



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

The evolving genetic and pathophysiological spectrum of migraine

Vries, B. de

Citation

Vries, B. de. (2011, January 20). *The evolving genetic and pathophysiological spectrum of migraine*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16353>

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/1887/16353>

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

Summary

Nederlandse samenvatting

List of abbreviations

Dankwoord

List of publications

Curriculum Vitae

Summary

The research in this thesis was aimed at identifying and characterizing novel migraine gene mutations and pathways. Several FHM and non-FHM genes were investigated in patients with monogenic familial hemiplegic migraine or other monogenic disorders in which migraine can be prevalent. Functional consequences of these mutations and the clinical phenotypes associated with them were investigated. Common migraine with a complex genetic background was studied using a genome-wide association analysis in an isolated population and with a meta-analysis study. Furthermore, FHM1 mice were used to study expression profiles in brain tissues that are relevant for the induction of cortical spreading depression – underlying the migraine aura - (i.e., the occipital cortex) and cerebellar ataxia (i.e., the cerebellum). These studies will further our insight in the molecular pathophysiology of migraine.

Chapter 2 describes three novel mutations in FHM genes. In **Chapter 2.1**, a novel V1696F mutation was reported in the FHM1 *CACNA1A* gene in two monozygotic twin brothers that had clinical features overlapping with both FHM and alternating hemiplegia of childhood (AHC). Here it was shown for the first time that a mutation in the *CACNA1A* gene can lead to atypical AHC. Previously, only one *ATP1A2* mutation had been identified in a family with atypical AHC. In **Chapter 2.2**, an FHM2 *ATP1A2* mutation was described causing hemiplegic migraine associated with febrile seizures. This family demonstrates the further broadening of the clinical spectrum of FHM2 mutations. In **Chapter 2.3**, mutation scanning in the *SCN1A* (FHM3) gene was performed in ten FHM families that were found negative for mutations in FHM1 and FHM2. A novel L1649Q mutation was identified in a large FHM family of North American origin. Although electrophysiological investigations revealed that the L1649Q mutation had gain-of-function properties when introduced in a *SCN5A* cDNA, recent parallel electrophysiological investigations suggested that a loss-of-function effect was observed when the mutation was introduced in the proper *SCN1A* background. The study firmly established the role of neuronal Na_v1.1 sodium channels in FHM.

In **Chapter 3** a systematic analysis was performed to investigate the possible involvement of FHM genes in a large set of sporadic hemiplegic migraine (SHM) patients. In six out of the 39 well characterized SHM patients, without associated neurological features, a causal mutation was identified. One SHM patient had a *CACNA1A* mutation, five patients had *ATP1A2* mutations. A presumable *SCN1A* mutation in a seventh patient was shown to be a polymorphism. Functional assays were performed for all sequence variants and all six mutations were shown to have functional consequences. Our findings indicate that known FHM genes are involved in ~14% of

SHM patients, but that other genetic and non-genetic factors must be involved as well. In clinical practice, screening of the *ATP1A2* gene offers the highest likelihood of success in cases of “pure” SHM not associated with other neurological symptoms.

The excitatory amino acid transporter EAAT1, encoded by the *SLC1A3* gene, is located in the same FHM pathway; affecting glutamate levels in the synaptic cleft. An EAAT1 mutation was recently described in a patient with severe episodic and progressive ataxia, seizures, alternating hemiplegia, and migraine headache. For **Chapter 4**, mutation scanning of the *SLC1A3* gene was performed in 20 patients with episodic ataxia that were negative for *CACNA1A* mutations. A novel missense C186S mutation that segregated with EA in three family members was identified. Functional analysis revealed a modest, but significant, reduction of glutamate uptake into COS7 cells for the mutant EAAT1. Our study is the first evidence that *SLC1A3* mutations can cause EA without associated seizures or alternating hemiplegia. Moreover, it shows that the severity of clinical symptoms associated with EAAT1 mutations appeared correlated with the extent of glutamate transporter dysfunction

Chapter 5 describes genetic and functional studies on the *TREX1* gene the major mammalian 3'-5' exonuclease. In **Chapter 5.1**, the *TREX1* gene is described as the causative gene for retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL). RVCL is an autosomal dominant disorder characterized by progressive blindness due to vascular retinopathy that can be associated with a wide range of clinical symptoms, including migraine. Nine RVCL families were described, all having frameshift mutations leading to truncation of the C-terminal part of the TREX1 protein. Functional studies showed that these truncated proteins retained their exonuclease activity, but have abnormal perinuclear localization. *TREX1* mutations can also be associated with other vascular and immune-related phenotypes, such as Aicardi-Goutieres syndrome (AGS) or systemic lupus erythematosus (SLE). **Chapter 5.2** describes 60 neuropsychiatric SLE (NPSLE) patients with or without WHM and presents the first *TREX1* mutation identified in NPSLE. The NPSLE patient with the mutation R128H also had extensive WMH, and other clinical features such as Raynaud's phenomenon, lupus nephritis class IV, and severe migraine-like headaches. The mutation affects an arginine residue that is of extreme importance for the exonuclease activity of the TREX1 protein. Our findings suggest a role for TREX1 in SLE with brain involvement.

