

Maija Wessman, Mari Kaunisto, Marjo Nuottamo, Paavo Häppölä, Ville Artto,
Verner Anttila, Mikko Kallela ja Aarno Palotie

Migreenin geneettinen tausta on monitekijäinen

Migreeni on yleinen neurovaskulaarinen aivosairaus, jolla on vahva geneettinen tausta. Migreenin molekyyligeneettiset tutkimukset 1990-luvulla kohdistuivat harvinaiseen hemiplegiseen migreeniin, joka osoittautui ionikanavataudiksi. Yleisten migreenimuotojen geneettinen tausta alkoi hahmottua 2010-luvulla genomilaajuisten assosiaatiotutkimusten (GWAS) avulla. Tutkimukset ovat paljastaneet kymmeniä yleisiä, vaikutukseltaan vähäisiä migreenin geneettisiä riskivariantteja, erityisesti vaskulaarisissa kudoksissa ilmenevistä geeneistä. On selvinnyt, että aurallisen, aurattoman ja hemiplegisen migreenin riskivariantit ovat osittain samoja. Yleisten riskivarianttien yhteisvaikutus taas selittää migreenin kertymistä perheisiin. Mielenkiintoista on myös se, että migreenillä on yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä psyykkisten sairauksien, erityisesti ADHD:n, vakavan masennuksen ja Touretten oireyhtymän kanssa. Riskivarianttien todellinen merkitys migreenin patofysiologiaan selviää vasta toiminnallisten tutkimusten avulla.

Migreeni on yleinen neurovaskulaarinen aivosairaus, jota kuvaavat toistuvat päänsärkykohtaukset, neurologiset oireet (esimerkiksi toispuolinen näköhäiriö), aistien poikkeava herkistyminen (esimerkiksi valo- ja ääniarkuus) ja voimakas pahoinvointi. Migreeni on naisilla kolme kertaa yleisempää kuin miehillä, ja siihen voi sairastua jo varhaislapsuudessa.

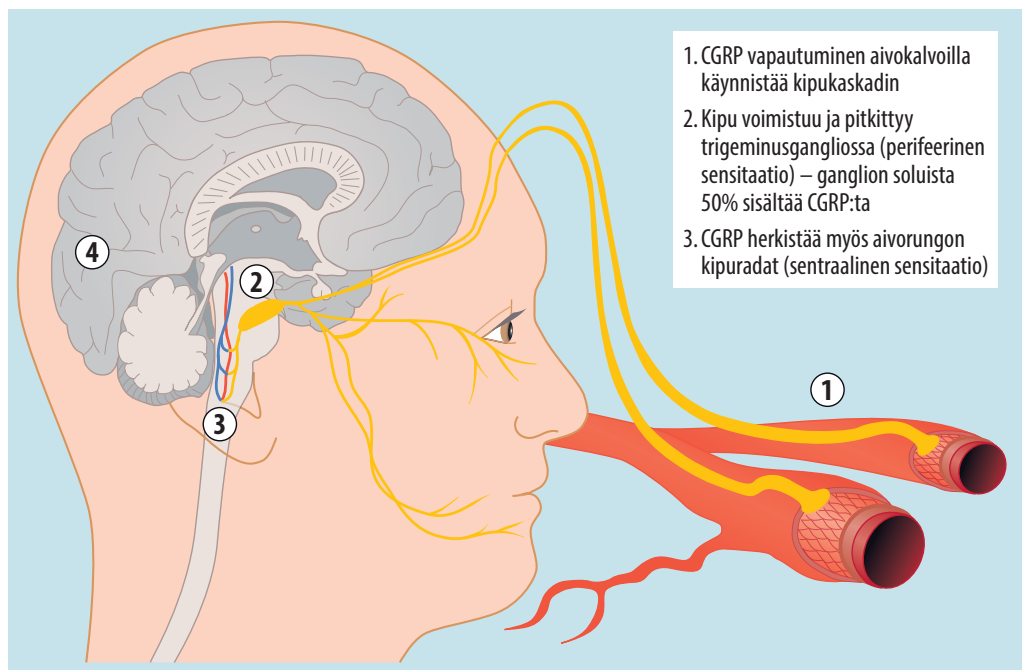
Maailman terveysjärjestö WHO arvioi, että vuositasolla Euroopassa ja Yhdysvalloissa 6–8 % miehistä ja 15–18 % naisista sairastaa migreeniä (1). Suomalaistutkimus osoittaa migreenin lähes kaksinkertaistavan potilaan lääkärikäyntien ja sairauslomapäivien lukumäärän (2). Migreenillä on vahva geneettinen tausta, jonka väestöpohjaiset tutkimukset ja kaksostutkimukset ovat jo 1990-luvulla osoittaneet. Perinnöllisten tekijöiden osuudeksi on arvioitu 34–65 % (3).

Geneettisten tutkimus- ja laskentamenetelmien kehittymisen sekä kansainvälisen yhteistyön ansiosta tietämys migreenin molekyyligenetiikasta on lisääntynyt nopeasti viime

vuosina. Taudin patofysiologiaa ei kuitenkaan edelleenkaan tunneta tarkasti, mutta uutta todistusaineistoa on saatu sekä neuronaalisten että vaskulaaristen mekanismien osallisuudesta tautiriskiin ([KUVA 1](#)).

