

**Genome-wide association study of migraine implicates
a common susceptibility variant on 8q22.1**

Veneri Anttila^{1,2}, Hreinn Stefansson³, Mikko Kallela⁴, Unda Todt^{5,6}, Gisela M. Terwindt⁷, M. Stella Calafato^{1,8}, Dale R. Nyholt⁹, Antigone S. Dimas^{1,10,11}, Tobias Freilinger^{12,13}, Bertram Müller-Myhsok¹⁴, Ville Artto⁴, Michael Inouye¹⁵, Kirsi Alakurtti^{1,2}, Mari A. Kaunisto^{2,16}, Eija Hämäläinen^{1,2}, Boukje de Vries¹⁵, Anine H. Stam⁷, Claudia M. Weller¹⁵, Axel Heinze¹⁷, Katja Heinze-Kuhn¹⁷, Ingrid Goebel^{15,6}, Guntram Borck^{5,6}, Hartmut Göbel¹⁷, Stacy Steinberg³, Christiane Wolf¹⁴, Asgeir Björnsson³, Gretar Gudmundsson¹⁸, Malene Kirchmann¹⁹, Anne Hauge¹⁹, Thomas Werge²⁰, Jean Schoonen²¹, Johan G Eriksson^{16,22-24}, Knut Hagen²⁵, Lars Stovner²⁵, H-Erich Wichmann²⁶⁻²⁸, Thomas Meitinger^{29,30}, Michael Alexander^{31,32}, Susanne Moebus³³, Stefan Schreiber^{34,35}, Yurii S. Aulchenko³⁶, Monique M. B. Breteler³⁶, Andre G. Uitterlinden³⁷, Albert Hofman³⁶, Cornelia M. van Duijn³⁶, Päivi Tikka-Kleemola³⁸, Salli Vepsäläinen⁴, Susanne Lucae¹⁴, Federica Tozzi³⁹, Pierandrea Muglia^{39,40}, Jeffrey Barrett¹, Jaakko Kaprio^{2,24,41}, Markus Färkkilä⁴, Leena Peltonen^{1,2,42,†}, Kari Stefansson³, John-Anker Zwart^{25,43}, Michel D Ferrari⁷, Jes Olesen¹⁹, Mark Daly⁴², Maija Wessman^{2,16}, Arn M. J. M. van den Maagdenberg^{7,15}, Martin Dichgans^{12,13}, Christian Kubisch^{5,6,44,45}, Emmanouil T. Dermitzakis¹¹, Rune R. Frants¹⁵, Aarno Palotie^{1,2,42,46,47} for the International Headache Genetics Consortium

Nat Genet, julkaistu verkossa 29.8.2010.

Ensimmäinen tavalliseen migreeniin liittyvä geeni löydetty

Ensimmäinen tavallisille migreenimuodoille altistava geenimuutos on tunnistettu. Kyseinen alttiusvariantti sijaitsee kromosomissa 8q22.1, ja sillä näyttäisi olevan yhteys aivojen välittäjäaine glutamaatin pitoisuuden säätelyyn.

Noin 12 % länsimaiden aikuisväestöstä kärsii migreenistä. Maailmanlaajuisesti migreeni on yksi merkittävimmistä lyhytaikaisten työstä poissaolojen ja toimintakyvyttömyyden aiheuttajista.

Aikaisemmin on löydetty kolme erittäin harvinaisiin perinnöllisiin migreenin muotoihin liittyvää geeniä, mutta tavallisille migreenimuodoille altistavia geenivirheitä ei ole ollut tiedossa.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli paikantaa yleiseen migreeniin liittyviä geenivariantteja hyödyntämällä eurooppalaisia potilas- ja väestöaineistoja. Aluksi tutkimuksessa analysoitiin perimänlaajuisesti 2 700 migreenipotilasta ja 10 700 tervettä verrokkia. Tutkimuksen toisessa vaiheessa löydös vahvistettiin 3 000 migreenipotilaan ja 40 000 verrokin replikaatioaineistossa.

