

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/34941> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Weller, Claudia

Title: Unraveling genetic mechanisms in headache syndromes

Issue Date: 2015-09-02

Nederlandse samenvatting

Claudia M. Weller

MIGRAINE IS EEN ERNSTIGE HERSENAANDOENING die vaak voorkomt in de algemene bevolking met een prevalentie van circa 15%. Clusterhoofdpijn is ook een primair hoofdpijnsyndroom maar is veel zeldzamer dan migraine en treft slechts 0.12% van de bevolking op enig moment. Behandeling van deze hoofdpijnvormen met de momenteel beschikbare acute medicatie en profylaxe is ineffectief gebleken bij veel patiënten. Er is derhalve een duidelijke behoefte aan betere behandelmethoden, maar de ontwikkeling hiervan wordt gehinderd door het beperkte inzicht in de moleculaire mechanismen die aan deze ziekten ten grondslag liggen. Het onderzoek in dit proefschrift was gericht op het vergroten van het inzicht in de moleculair-genetische mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van migraine en clusterhoofdpijn door middel van klinische en genetische studies in complexe en/of monogene vormen van beide ziekten en daaraan gerelateerde aandoeningen. Het uiteindelijke doel is dat kennis opgedaan uit dergelijke studies gebruikt kan worden voor het bevorderen van de zorg voor hoofdpijnpatiënten door verbeterde klinische diagnostiek en/of door het identificeren van nieuwe aangrijpingspunten voor toekomstige ontwikkeling van medicatie.

Hoofdstukken 2 en 3 en een aanvullende genetische studie beschrijven vier nieuwe genetische mutaties in patiënten met pure familiäre hemiplegische migraine (FHM) (**hoofdstuk 2**), een gecombineerd fenotype van hemiplegische migraine en alternerende hemiplegie op de kinderleeftijd [alternating hemiplegia of childhood (AHC)] (**hoofdstuk 3**) en benigne familiäre infantiele convulsies [(BFIC); aanvullende studie]. In hoofdstuk 2 wordt de identificatie van de nieuwe *SCN1A* mutaties p.Ile1498Met en p.Phe1661Leu in twee Spaanse FHM-families beschreven. Deze mutaties zijn pas de zesde en zevende FHM-mutatie in dit gen en onderstrepen het belang van het onderzoek naar *SCN1A*-mutaties in de DNA-diagnostiek voor FHM. Mutatiedragers in deze twee families hadden pure familiäre hemiplegische migraine, maar de frequentie en ernst van de aanvallen wisselde sterk. Deze grote mate van variabiliteit komt overeen met bevindingen bij eerdere FHM-mutaties in zowel het *SCN1A*-gen als in de twee andere FHM-genen. Ondanks dat er geen functionele studies werden verricht lijkt mutatie p.Ile1498Met additioneel bewijs te leveren voor de gangbare hypothese dat verminderde activiteit van het Na_v1.1-kanaal het mechanisme is dat tot ziekte leidt in patiënten met *SCN1A*-mutaties, omdat deze mutatie het belangrijke, evolutionair sterk geconserveerde IFMT-motief van dit kanaal verandert en daarmee waarschijnlijk de inactivatie van het kanaal verstoort. Verreweg de meeste *SCN1A*-mutaties veroorzaken echter geen FHM, maar ernstige vormen van epilepsie vanaf de kinderleeftijd. Het is nog grotendeels onduidelijk waarom bepaalde mutaties in dit gen leiden tot FHM en andere tot ernstige epilepsiesyndromen. In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht of twee genen die eerder in verband zijn gebracht met AHC ook een rol spelen bij patiënten met hemiplegische migraine. Er werden geen