Chapter 6 describes genome-wide association studies (GWAS) in common migraine. Common migraine can be subdivided in migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO). **Chapter 6.1** describes the first clinic-based GWAS in a large cohort of 2,748 clinic-based MA patients. The most significantly associated SNP (rs1835740, $P=5.12 \times 10^{-9}$) is located on chromosome 8 and

was replicated in several independent MA and MO cohorts containing in total 3,202 migraine cases. The SNP is located between the astrocyte elevated gene 1 (*MTDH/AEG-1*) and the plasma glutamate carboxypeptidase (*PGCP*) gene. An eQTL analysis showed that the minor allele of SNP rs1835740 is associated with increased MTDG/AEG-1 expression levels, which pinpoints glutamate as a key molecule in migraine pathophysiology. In **Chapter 6.2** the genetics of common migraine was investigated in the genetically isolated Erasmus Rucphen Family (ERF) population. Genetic studies in isolated populations are expected to benefit from the more homogeneous genetic and clinical background. None of the SNPs in the GWAS reached the threshold of genome-wide significance, but several SNPs showed (highly) suggestive associations. Subsequently, the GWA data of the ERF population was included in a large meta-analysis including multiple population-based cohorts of the Dutch Icelandic (DICE) consortium, which revealed an interesting association for SNP rs9908234 ($P=8.0 \times 10^{-8}$) in the nerve growth factor receptor (*NGFR*) gene and migraine.

A different approach to identify migraine pathways and genes is to study gene expression changes in migraine knock-in mouse models that harbor pathogenic FHM1 mutations. These migraine mouse models were recently generated in our lab, and also highlight the importance of the cortical neurotransmitter glutamate in migraine pathophysiology. Whereas FHM1 R192Q is associated with “pure” FHM, without additional symptoms, FHM1 S218L mutation leads to a particularly severe phenotype of FHM, cerebellar ataxia, seizures and delayed brain edema, resulting sometimes in fatal coma, after a mild head trauma. Studies revealed that the difference in severity of phenotype seen in patients can also be observed in the respective knock-in mice. **Chapter 7** describes a study that investigated the gene expression profiles of these migraine mice in cortical and cerebellar tissue in an attempt to identify novel migraine pathways. Although neurotransmitter-related pathways were differentially expressed, the transcriptome in mutant mice was remarkably unchanged. Unlike in the cortex, a specific gene expression signature was identified in cerebellar tissue that highlighted molecular pathways underlying the cerebellar ataxia in S218L mice, and possibly patients with the same mutation.

Chapter 8 provides a general discussion of the data from Chapter 2 to 7. The importance of the genetic factors and variants were identified in various migraine types and their relation to migraine pathways is discussed, as well as the information on migraine pathways that was obtained from the expression study. Ideas for future studies on migraine genetics, combining alternative phenotyping methods with genome-wide association studies are discussed. They may be a more successful strategy towards finding genetic factors for the common forms of migraine and may further insight in the pathophysiology of migraine.

Nederlandse samenvatting

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft als doel het identificeren en karakteriseren van nieuwe migraine mutaties en biologische mechanismen. Verschillende FHM en niet-FHM genen zijn bestudeerd in patiënten met monogene familiale hemiplegische migraine en in andere monogene aandoeningen waarbij migraine aanwezig kan zijn. De functionele gevolgen van deze mutaties en de klinische fenotypes geassocieerd met deze mutaties zijn onderzocht. De veel voorkomende vormen van migraine, welke een complex genetisch achtergrond hebben, zijn bestudeerd in een genom-wijde associatie studie in een geïsoleerde populatie en ook in een meta-analyse studie. Verder zijn FHM1 muizen gebruikt om onderzoek te doen naar expressie profielen in hersenweefsels welke relevant zijn voor het initiëren van een corticale golf van neuronale depolarisatie – het onderliggende substraat van de migraine aura – (de occipitale cortex) en cerebellaire ataxie (het cerebellum). Deze studies zullen ons inzicht in de moleculaire pathofysiologie van migraine vergroten.

