Alleen wanneer de genetische drift erg sterk is, of wanneer de stratificatie van de populaties extreem discordant is in patiënten en controles, dan is het risico voor fout positieve associaties hoger dan 5%. De conclusie is dat populatie

stratificatie waarschijnlijk niet zo een groot effect heeft op de replicatie en kans op fout positieve studies, tenzij meerdere markers worden getest. Methoden die voor stratificatie testen en corrigeren, kunnen in dit geval worden gebruikt om deze confounding te voorkomen.

Hoofdstuk drie: Een eenvoudige methode voor het verhelpen van fout positieve associaties in gen-gen interactie studies

Het onderzoek naar gen-gen interacties is erg belangrijk voor het vinden van risico factoren voor complexe aandoeningen. Echter, op associatie gebaseerde gen interactie studies zijn gevoelig voor fout positieve - en negatieve bevindingen. Eén van de redenen kan het opdelen van patiënten en controles zijn, dat leidt tot te kleine aantallen en grote frequentie veranderingen in de verschillende strata. Een simpele methode om dit probleem te analyseren is het testen van associatie tussen twee genen in controles. Er zou geen associatie moeten bestaan tussen twee niet gekoppelde genen. Het vinden van een groot relatief risico is daarom een goede indicatie dat de genfrequenties van de twee genen in controles afwijkend zijn. Uit deze methode blijkt tevens dat de power en de kans op fout positieve bevindingen kan worden gereduceerd door het testen van contoles voor het specifieke stratum waar weinig waarnemingen zijn voor het tweede gen. Dit zijn de controledragers van het risico allel voor het eerste gen dat is onderzocht. Dit kan nuttig zijn in grote epidemiologische studies, waar verschillende genen zijn gekarakteriseerd. In dit hoofdstuk is deze methode toegepast op empirische data, waarbij de interactie tussen de genen Apolipoproteïne E en Preseniline-1 in relatie tot Alzheimer is onderzocht. De resultaten laten zien dat het bewijs voor de interactie inderdaad afhankelijk was van de verschillen in allel frequentie in de controles.

Hoofdstuk vier: Het 3p21.1-p21.3 erfelijke vasculaire retinopathie locus verhoogt het risico op Raynaud fenomeen en migraine

In sommige families met een Mendeliaanse segregatie van zeldzame cerebrovasculaire aandoeningen kan migraine een bijkomende aandoening

zijn. Genen betrokken bij de cerebrovasculaire aandoeningen kunnen hierom tevens worden beschouwd als risico factoren voor het ontwikkelen van migraine. In een grote Nederlandse familie met erfelijke vasculaire retinopathie (HVR), migraine en Raynaud fenomeen werd een locus geïdentificeerd op chromosoom 3p21.1-21.3 voor HVR. Omdat migraine, Raynaud fenomeen en HVR alle drie een vasculaire etiologie hebben is getest of het HVR locus ook de gevoeligheid voor migraine en Raynaud fenomeen verhoogt. Een probleem bij het testen van associaties in families is dat de individuele observaties niet onafhankelijk zijn van elkaar. TDT analyses van de familie leden met migraine en Raynaud toonden niet aan dat het risico voor deze aandoeningen verhoogd is (waarschijnlijk door de lage detectie kans van de test). Echter, de discordante broer / zus transmissie disequilibrium analyses toonden wel aan dat het HVR haplotype waarschijnlijk een gevoeligheids factor voor Raynaud fenomeen en migraine bevat. Identificatie van het gen dat een rol speelt bij HVR zal dus ook leiden tot het geven van inzicht in de migraine en Raynaud fenomeen pathofysiologie.

Hoofdstuk vijf: Segregatie analyse in Nederlandse migraine families

Een homogeen fenotype kan de prestatie van linkage studies sterk verbeteren. Echter in de migraine literatuur blijft het gebruik van migraine met (MA) en zonder aura (MO) apart, of met beide aanvalstypen gecombineerd, een controversieel punt voor linkage analyse. Ook het toevoegen van personen met beide aanvalstypen is een probleem. Studies die alleen een enkel type als aangedaan hebben beschouwd, en ook studies die beide typen als aangedaan hebben beschouwd zijn succesvol geweest in het vinden van gen locaties. In deze studie is de segregatie van de verschillende migraine typen bestudeerd in 55 Nederlandse families. Dit om te zien of mensen met zowel MA als MO als aangedaan beschouwd moeten worden in een MO linkage analyse. Een trio (ouders-kind) benadering en complexe segregatie analyse met POINTER is uitgevoerd om dit te testen. De resultaten geven aan dat het selecteren van een enkel migraine type voordeel kan geven, gebaseerd op het aantal keer dat

hetzelfde type wordt overgegeven ten opzichte van het discordante migraine type. Verder blijkt dat het toevoegen van personen met een gemengd migraine aanvalstype weinig effect heeft op de gegeven segregatie van MO in migraine families.