mutaties aangetroffen in het *ATP1A3*-gen, het gemuteerde gen bij een ruime meerderheid van de AHC-patiënten, maar er werd wel een *SLC2A1*-mutatie gevonden in een ernstig aangedane patiënt met hemiplegische migraine, verstandelijke beperking, epilepsie en door inspanning geïnduceerde dystonie. Mutaties in de door *SLC2A1* gecodeerde glucose transporter 1 leiden tot lage glucoseconcentraties in het brein en werden al eerder in verband gebracht met een breed spectrum van paroxysmale en permanente neurologische symptomen. Onze patiënt breidt dit spectrum verder uit met hemiplegische migraine en door inspanning geïnduceerde dystonie. De aanvullende genetische studie beschrijft een veel voorkomende truncerende mutatie in het *PRRT2*-gen in drie families met BFIC, een autosomaal dominant overervend epilepsiesyndroom waarvan de eerste symptomen optreden bij kinderen tussen de drie en twaalf maanden oud. Vergelijkbare truncerende mutaties in het *PRRT2*-gen, coderend voor het prolinerijk transmembraaneitwit 2, waren al eerder geïdentificeerd in patiënten met paroxysmale kinesigene dyskinesie met of zonder infantiele convulsies. Met deze studie werd het fenotypische spectrum van *PRRT2*-mutaties uitgebreid met benigne familiale infantiele convulsies zonder geassocieerde paroxysmale dyskinesie. De exacte functie van PRRT2 is onbekend, maar de hypothese is dat het eiwit door binding aan het synaptische eiwit SNAP25 is betrokken bij aankoppeling van vesikels en calcium-geïnduceerde neuronale exocytose. Het mutante PRRT2-eiwit zou kunnen leiden tot aberrant gereguleerde afgifte van neurotransmitters en neuronale hyperexcitatie. Er kan worden gespeculeerd over het voorkomen van *PRRT2*-mutaties bij FHM-patiënten, wat zou kunnen verklaren waarom BFIC en FHM gezamenlijk kunnen voorkomen in dezelfde patiënt. De **hoofdstukken 2 en 3** en de aanvullende genetische studie illustreren gezamenlijk een spectrum van klinische fenotypes die zijn gerelateerd aan migraine en worden veroorzaakt door mutaties in de *SLC2A1*, *ATP1A3*, *SCN1A* en *PRRT2*-genen.

De **hoofdstukken 4 en 5** beschrijven de validatie van onze wervingsstrategie voor een grote groep van patiënten met migraine en clusterhoofdpijn die gebruikt kunnen worden (en voor migraine al gebruikt zijn) voor grootschalige genetische en klinische studies. In **hoofdstuk 4** rapporteren we de werving van circa 2400 zelfverklaarde migrainepatiënten voor onze Leiden University Medical Centre Neuro-analysis (LUMINA) studie. Er bleek een goede correlatie te bestaan tussen de op de vragenlijst gebaseerde migrainediagnoses en de diagnoses gesteld tijdens telefonische interviews. Vrijwel alle patiënten die voldeden aan de screeningscriteria bleken ook inderdaad migraine te hebben, maar de voorspelling van aurastatus op basis van de ICHD2-criteria was minder accuraat. Om een predictieregel voor aurastatus te ontwikkelen selecteerden we 33 vragen uit de LUMINA-vragenlijst voor een stapsgewijze logistische regressieanalyse. Dit resulteerde in een selectie van zeven vragen met hogere sensitiviteit, iets lagere specificiteit en vergelijkbare positief voorspellende

waarde voor aurastatus in vergelijking met het op de ICHD-2-criteria gebaseerde algoritme. De migrainevragenlijst is al met succes toegepast in recente genoomwijde associatiestudies waarin de DNA-monsters uit de LUMINA-studie een belangrijke rol hebben gespeeld bij de identificatie van meerdere genetische risicofactoren voor migraine.

In **hoofdstuk 5** presenteren we een vergelijkbaar project getiteld de Leiden University Cluster headache Analysis (LUCA) studie. Dit project werd gestart voor het recruter van zelfverklaarde patiënten met clusterhoofdpijn voor genetische en klinische studies. Voor de validatiestudie werden 437 patiënten geworven die voldeden aan de screenings-criteria. De op de vragenlijst gebaseerde diagnose toonde een hoge positief voorspellende waarde voor de diagnose in een semigestructureerd telefonisch interview. Ondanks de accuratesse is de lengte van de LUCA-vragenlijst een probleem bij toepassing in grootschalige studies die zich richten op het gelijktijdig bestuderen van meerdere ziekten in dezelfde populatie. Daarom ontwikkelden we een korte vragenlijst door analyse van de vragen met de hoogste positief voorspellende waarden en hoogste positieve likelihood ratios in een stapsgewijze logistische regressieanalyse. Deze zogenaamde QATCH-vragenlijst bevat drie onderdelen en suggereert dat mannen met kortdurende hoofdpijn en langdurige pijnvrije intervallen een hoge kans hebben om clusterhoofdpijn te hebben.