Hoofdstuk 2 beschrijft drie nieuwe mutaties in FHM genen. In **hoofdstuk 2.1**, een nieuwe V1696F mutatie was beschreven in het FHM1 *CACNA1A* gen in twee monozygote tweeling broers met klinische symptomen welke overlappend zijn met zowel FHM als alternerende hemiplegie op de kinderleeftijd (AHC). Hier laten we voor het eerst zien dat een mutatie in het *CACNA1A* gen kan leiden tot atypische AHC. In voorgaand onderzoek werd slechts een *ATP1A2* mutatie geïdentificeerd in een familie met atypische AHC. In **hoofdstuk 2.2** wordt een FHM2 *ATP1A2* mutatie beschreven welke hemiplegische migraine geassocieerd met koorts convulsies veroorzaakt. Deze familie laat de verbreding van het klinische spectrum van FHM2 mutaties zien. In **hoofdstuk 2.3** werd een mutatie scan in het *SCN1A* (FHM3) gen uitgevoerd in tien FHM families welke negatief waren voor mutaties in FHM1 en FHM2. Een nieuwe L1649Q mutatie werd geïdentificeerd in een grote FHM familie van Noord Amerikaanse afkomst. Hoewel elektroфизиologische studies lieten zien dat de L1649Q mutatie leidt tot verhoogde functie van het natrium kanaal wanneer de mutatie werd ingebracht in *SCN5A* cDNA, heeft recent parallel elektroфизиologisch onderzoek laten zien dat waarschijnlijk een verlies-van-functie effect aanwezig is wanneer de mutatie in de juiste *SCN1A* achtergrond wordt ingebracht. Deze studie bevestigt de rol van neuronale $\text{Na}_v1.1$ natrium kanalen in FHM.

In **hoofdstuk 3** werd een systematische analyse uitgevoerd met als doel het onderzoeken van de mogelijke betrokkenheid van de FHM genen in een grote set sporadische hemiplegische migraine (SHM) patiënten. In zes van deze 39 goed gekarakteriseerde SHM patiënten, zonder bijkomende neurologische symptomen, werd een ziekte veroorzakende mutatie gevonden. Een SHM patiënt

had een *CACNA1A* mutatie en vijf patiënten hadden *ATP1A2* mutaties. Een mogelijke *SCN1A* mutatie in een zevende patiënt bleek een polymorfisme te zijn. Functionele studies werden uitgevoerd voor alle sequentie varianten en alle zes mutaties lieten functionele consequenties zien. Onze bevindingen laten zien dat de bekende FHM genen een rol spelen in ongeveer 14% van de SHM patiënten, maar dat andere genetische en niet-genetische factoren ook een rol moeten spelen. In de klinische praktijk zal het screenen van het *ATP1A2* gen de meeste kans op succes bieden in patiënten met 'pure' SHM, zonder bijkomende neurologische symptomen.

De excitatoire aminozuur transporter EAAT1, welke gecodeerd wordt door het *SLC1A3* gene, bevindt zich in een zelfde FHM mechanisme en heeft een effect op de glutamaat concentratie in de synaptische spleet. Een EAAT1 mutatie was eerder beschreven in een patient met ernstige episodische en progressieve ataxie, convulsies, alternerende hemiplegie, en migraineuse hoofdpijn. Voor **hoofdstuk 4** een mutatie scan van het *SLC1A3* gen was uitgevoerd in 20 patiënten met episodische ataxie (EA) welke negatief waren voor mutaties in het *CACNA1A* gen. Een nieuwe missense C186S mutatie welke segregereert met EA in drie familieleden was geïdentificeerd. Functionele analyses lieten een geringe, maar significante, vermindering van glutamaat opname in COS7 cellen zien voor het mutante EAAT1. Onze studie laat het eerste bewijs zien dat *SLC1A3* mutaties EA zonder convulsies of alternerende hemiplegie kunnen veroorzaken. Ook laat deze studie zien dat de ernst van de klinische symptomen geassocieerd met EAAT1 mutaties lijkt te correleren met de ernst van de glutamaat transporter disfunctie.

Hoofdstuk 5 beschrijft genetische en functionele studies voor het *TREX1* gen, een belangrijke 3'-5' exonuclease. In **hoofdstuk 5.1**, het *TREX1* gen is beschreven als het ziekteveroorzakende gen voor retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie (RVCL). RVCL is een autosomaal dominante aandoening welke gekenmerkt wordt door progressieve blindheid als gevolg van vasculaire retinopathie welke geassocieerd kan zijn met een wijde range aan klinische symptomen, inclusief migraine. Negen RVCL families werden beschreven, allemaal met een frameshift mutatie leidend tot een vervroegd einde van het TREX1 eiwit, waardoor het C-terminale gedeelte van het TREX1 eiwit ontbreekt. Functionele studies lieten zien deze verkorte eitwitten hun exonuclease activiteit behielden, maar een abnormale rondom de kern gelegen lokalisatie hadden. *TREX1* mutaties zijn ook gevonden in andere vasculaire en immuun-gerelateerde aandoeningen, zoals het Aicardi-Goutieres syndroom (AGS) of systemische lupus erythematosus (SLE). **Hoofdstuk 5.2** beschrijft 60 neuropsychiatrische SLE (NPSLE) patiënten met en zonder witte stof afwijkingen en presenteert de eerste *TREX1* mutatie in een patiënt met NPSLE. De NPSLE patiënt met mutatie R128H heeft extensieve witte stof afwijkingen en andere klinische symptomen, zoals Raynaud's fenomeen, lupus nephritis klasse IV, en ernstige op migraine-lijkende hoofdpijnen. De mutatie

veranderd een Arginine welke extreem belangrijk is voor de exonuclease activiteit van het TREX1 eiwit. Onze bevindingen doen een rol vermoeden voor *TREX1* in cerebrale SLE.