Hoofdstuk zes: Betrokkenheid van het 4q21-q24 migraine locus in Nederlandse migraine zonder aura families

Het identificeren van genlocaties voor de frequente vormen van migraine is een uitdaging geweest vanwege de complexe genetica en de hoge frequentie van deze aandoeningen. Momenteel zijn er echter een aantal locaties geïdentificeerd voor beide aanvalstypen MA en MO. In deze studie zijn 7 Nederlandse MO families geselecteerd voor een genoom scan (met een 9 cM marker interval). In totaal zijn er 392 markers getest en suggestief bewijs voor linkage is gevonden voor de regio 4q21-q24 op chromosoom 4. Voor marker D4S2361 is een maximum LOD score gevonden van 1.98 wanneer alle families gecombineerd zijn geanalyseerd. Deze studie geeft beperkt bewijs voor replicatie van migraine locaties die ook zijn gevonden in twee andere studies uit Finland en IJsland voor respectievelijk MA en MO. Het is aantrekkelijk om te speculeren dat deze locatie dus betrokken is bij beide typen migraine aanvallen. Het kan echter ook zo zijn dat er twee genen zijn die een effect hebben op ieder aanvalstype apart. Toekomstige studies moeten meer informatie geven over het gen of genen op deze locatie die bijdragen aan het risico op migraine.

Hoofdstuk zeven: Een Nederlandse familie met familiale corticale tremor met epilepsie: klinische karakteristieken en exclusie van linkage op chromosoom 8q23.3-q24.1

Familiaire corticale tremor met epilepsie (FCTE) is een autosomaal dominante ideopatische gegeneraliseerde epilepsie die ontstaat in volwassenen. FCTE wordt gekarakteriseerd door een kinesio gene tremor en myoclonus in de ledematen, infrequente myclonische en generaliseerde tonisch clonische

aanvallen en elektrofyysiologische resultaten die passen bij een corticale reflex myclonus. Genetische linkage analyse is gedaan in vijf Japanse families. In al deze families is linkage aangetoond op chromosoom 8q23.3-q24.1. In deze studie hebben we een Nederlandse familie onderzocht met klinische verschijnselen van corticale tremor met epilepsie voor linkage op chromosoom 8q23.3-q24.1. De klinische en elektrofyysiologische verschijnselen kwamen overeen met de diagnose van FCTE, echter linkage op chromosoom 8q23.3-q24.1 werd uitgesloten. Deze bevinding leidde tot de assumptie dat er waarschijnlijk heterogeniteit is voor FCTE.

Hoofdstuk acht: Familiaire partiele epilepsie met variabele foci in een Nederlandse familie: klinische karakteristieken en bevestiging van linkage op chromosoom 22q

Linkage analyse is gedaan voor locaties in een Nederlandse familie van vier generaties met epilepsie die voldeed aan zowel nachtelijke frontaal kwab epilepsie (ADNFLE), als wel familiale partiele epilepsie met variabele foci (FPEVF). Epilepsie in deze familie werd gediagnosticeerd in tien familieleden. De aanvallen waren voornamelijk tonisch, tonisch clonisch, of hyperkinetisch met variabele symptomen en ernst. Het merendeel van de interictale elektroencefalogrammen (EEGs) liet geen afwijkingen zien, maar soms werden frontale, centrale en/of temporale pieken en piekgolfcomplexen waargenomen. Van twee patiënten was een ictaal EEG beschikbaar. Deze vertoonde bij de één frontotemporale afwijkingen en bij de ander frontale en centrale afwijkingen. ADNFLE locaties werden getest op chromosomen 1p21, 15q24 en 20q13.3 en FPEVF locaties op chromosomen 2q36 en 22q11-q12. Analyse van de chromosoom gebieden, gebruik makend van een parametrisch model met gereduceerde penetrantie, leidde tot linkage op chromosoom 22q11-q12 in deze familie. De frequente aanvallen tijdens de dag, de observatie van interictale EEG afwijkingen met een oorsprong in diverse corticale gebieden samen met de gevonden linkage op chromosoom 22q11-q12 geven aan dat de diagnose FPEVF meer waarschijnlijk is.