In **hoofdstuk 6** gebruiken we de populatie uit de LUCA-studie uit **hoofdstuk 5** voor de grootste kandidaatenstudie tot dusverre uitgevoerd in het onderzoek naar clusterhoofdpijn. We evalueerden de eerder gerapporteerde associatie van clusterhoofdpijn met het polymorfisme rs2653349 in het *HCRT2*-gen. Dit polymorfisme verandert aminozuur 1246 van de hypocretinereceptor type 2 van een glycine naar een alanine. Twee eerdere kleine studies suggereerden dat dit polymorfisme het risico op het krijgen van clusterhoofdpijn beïnvloedt, maar een derde studie was negatief. Toen we de associatie onderzochten in onze LUCA-populatie werd er geen associatie gevonden. Vervolgens verrichtten we een nieuwe meta-analyse waarin de LUCA-populatie werd toegevoegd aan de eerder gepubliceerde populaties, waardoor de studie in omvang verdubbelde. De meta-analyse suggereerde wel dat er associatie bestond tussen dit polymorfisme en clusterhoofdpijn. Vervolgens werd een meta-analyse verricht zonder de initiële studie, waarin een zeer groot effect (odds ratio (OR) 0.27, corresponderend met een OR van 3.7 in geval van een risicoverhogend effect) werd gevonden. De OR nam daarop af tot 0.80 (equivalent aan OR 1.25 in geval van een risicoverhogend effect) maar de associatie bleef significant. Hoewel door de discrepantie in resultaten niet kon worden uitgesloten dat dit polymorfisme in *HCRT2* het risico op clusterhoofdpijn beïnvloedt kan wel gesteld worden dat de resultaten van een meta-analyse op basis van kleine studies ook bij een significante associatie met grote voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

Hoofdstuk 8 beschrijft een studie in de genetisch geïsoleerde Erasmus Rucphen Familie (ERF) studie, welke bestaat uit 3465 levende nakomelingen van 22 koppels die tussen 1850 en 1900 tenminste zes kinderen lieten dopen in de dorpskerk en van wie er uitgebreide klinische en genetische data beschikbaar is. In deze populatie werden 360 migrainepatiënten en 1291 controlepersonen zonder ernstige hoofdpijn geïdentificeerd. De in dit hoofdstuk beschreven studie was erop gericht om te onderzoeken of atherosclerose de verklaring vormt voor het frequent in de literatuur gerapporteerde verhoogde risico van migrainepatiënten op herseninfarcten, hartinfarcten en perifere arterieel vaatlijden. De mate van atherosclerose werd beoordeeld door middel van drie niet-invasieve metingen, waarbij geen verschillen werden gevonden tussen de patiënten en controles. We concludeerden daarom dat atherosclerose een onwaarschijnlijke verklaring vormt voor het verhoogde risico op cardiovasculaire risico bij migrainepatiënten.

In **hoofdstuk 8** werd dezelfde ERF-populatie gebruikt voor een studie naar de metabolieten in het serum van migrainepatiënten en controles door gebruik te maken van waterstof kernspinresonantie spectroscopie (in het Engels proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR) spectroscopy). Gebruikmakend van deze techniek werd gezocht naar een set van metabolieten geassocieerd met migraine status. De studie toonde significante associatie voor 14 metabolieten: leucine, isoleucine, methionine, proline, serine, valine, dimethylglycine, glucose, 1,5-anhydrosorbitol, CH_3 -lipiden / cholesterol, CH_2 -lipiden, CH_2CO -lipiden, creatinine en pyruvaat. Deze metabolieten waren geassocieerd met *actieve* migraine status, gedefinieerd als migraine optredend in het afgelopen jaar, en niet met een migraine diagnose op zich. Deze set metabolieten vormt een goed vertrekpunt voor verder onderzoek naar metabole veranderingen in migrainepatiënten. Hoewel deze metabolietenset niet geschikt is voor klinische toepassing toont de studie wel aan dat de methode geschikt kan zijn voor het zoeken naar een mogelijke metabole signatuur als biomarker voor migraine.