Hoofdstuk 6 beschrijft genoom-wijde associatie studies (GWAS) in de frequente vormen van migraine. De frequente vormen van migraine kunnen worden onderverdeeld in met aura (MA) en migraine zonder aura (MO). **Hoofdstuk 6.1** beschrijft de eerste GWAS in een groot cohort van 2,748 MA patiënten die verzameld zijn via hoofdpijn klinieken. De meest significant geassocieerde SNP (rs1835740, $P=5.12 \times 10^{-9}$) bevindt zich op chromosoom 8 en kon gerepliceerd worden in verschillende onafhankelijke MA en MO cohorten welke in totaal 3,202 migraine patiënten bevatten. Deze SNP bevindt zich tussen het astrocyt verhoogde gen 1 (*MTDH/AEG-1*) gen and het plasma glutamaat carboxypeptidase (*PGCP*) gen. Een kwantitatieve expressie (eQTL) studie kon laten zien dat het zeldzame allel van deze SNP associeert met verhoogde *MTDH/AEG-1* expressie niveaus. Dit identificeert glutamaat als essentieel molecuul in migraine pathofysiologie.

In **hoofdstuk 6.2** wordt de genetica van de frequente vormen van migraine onderzocht in de genetisch geïsoleerde Erasmus Rucphen Family (ERF) populatie. Naar verwachting heeft de meer homogene genetische en klinische achtergrond van deze populatie een positief effect op genetische studies voor migraine. Geen van de SNPs uit de GWA studie haalde de drempel van genoom-wijde significantie, maar verschillende SNPs lieten wel (hoog) suggestieve associaties zien. Vervolgens, werd de GWA data van de ERF populatie toegevoegd aan een grote meta-analyse welke verschillende via de populatie geselecteerde migraine cohorten van het Nederlands IJslandse (DICE) consortium bevatte. Deze studie leidde tot een interessante associatie voor SNP rs9908234 ($P=8.0 \times 10^{-8}$) in het zenuw groeifactor receptor (*NGFR*) gen met migraine.

Een andere benadering voor het identificeren van migraine mechanismen en genen is het bestuderen van gen expressie veranderingen in transgene migraine muizen. Deze muismodellen voor migraine zijn recent gegenereerd in ons lab, en benadrukken de functie van de corticale neurotransmitter glutamaat in de pathofysiologie van migraine. Hoewel FHM R192Q geassocieerd is met 'pure' FHM, zonder bijkomende symptomen, leidt FHM1 S218L mutatie tot een bijzonder ernstig FHM fenotype met cerebellaire ataxie, convulsies, en hersen oedeem, welke soms zelfs tot fatale coma kan leiden na een mild hoofdtrauma. Studies hebben aangetoond dat het verschil in ernst van het fenotype gezien in patiënten overeenkomt met respectievelijke transgene muizen. **Hoofdstuk 7** beschrijft een studie die de gen expressie profielen van deze migraine muizen bestudeerd met als doel het identificeren van nieuwe migraine mechanismen. Hoewel neurotransmitter-gerelateerde systemen differentieel tot expressie kwamen, is het transcriptoom van de mutante muizen opvallend gelijk aan dat van niet-mutante muizen. Voor het cerebellaire

weefsel was een specifieke signatuur geïdentificeerd welke moleculaire mechanismen liet zien specifiek voor cerebellaire ataxie in de S218L muis, en waarschijnlijk ook voor patiënten met deze mutatie.

Hoofdstuk 8 geeft de algemene discussie over de data van hoofdstuk 2 tot en met 7 weer. Het belang van de genetische factoren en varianten die geïdentificeerd zijn in de verschillende migraine typen en de relatie tot migraine mechanismen is besproken, evenals de informatie over migraine mechanismen die verkregen was uit de expressie studie. Ideeën voor toekomstige migraine genetica studies, waarin alternatieve fenotyperings methoden in combinatie met genoom-wijde associatie studies worden ook besproken. Deze studies zijn mogelijk succesvolle strategieën voor het vinden van genetische factoren voor de meer voorkomende vormen van migraine en zullen misschien ook onze kennis over de pathofysiologie van migraine vergroten.