Tutkimuksessa havaittiin, että tietty geenimerkki kromosomissa 8q22.1 geenien *PGCP* ja *MTDH/AEG-1* välissä oli vahvasti yhteydessä migreeniin. Tunnistettua geenivarianttia kantaneiden riski sairastaa migreeniä oli huo-

mattavasti suurempi kuin muiden tutkittavien. Geenimuutoksen todettiin olevan yhteydessä sekä auralliseen että aurattomaan migreeniin, vahvemmin auralliseen.

Geenimuutoksen tunnistuksen lisäksi tutkimuksessa saatiin viitteitä vaikutusmekanismista. Tunnistettu geenivariantti näyttäisi säätelevän *MTDH/AEG-1*-geeniä, joka puolestaan säätelee EAAT2-proteiinin määrää. EAAT2-proteiini puhdistaa glutamaattia aivojen hermosolujen synapseista, ja se on jo aikaisemmin yhdistetty epilepsiaan, skitsofreniaan sekä ahdistus- ja mielialahäiriöihin.

Tulos viittaa siihen, että glutamaatin kertyminen hermosolujen synapseihin saattaa olla yksi avaintekijä migreenikohtauksen kehittymisessä. Glutamaatin tuotantoa säätelevät geenit voivat siten olla mahdollisia uusia migreenilääkkeiden kohteita.

Tutkimuksessa on ensimmäisen kerran löydetty tavalliseen migreeniin liittyvä geenimuutos. Tulosten toivotaan osaltaan tuovan uusia mahdollisuuksia migreenin ehkäisy- ja hoitokeinojen kehittämiseen. Löydös herättää uusia kysymyksiä mm. siitä, voisiko tällaisella sentraalisella herkistymismekanismilla olla yhteys muihin neuropaattisen kivun muotoihin. ■

Internet-ohesaineisto:

¹Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Cambridge, UK; ²Suomen molekyyliääkietieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; ³Department of Population Genomics, deCODE genetics, Reykjavik, Iceland; ⁴HYKS:n neurologian klinikka; ⁵Institute of Human Genetics, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁶Institute for Genetics and Center for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁷Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ⁸National Institute for Health Research, Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Cambridge, UK; ⁹Neurogenetics Laboratory, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australia; ¹⁰Wellcome Trust Center for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK; ¹¹Department of Genetic Medicine and Development, University of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland; ¹²Department of Neurology, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany; ¹³Institute for Stroke and Dementia Research, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; ¹⁴Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany; ¹⁵Department of Human Genetics, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands. ¹⁶Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki; ¹⁷Kiel Pain and Headache Center, Kiel, Germany; ¹⁸Department of Neurology, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland; ¹⁹Department of Neurology, Glostrup Hospital and the Danish Headache Center, Glostrup, Denmark; ²⁰Research Institute of Biological Psychiatry, University of Copenhagen, Roskilde, Denmark; ²¹Headache Research Unit, Department of Neurology and Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée (GIGA)-Neurosciences, Liège University, Liège, Belgium; ²² HYKS:n yleislääkietieteen laitos; ²³Vaasan keskussairaala; ²⁴Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki; ²⁵Department of Neuroscience, Norwegian

University of Science and Technology, Trondheim, Norway; ²⁶Institute of Epidemiology, Helmholtz Center Munich, Neuherberg, Germany; ²⁷Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany; ²⁸Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany; ²⁹Institute of Human Genetics, Helmholtz Center Munich, Neuherberg, Germany; ³⁰Institute of Human Genetics, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; ³¹Department of Genomics, Life and Brain Center, University of Bonn, Bonn, Germany; ³²Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany; ³³Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital of Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ³⁴Department of Clinical Molecular Biology, Christian Albrechts University, Kiel, Germany; ³⁵Department of Internal Medicine I, Christian Albrechts University, Kiel, Germany; ³⁶Department of Epidemiology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ³⁷Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ³⁸Molekyyliääkietieteen tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ³⁹Drug Discovery, GlaxoSmithKline Research and Development, Verona, Italy; ⁴⁰Centre for Addiction and Mental Health, Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁴¹Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto; ⁴²The Broad Institute of MIT and Harvard, Boston, Massachusetts, USA; ⁴³Department of Neurology, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway; ⁴⁴Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴⁵Institute of Human Genetics, University of Ulm; ⁴⁶Lääkietieteilisen genetiikan osasto, Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto; ⁴⁷HYKS:n lääketieteellisen genetiikan osasto.