Hoofdstuk negen: Algemene discussie

De algemene discussie van dit proefschrift geeft een korte algemene samenvatting van de resultaten gevonden in de verschillende onderzoeken. De discussie omvat verschillende onderwerpen, namelijk het effect van populatie stratificatie gerelateerd aan recente bevindingen, het nut van parametrische linkage analyse in complexe aandoeningen en het effect van locus heterogeniteit en selectie. Verder worden wat gedachten gegeven over het gebruik van op familie gebaseerde associatie testen. Voor alle punten worden wat verwachtingen gegeven voor de toekomst.

Podsumowanie

Rozdział pierwszy: Wstęp

W rozdziale wprowadzającym zostały przedyskutowane kwestie lokalizacji genów w kompleksowych zaburzeniach neurologicznych. Kompleksowość takich zaburzeń często zależy od wysokiej częstotliwości, wieloczynnikowego pochodzenia oraz heterogeniczności. Genetyczne czynniki ryzyka wyjaśniają do pewnego stopnia pochodzenie zaburzeń. Wpływ niektórych genetycznych czynników ryzyka może tylko nieznacznie zwiększyć ryzyko, podczas gdy wpływ innych czynników może być dużo bardziej znaczący; Mendeliańskie formy zaburzenia. Lokalizowanie genów (podatności) zostało przeprowadzone przy użyciu różnych metod i w zależności od ryzyka, zakończyło się różnorodnym powodzeniem. Podsumowanie tych metod, wliczając sprzężenie, pary rodzeństwa, skojarzenie i analiza TDT, zostało podane razem z zaletami i wadami tych metod. Na końcu został przedstawiony krótki zarys zaburzeń genetycznych i neurologicznych, które są przedyskutowane w tej pracy, a mianowicie migrena, choroba Alzheimera (AD) oraz epilepsja.

Rozdział drugi: Stratyfikacja ludności

Badania skojarzeniowe były częstokrotnie krytykowane, ze względu na niepowodzenie w replikowaniu wyników. Stratyfikacja ludności w grupie dotkniętych i porównywalnej grupie nie-dotkniętych jest często cytowana jako będąca jedną z ważniejszych przyczyn tego problemu. Celem tego badania było sprawdzenie na ile stratyfikacja ludności i różnorodność, spowodowana przez genetyczny dryft, jest potrzebna do wyciągnięcia pozornych skojarzeń. Populacje odizolowane genetycznie były symulowane z różnorodnym stopniem efektów założyciela i genetycznego dryftu. Nasze badanie pokazuje, że w przypadku, gdy jeden marker jest testowany, prawdopodobieństwo znalezienia pozornego skojarzenia z podniesionym ryzykiem wynoszącym 1.5, jest często mniejsze niż 5%. Tylko w przypadku, gdy dryft genetyczny jest bardzo mocny, lub, gdy stratyfikacja dwóch populacji jest skrajnie niezgodna, ryzyko pozornego skojarzenia przekracza

5%. Stratyfikacja populacji jest prawdopodobnie nie najważniejszą kwestią w przypadku replikacji badania lub przyczynianiu się do pozornie- pozytywnych badań, chyba, że wielokrotnie markery są testowane. Zastosowanie metod, które testują i poprawiają stratyfikację ludności powinny wtedy być użyte do korekcji nieprawidłowości.

Rozdział trzeci: Bezpośrednie podejście do pokonania możliwych pozornie- pozytywnych skojarzeń w badaniach interakcji gen-gen.

Badanie interakcji gen- gen jest ważne w rozkładaniu czynników ryzyka w kompleksowych cechach genetycznych. Jednakże, badania interakcji genetycznej na podstawie skojarzenia są podatne na pozornie- pozytywne i pozornie- negatywne znalezienia. Jednym z powodów może być stratyfikacja ograniczonej liczby członków z grupy dotkniętych i nie- dotkniętych, prowadząc do małej ilości podmiotów w każdej linii i dużego wahań w częstotliwości genu w liniach. Bezpośrednie podejście do przestudiowania tego problemu jest przez testowanie skojarzenia pomiędzy odmianami dwóch genów w grupie nie- dotkniętych. W tym przypadku skojarzenie pomiędzy dwoma niepołączonymi genami nie powinno być obecne. Dość duże ryzyko względne lub skojarzenie znalezienia jest dlatego dobrym wskazaniem zaskakujących zmian w częstotliwościach allele w grupie nie- dotkniętych tych dwóch genów. Z tego podejścia wynika również, że ktoś może poprawić moc statystyczną tego badania i zmniejszyć możliwość pozornie- pozytywnych znalezisk poprzez ustalenie genotypów dodatkowych członków z grupy nie- dotkniętych dla drugiego genu w linii ograniczającej; nosiciele dotknięci odmianą genu ryzyka pierwszego genu przebadanego. To może być przydatne w badaniach epidemiologicznych na dużą skalę, w których wielokrotność genów często była charakteryzowana. W tym rozdziale badanie było zastosowane w danych empirycznych badania AD z genami Apolipoprotein E (APOE) i presenilin-1 (PSEN1). Wyniki pokazały, że większość dowodów na interakcje genów pomiędzy genami APOE i PSEN