List of abbreviations

AHC	alternating hemiplegie of childhood
AGS	Aicardi-Goutiere syndrome
ATP	adenosine tri-phosphate
cDNA	copy deoxyribonucleic acid
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNS	central nervous system
CSD	cortical spreading depression
CVR	cerebroretinal vasculopathy
DNA	deoxyribonucleic acid
EAAT1	excitatory amino acid transporter
EA	episodic ataxia
eQTL	expression quantitative trait locus
ERF	Erasmus Rucphen Family (study)
FHM	familial hemiplegic migraine
FP	fluorescent protein
GEFS+	generalised epilepsy with febrile seizures
GWAS	genome-wide association study
HERNS	hereditary endotheliopathy, retinopathy, nepropathy and stroke
HVR	hereditary vascular retinopathy
IHS	international headache society
KI	knock-in
LCA	latent class analysis
LCL	lymphoblastoid cell lines
LD	linkage disequilibrium
LOD	logarithm of odds
MAF	minor allele frequency
MO	migraine without aura
MA	migraine with aura
MRI	magnetic resonance imaging
NPSLE	neuro psychiatric systemic lupus erythematosus
OR	odds ratio
PCR	polymerase chain reaction
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid

RVCL	retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy
SHM	sporadic hemiplegic migraine
SLE	systemic lupus erythematosus
SNP	single nucleotide polymorphism
SMEI	severe myoclonic epilepsy of infancy
TCA	trait component analysis
TGVS	trigeminovascular system
WMH	white matter hyperintensities
WT	wild-type

Dankwoord

Het moment waarvan je in de 'AIO-dipjes' denkt dat het nooit gaat komen is dan nu toch hier, het proefschrift is af! Dit proefschrift is tot stand gekomen met de steun en hulp van vele mensen die ik hier graag wil bedanken.

Allereerst mijn co-promotor Arn. Een betere co-promotor had ik mij niet kunnen wensen. Hoe druk je het ook had, er kon altijd tijd vrijgemaakt worden om even naar een stuk te kijken. Bedankt voor je enthousiasme, energie, talloze ideeën en oplossingen. Verder wil ik mijn promotores Rune en Michel bedanken. Rune, ik ben blij dat ik nog net bij je laatste AIO's heb mogen horen. Dank voor je fijne begeleiding, je mooie Finse humor en je waardevolle adviezen op de juiste momenten. Michel, jouw visie op het wetenschappelijk onderzoek was altijd zeer leerzaam en verfrissend. In de genen ben jij eigenlijk niet geïnteresseerd :) maar uiteraard wel in de bijbehorende mechanismen. Dank voor al je input en opbouwende kritiek, het werd er altijd beter van! Ook dank voor het gave ritje in je fantastische cabrio!

Graag wil ik mijn Migraine-collega's bedanken voor de gezelligheid en collegialiteit. Ik heb het enorm gewaardeerd dat we altijd als groep werken en elkaar helpen wanneer nodig. Kaate, bedankt voor alles wat je me geleerd hebt, je goede input en suggesties, en je kalmte in tijden van stres. Ludo bedankt voor je eeuwige enthousiasme, behulpzaamheid en vrolijkheid (ook al gaat deze soms gepaard met fluit-CDs..). Stephany, sinds een aantal jaar ben jij ook lid van de migraine-clan en storten wij onze samen op de praktische kant van de migraine genetica, dank voor je enorme inzet. Verder natuurlijk ook: Claudia, Florencia, Reinald, Curtis, Jessica, Nathalie, Erida, Fleur, Marije, Sandra, Querijn, Boyan, Eelke, Judith, Corrie, Rob en studenten Jochem, Cindy, Chantal en Maarten. Daarnaast wil ik mijn collega's uit groep Frants bedanken. Jullie maken het leven als AIO erg gezellig!

Voor het onderzoek werken wij ook altijd nauw samen met de afdeling Neurologie. Gisela en Joost, bedankt voor de fijne samenwerking. Anine, samen iedere dinsdagavond op het LUMC zitten om aan een proefschrift te werken is toch echt een stuk leuker dan alleen! Bedankt voor de gezelligheid en de leuke samenwerking. Ook wil ik Ron, Ronald, Mark en Poldi bedanken.

De resultaten die in de hoofdstukken beschreven staan zijn mede tot stand gekomen met de hulp van verschillende samenwerkingen. Jan en Jeroen, bedankt voor de survival data en de meeloopdag in Nijmegen. Martin and Tobias, thanks for the fruitful collaboration with the SHM project and also the GWA projects. Joanna Jen and Hafsa Mamsa thanks for the collaboration with our

joint EAAT1 project. Aarno and Veneri, thanks for having me over at Sanger and giving me the opportunity to learn from you! Veneri, I think we still need another air-hockey revenge.. Dorret en Lannie, dank voor de prettige samenwerking in het meta-analyse project. Lannie, het was altijd erg gezellig om samen met jou aan deze studie te werken. Judith, Peter-Bram en Henk, bedankt voor jullie hulp en waardevolle input bij de microarray experimenten. Voor onze studies in het ERF cohort is er nauw samengewerkt met de groep van Cornelia van Duijn van het Erasmus MC. Graag wil ik naast Cornelia ook Yurii, Linda en Najaf bedanken voor hun input en hulp. Peter, jij ook heel veel dank voor je hulp en gezelligheid!

Lieve Heleen, Rachel en Eddy. Het was altijd leuk om mijn AIO verhalen en soms ook frustraties met jullie te delen. Heleen, samen begonnen we jaren geleden met onze eerste baan bij het UMC, leuk dat we elkaar nog steeds zien. Rachel, vanaf onze studietijd hebben we lief en leed gedeeld. Ik hoop dat we nog heel lang vriendinnen blijven, leuk dat je nu mijn paranimf wilt zijn! Eddy, mijn andere paranimf, wij kennen elkaar ook al sinds onze VU-tijd, daarna beide promoveren in Leiden, het is altijd gezellig met jou.

Lieve Arie, je bent een geweldige vriend en het perfecte voorbeeld van een levensgenieter! Bedankt voor je grafische hulp en je enorme enthousiasme bij de opmaak van mijn proefschrift, of volgens jou 'de scriptie vol met toverspreuken' :)

Lieve vriendinnen. Judith en Bianca, jullie zijn fantastisch en voor altijd! Rosa, Marleen en Belinda, wat kennen we elkaar alweer lang he, het is altijd weer gezellig. De meiden uit mijn volleybal team en natuurlijk ook Marije, Bianca en Monica. Bedankt voor de heerlijke sportieve ontspanning, het fanatisme en alle gezelligheid!

Lieve Anton en Elmer, Wouter en Marjolein, onze vriendschap is heel hecht en voor mij van grote waarde. Samen varen, samen zeilen, samen dansen, samen eten, het maakt niet uit wat we doen, het is altijd leuk en gezellig met jullie!

En ten slotte wil ik graag mijn familie bedanken. Gabe, Jelmer en Ingrid, ik zou geen lievere broers en schoonzus kunnen hebben. Mijn lieve omaatje (beppe) die altijd in mij gelooft en van alles op de hoogte wil zijn. Mijn lieve ouders (heit en mem), jullie staan altijd achter mij in alles wat ik doe en dat waardeer ik enorm, bedankt voor jullie oneindige steun!

Lieve, lieve Thomas, jij bent er altijd voor mij. Bedankt voor je liefdevolle steun, onvoorstelbare geduld en je nuchtere en relativerende blik in mijn tijden van stres. Ik weet dat dit promotie traject voor jou ook zwaar is geweest.. You're the best!

List of publications

Anine H. Stam, Mark A. Louter, Joost Haan, [Boukje de Vries](#), Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Rune R. Frants, Michel D. Ferrari, Gisela M. Terwindt. A long-term follow-up study of 18 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Cephalgia* 2010 [Epub ahead of print]

V. Anttila, H. Stefansson, M. Kallela, U. Todt, G.M. Terwindt, M.S. Calafato, D.R. Nyholt, A.S. Dimas, T. Freilinger, B. Müller-Myhsok, V. Artto, M. Inouye, K. Alakurtti, M.A. Kaunisto, E. Hämäläinen, [B. de Vries](#), A.H. Stam, C.M. Weller, A. Heinze, K. Heinze-Kuhn, I. Goebel, G. Borck, H. Göbel, S. Steinberg, C. Wolf, A. Björnsson, G. Gudmundsson, M. Kirchmann, A. Hauge, T. Werge, J. Schoenen, J.G. Eriksson, K. Hagen, L. Stovner, H.-E. Wichmann, T. Meitinger, M. Alexander, S. Moebus, S. Schreiber, Y. S. Aulchenko, M.M.B. Breteler, A.G. Uitterlinden, A. Hofman, C. M. van Duijn, P. Tikka-Kleemola, S. Vepsäläinen, S. Lucae, F. Tozzi, P. Muglia, J. Barrett, J. Kaprio, M. Färkkilä, L. Peltonen, K. Stefansson, J.A. Zwart, M.D. Ferrari, J. Olesen, M. Daly, M. Wessman, A.M.J.M. van den Maagdenberg, M. Dichgans, C. Kubisch, E.T. Dermitzakis, R.R. Frants, A. Palotie on behalf of the International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common variant on 8q22.1 regulating the expression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1). *Nature Genetics* 2010;467:52-58.