były rzeczywiście obecne w różnorodności częstotliwości odmiany genu w grupie nie- dotkniętych.

Rozdział czwarty: Lokalizacja 3p21.1-p21.3 dziedzicznego naczyniowego uszkodzenia siatkówki podnosi ryzyko zjawiska Raynauda oraz migreny

W przypadku niektórych rodzin z rzadkimi zaburzeniami mózgowo-naczyniowymi, które mają segregacje Mendeliana, migrena może być zjawiskiem współwystępującym. Na podstawie takiego współwystępowania można założyć, że gen(y) związane z tymi zaburzeniami Mendeliana są również współczynnikami ryzyka dla migreny. W obszernej holenderskiej rodzinie z dziedzicznym naczyniowym uszkodzeniem siatkówki (HVR), migreną i zjawiskiem Raynauda, lokalizacja dla HVR został zidentyfikowany na chromosomie 3p21.1-21.3. Jako że zjawisko Raynauda, migrena i HVR mają wspólne pochodzenie naczyniowe, przetestowaliśmy czy ta lokalizacja podniosła podatność na zjawisko Raynauda i migrenę. Problem z testowaniem skojarzenia w rodzinach jest taki, że indywidualne obserwacje są połączone. Analizy TDT na członkach rodziny z migreną i/lub zjawiskiem Raynauda nie pokazały znaczącego wzrostu ryzyka (prawdopodobnie ze względu na niską moc), ale analizy braku równowagi w transmisji pomiędzy przeciwstawnym rodzeństwem pokazały, że haplotyp HVR ukrywa czynnik podatności na zjawisko Raynauda i migrenę. Identyfikacja genu HVR poprawi zrozumienie patofizjologii HVR, zjawiska Raynauda, migreny oraz HVR.

Rozdział piąty: Analiza segregacji w holenderskich rodzinach z migreną.

Homologiczny fenotyp może w dużej mierze poprawić wydajność badań sprzężenia. Jednakże w literaturze o migrenie, użycie osobnej lub mieszanej analizy migreny typu z (MA) i bez aury (MO) jako będącej dotkniętą było i nadal jest zagadnieniem kontrowersyjnym. Inną kwestią jest włączenie pacjentów będących dotkniętymi z obydwoma rodzajami ataków migreny. Badania dotyczące obu rodzajów migreny, pojedynczej jak i połączonej, były pomyślne w zlokalizowaniu genów migreny. W tym badaniu segregacja typów

migreny była przestudiowana w 55-ciu holenderskich rodzinach, żeby ocenić czy ludzie z MA i MO powinni być uważani za dotkniętych do analizy sprzężenia MO. Zostało użyte podejście trójkowe (rodzice-dziecko) zarówno jak analiza kompleksowej segregacji na programie POINTER. Rezultaty w trójkach pokazują, że skupianie się na specyficznym rodzaju migreny w analizie sprzężenia może być korzystne opierając się na liczbie transmisji spokrewnionych rodzajów migreny porównanych do rozbieżnych rodzajów. Co więcej, dodanie osób dotkniętych MA i MO okazało się mające tylko mały wpływ na wnioski o segregacji MO w rodzinach z migreną.

Rozdział szósty: Udział locusu migreny 4q21-24 w holenderskich rodzinach bez aury.