Montagna P, [de Vries B](#), Schürks M, Haan J, Terwindt GM. Genetic contributors to headache. Handbook of Headache

Anine H. Stam, [Boukje de Vries](#), Cecile J.W. Janssens, Kaate R.J. Vanmolkot, Yurii S. Aulchenko, Peter Henneman, Ben A. Oostra, Rune R. Frants, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Michel D. Ferrari, Cornelia M. van Duijn, Gisela M. Terwindt Shared genetic factors in migraine and depression. *Neurology* 2010;74:288-294.

[B de Vries](#), G M Steup-Beekman, J Haan, E L Bollen, J Luyendijk, R R Frants, G M Terwindt, M A van Buchem, T W J Huizinga, A M J M van den Maagdenberg & M D Ferrari. *TREX1* Gene Variant in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Disorders* 2010;69:1886-1887.

[Boukje de Vries](#), Anine H Stam, Martin Kirkpatrick, Kaate RJ Vanmolkot, Jan B Koenderink, Jeroen JMW van den Heuvel, Bas Stunnenberg, David Goudie, Jay Shetty, Vivek Jain, Judith van Vark, Gisela M Terwindt, Rune R Frants, Joost Haan, Arn MJM van den Maagdenberg, Michel D Ferrari. Familial hemiplegic migraine is associated with febrile seizures in a FHM2 family with a novel de novo *ATP1A2* mutation. *Epilepsia* 2009;50:2503-2504.

Boukje de Vries, Michel D. Ferrari MD, Arn M.J.M. Maagdenberg. Molecular Genetics of Migraine. *Human Genetics* 2009;126:115-132.

Maria-José Castro, Anine H. Stam, Carolina Lemos, Boukje de Vries, Kaate R. J. Vanmolkot, José Barros, Gisela M. Terwindt, Rune R. Frants, Jorge Sequeiros, Michel D. Ferrari, José M. Pereira-Monteiro, Arn M. J. M. van den Maagdenberg, First mutation in the voltage-gated Na_v1.1 subunit gene *SCN1A* with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2009;29:308-313.

Boukje de Vries,* Hafsa Mamsa,* Anine H. Stam,* Jijun Wan, Stef L.M. Bakker, Kaate R.J. Vanmolkot, Ludo A.M. Broos, Judith van Vark, Joost Haan, Gisela M. Terwindt, Elles M.J. Boon, Bruce D. Howard, Rune R. Frants, Robert W. Baloh, Michel D. Ferrari, Joanna C. Jen, Arn M.J.M. van den Maagdenberg. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake. *Archives of Neurology* 2009;66:1-5. *Authors contributed equally

Dale R. Nyholt, K. Steven LaForge, Mikko Kallela, Kirsi Alakurtti, Verneri Anttila, Markus Färkkilä, Eija Hämaläinen, Jaakko Kaprio, Mari A. Kaunisto, Andrew C. Heath, Grant W. Montgomery, Hartmut Göbel, Unda Todt, Michel D. Ferrari, Lenore J. Launer, Rune R. Frants, Gisela M. Terwindt, Boukje de Vries, W. M. Monique Verschuren, Jan Brand, Tobias Freilinger, Volker Pfaffenrath, Andreas Straube, Dennis G. Ballinger, Yiping Zhan, Mark J. Daly, David R. Cox, Martin Dichgans, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Christian Kubisch, Nicholas G. Martin, Maija Wessman, Leena Peltonen and Aarno Palotie A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Human Molecular Genetics* 2008;17:3318-3331.

B. de Vries,* A.H. Stam,* Beker B,* A.M.J.M. van den Maagdenberg, K.R.J. Vanmolkot, L.A.E.M. Laan, I.B. Ginjaar, R.R. Frants, H. Lauffer, J. Haan, J.P. Haas, G.M. Terwindt, M.D Ferrari. *CACNA1A* mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia* 2008;28:887-891. *Authors contributed equally

Maria-José Castro, Belina Nunes, Boukje de Vries, Carolina Lemos, Kaate R.J. Vanmolkot, Jeroen J.M.W. van den Heuvel, Teresa Temudo, José Barros, Jorge Sequeiros, Rune R. Frants, Jan B. Koenderink, José M. Pereira-Monteiro, Arn M.J.M. van den Maagdenberg. Two novel functional mutations in the Na⁺,K⁺-ATPase α2 subunit *ATP1A2* gene in patients with familial hemiplegic migraine and associated neurological phenotypes. *Clin Genet* 2008;73:37-43.

Boukje de Vries,* Tobias Freilinger,* Kaate R.J. Vanmolkot, Jan B. Koenderink, Anine H. Stam, Gisela M. Terwindt, Elena Babini, Eelke H. van den Boogerd, Jeroen J.M.W. van den Heuvel, Rune

R. Frants, Joost Haan, Michael Pusch, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Michel D. Ferrari, Martin Dichgans. Systematic Analysis of the Familial Hemiplegic Migraine Genes CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A in 39 Sporadic Patients with Hemiplegic Migraine. *Neurology* 2007;4:2170-2176. *Authors contributed equally

Anna Richards,* Arn M J M van den Maagdenberg,* Joanna C Jen,* David Kavanagh,* Paula Bertram, Dirk Spitzer, M Kathryn Liszewski, Maria-Louise Barilla-LaBarca, Gisela M Terwindt, Yumi Kasai, Mike McLellan, Mark Gilbert Grand, Kaate R J Vanmolkot, Boukje de Vries, Jijun Wan, Michael J Kane, Hafsa Mamsa, Ruth Schafer, Anine H Stam, Joost Haan, Paulus T V M de Jong, Caroline W Storimans, Mary J van Schooneveld, Jendo A Oosterhuis, Andreas Gschwendter, Martin Dichgans, Katya E Kotschet, Suzanne Hodgkinson, Todd A Hardy, Martin B Delatycki, Rula A Hajj-Ali, Parul H Kothari, Stanley F Nelson, Rune R Frants, Robert W Baloh, Michel D Ferrari & John P Atkinson C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy *Nature genetics* 2007;39:1068-1070. *Authors contributed equally

Vanmolkot KR, Stam AH, Raman A, Koenderink JB, de Vries B, van den Boogerd EH, van Vark J, van den Heuvel JJ, Bajaj N, Terwindt GM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. First compound heterozygosity in Na,K-ATPase gene *ATP1A2* in Familial Hemiplegic Migraine. *European Journal of Human Genetics*. 2007;15:884-888.

Vanmolkot KRJ,* Babini E,* De Vries B, Stam AH, Freilinger J, Terwindt GM, Haan J, Frants RR, Ramadan NM, Ferrari MD, Pusch M, Van den Maagdenberg AMJM, Dichgans M. The novel p.L1649Q mutation in the *SCN1A* epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Human mutation* 2007;28:522. *Authors contributed equally

B. de Vries, J. Haan, A.H. Stam, K.R.J. Vanmolkot, H. Stroink, L.A.E.M. Laan. D.S. Gill, J. Pascual, R.R. Frants, A.M.J.M. van den Maagdenberg, M.D. Ferrari. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the glutamate transporter EAAT1. *Neuropediatrics* 2006;37:302-304.

Elizabeth Loder, Micheal G. Harrington, Micheal Cutrer, Peter Sandor, Boukje de Vries. Selected Confirmed, Probable, and Exploratory Migraine Biomarkers. *Headache* 2006;46:1108-1127.

Boukje de Vries, Joost Haan, Rune R. Frants, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Michel D. Ferrari. Genetic Biomarkers for Migraine. *Headache* 2006;46:1059-1068.

B. de Vries, R. van Beem, M.A.J.M. Jacobs, B.M.J. Uitdehaag and A.S. Peña. The concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95(N°Extra):120-125.

De Vries B., Glennon J.C., Tuinstra T., Herremans A.H.J., and McCreary A.C. Chronic administration of PCP: the effect on PPL, locomotor sensitisation, and amphetamine locomotion. *J. Psychopharmacol.* 2002;16:3; A62, G20.

Curriculum Vitae

Boukje de Vries werd geboren op 6 december 1979 in Emmeloord. Nadat zij in 1998 haar VWO diploma behaalde aan de Interconfessionele scholengemeenschap Arcus te Lelystad, begon zij met de studie Medische Biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Voor deze studie heeft zij twee maal een onderzoeksstage gelopen. De eerste stage werd gelopen bij de afdeling Gedragsfarmacologie van het bedrijf Solvay Pharmaceuticals te Weesp onder leiding van Dr. A.C. McCreary. Hier deed zij onderzoek naar een diemodel voor schizofrenie. Tijdens haar tweede stage periode deed zij onderzoek naar genetische factoren die betrokken zijn bij de ziekte van Crohn. Deze stage werd gelopen bij de afdeling Inmunología Clínica van Hospital Clinico San Carlos in Madrid onder leiding van Prof. Dr. E.G. de la Choncha, Prof. Dr. A.S. Peña en Dr. A. Martinez.

Van oktober 2003 tot en met januari 2005 was zij werkzaam als Onderzoeksassistent bij de afdeling Volwassenen Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht. Hier werkte zij mee aan structurele MRI studies bij schizofrenie patiënten onder leiding van Dr. N.E. van Haren.

In februari 2005 tot en met januari 2009 was zij werkzaam als promovendus aan de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Prof. Dr. M.D. Ferrari, Prof. Dr. R.R. Frants en Dr. A.M.J.M. van den Maagdenberg. De resultaten van het onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Vanaf februari 2009 is zij werkzaam als postdoctoraal onderzoeker binnen hetzelfde onderzoek bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum.