Lokalizacja genów powszechnej odmiany migreny, MA i MO, było ambitne ze względu na kompleksową genetykę i wysoką częstotliwość tych zaburzeń. Jednakże niedawno, kilka locusów dla MA i MO zostało zidentyfikowanych. W tym badaniu, siedem holenderskich rodzin z wyraźnie dominującym odziedziczonym MO zostało wyselekcjonowanych do szeroko- genomowego skanowania (co interwa 9 cM marker). W sumie zostały przetestowane 392 markery i sugestywne dowody dla sprzężenia zostały znalezione w przypadku chromosomowego obszaru 4q21-q24. Dla markera D4S2361, maksymalny wielopunkt LOD o wyniku 1.98 został zaobserwowany przy analizowaniu wszystkich rodzin łącznie. To badanie ukazuje pewne dowody na powtórzenie dwóch wcześniejszych badań na finlandzkich i islandzkich rodzinach, pokazując powiązanie odpowiednio z obszarem związanym z MA i MO. Kusząca jest spekulacja, że locus chromosomu 4 może być ważny dla obu rodzajów migreny, pomimo tego, że mogą tam być nadal dwa geny w obrębie tego locusu. Dalsze badania powinny rzucić więcej światła na wrażliwość genu/genów w tym obszarze.

Rozdział siódmy: Holenderska rodzina z „rodzinnym korowym wstrząsem z epilepsją”: kliniczne cechy i wykluczenie sprzężenia do chromosomu 8q23.3-q24.1

Rodziny korowy wstrząs z epilepsją (FCTE) jest idiopatyczną uogólnioną epilepsją początku dojrzałości z autosomalnie dominująca dziedzicznością. FCTE charakteryzuje się kinesygenicznym wstrząsem i myoklonusem kończyn, ogólnym atakiem, i elektrofizjologicznymi znaleziskami zgodnymi z korowym odruchem myoklonusu. Analiza genetyczna została przeprowadzona na pięciu rodzinach japońskich. We wszystkich rodzinach, zostało pokazane sprzężenie z chromosomem 8q23.3-q24.1. Tutaj opisujemy rodzinę holenderską z klinicznymi cechami korowego wstrząsu z epilepsją. Przetestowaliśmy genetyczne sprzężenie dla chromosomu 8q23.3-q24.1. Kliniczne elektrofizjologiczne odkrycia były zgodne z diagnozą FCTE, jednakże sprzężenie z chromosomem 8q23.3-q24.1 zostało wykluczone. To odkrycie poprowadziło do założenia, że heterogeniczność genetyczna dla FCTE istnieje.

Rozdział ósmy: Rodzinna częściowa epilepsja ze zmiennym ogniskiem u holenderskiej rodziny: kliniczne cechy i potwierdzenie sprzężenia do chromosomu 22q

Analizy sprzężenia w czterogeneracyjnej rodzinie holenderskiej z epilepsją spełniającą wymagania zarówno ADNFLE, jak i FPEVF zostały wykonane dla znanych locusów towarzyszących takim zaburzeniom. Przetestowane zostały ADNFLE locusy (usytuowane na chromosomie 1p21, 15q24, i 20q13.3) oraz FPEVF locusy (usytuowane na chromosomie 2q36, i 22q11-q12). W tej rodzinie epilepsja została zdiagnozowana w przypadku dziesięciu członków rodziny. Ataki były przeważnie toniczne, toniczno-kloniczne, oraz hyperkinetyczne z dużą różnorodnością w symptomach i surowości. Większość międzyudarówych badań EEG nie pokazało żadnych nieprawidłowości, lecz parę pokazało przednich, środkowych, i/lub skroniowych nagłych skoków oraz zespołów skokowo-falowych.

Udostępnione zostało udarowe EEG dwóch pacjentów pokazujące przednio-skroniowe nieprawidłowości w jednym i środkowe w drugim przypadku. Analiza genetyczna ujawniła sprzężenie dla chromosomu 22q11-q12 w tej rodzinie używając metody parametrycznej z modelem niemającym całkowitego prawdopodobieństwa uaktywnienia się choroby, będąc nosicielem tego genu. Częste pojawianie się ataków podczas dnia i obserwacja nieprawidłowości w międzyudarowych badaniach EEG rodzących się w różnych obszarach korowych były w zgodzie z FPEVF. Zaobserwowane sprzężenie na chromosomie 22q11-q12 podtrzymało ta diagnozę i potwierdziło, że locus jest odpowiedzialne za ten syndrom.

Rozdział dziewiąty: Ogólne omówienie

Ogólne omówienie pracy doktorskiej prezentuje ogólny przegląd rezultatów przedyskutowanych w różnych rozdziałach. Kwestie te obejmują rezultat stratyfikacji ludności mający związek z niedawnymi odkryciami, przydatności analizy sprzężenia w różnych badaniach sprzężenia i skutki heterogenetyczności locusu i selekcja rodziny. We wszystkich kwestiach były również dane perspektywy na przyszłość. Na koniec wspomniane jest parę myśli o użyciu testów kojarzenia na podstawie rodzin.