Migreeni voidaan jakaa kahteen päämuotoon, aurattomaan ja auralliseen migreeniin, joiden lisäksi tunnetaan joukko harvinaisia muotoja, kuten familiaalinen hemipleginen migreeni (FHM). Migreeni luokitellaan kansainvälisten ICHD-3-kriteerien mukaisesti ([TAULUKOT 1–3](#)) (4,5). Diagnoosi perustuu potilaan kuvaamiin kohtausoireisiin. Kriteeristö tiivistää hyvin migreenin tyypilliset piirteet ja sopii sekä tutkimuksen että käytännön kliinisen työn tueksi. Aivokuoren tai aivorungon toimintahäiriöön viittaava aura esiintyy noin kolmasosalla migreenipotilaista ja voi ilmetä näköhäiriönä, puheen vaikeutena, raajojen toispuolisena puutumisenä, huimauksena tai harvoin lihaskouristuksena.

Aivokuorella etenevää neuronien ja neuroglialan depolarisaatiota (cortical spreading depression, CSD) pidetään yhä vahvemmin



KUVA 1. Migreeni on aivo- ja verisuoniperäinen (neurovaskulaarinen) tauti myös geneettisten tulosten perusteella. Nykyteorian mukaan migreenikipu saa alkunsa aivokalvojen verisuonista (1), voimistuu ja pitkittyy kolmoishermon (n. trigeminus) gangliossa (2) ja kroonistuu aivorungossa ja keskushermostossa (3). Migreeniaura saa alkunsa aivokuorelta (4).

CGRP = calcitonin gene-related peptide

TAULUKKO 1. Migreenipäänsäryn ICHD-3-kriteerit (1.1 auraton migreeni) (4).

Auraton migreeni	
A	Ainakin viisi kohtausta, jotka täyttävät kriteerit B–D
B	Päänsärkykohtaus kestää 4–72 tuntia (ilman hoitoa tai jos hoito ei tehoa)
C	Ainakin kaksi seuraavista neljästä päänsäryn piirteistä täyttyy, särky on: 1 Toispuolista 2 Sykkivää 3 Kohtalaista tai kovaa 4 Tavanomainen ruumiillinen rasitus (esim. kävely tai portaiden nousu) pahentaa päänsärkyä tai päänsärky johtaa sen välttämiseen
D	Päänsäryn aikana on ainakin toista seuraavista: 1 Pahoinvointia tai oksentelua 2 Valo- ja ääniarkuutta
E	Muu ICHD-3-diagnoosi ei selitä oireistoa paremmin (www.ichd-3.org)

ICHD = The International Classification of Headache Disorders

migreeniauran elektrofysiologisenä ilmentymänä (6,7). Useat eläinkokeet ovat osoittaneet, että CSD voi aktivoida päänsärkyyn johtavat mekanismit, kuten trigeminovaskulaarisen järjestelmän aiheuttaman kovakalvon verisuonten laajenemisen ja neurogeenisen tulehduksen (8). Magnetoencefalografia ja toiminnallinen magneettikuvaus ovat varmistaneet ilmiön esiintymisen myös ihmisen aivokuorella migreeniauran aikana (9,10).

Ovatko aurallinen ja auraton migreeni kaksi erillistä sairautta? Useat viimeaikaiset kliiniset ja epidemiologiset tutkimushavainnot viittaavat siihen, että migreenimuodot eivät ole eri sairauksia vaan jatkumo, jossa aurallinen migreeni on jatkumon vakavammassa päässä ja lievä päänsärky ilman kaikkia migreenin piirteitä toisessa (11). Samankaltaisuuteen viittaa muun muassa se, että migreeni voi samalla yksilöllä muuttua muotoaan diagnoosista toiseen iän myötä. Lisäksi toisen migreenityypin esiintyminen perheessä lisää myös toisen esiintymisriskiä saman perheen eri jäsenillä. Auratto-

TAULUKKO 2. Migreeniauran ICHD-3-kriteerit (1.2 aurallinen migreeni) (4).

Aurallinen migreeni		Huomio
A	Ainakin kaksi kohtausta, joissa kriteerit B ja C täyttyvät	Kolmasosalla migreenipotilaista on sekä aurallisia että aurattomia kohtauksia
B	Aura muodostuu yhdestä tai useammasta täysin palautuvasta auroireesta, joka on	
	1. Näköoire	Yli 90 % potilaista aura on näköhäiriö ainakin osassa kohtauksista
	2. Tunto-oire	
	3. Puhe- tai muu kielellinen oire	Toisinaan vaikeaa arvioida, täyttääkö puhehäiriö kaikki kriteerit (ks. C1)
	4. Motorinen oire	Kun aura on motorinen, käytetään diagnoosia 1.2.3 hemipleginen migreeni tai joku sen alaryhmistä
	5. Aivorunko-oire	Aivorunkoperäisiksi oireiksi lasketaan yhdistelmä seuraavista: puheen puuromaisuus (dysartria), kiertohuimaus (vertigo), korvien soiminen (tinnitus), kuulon heikkeneminen (hypacusis), kaksoiskuva (diplopia), liikkeiden hapuilu (ataksia) ja tajunnan heikkeneminen
	6. Verkkokalvoperäinen oire	Retinaalinen oire saa alkunsa silmän verkkokalvosta ja ilmenee pelkästään toisessa silmässä
C	Aura täyttää ainakin kaksi seuraavista neljästä piirteestä	
1	Ainakin yksi auroire kehittyy hitaasti, laajenee vähintään viiden minuutin aikana tai vähintään kaksi oiretta seuraa toisiaan	Jos aura koostuu kolmesta oireesta, sen pisin kriteerit täyttävä kesto on 3 x 60 minuuttia, motorinen oire saa kuitenkin kestää enintään 72 tuntia
2	Kukin yksittäinen auroire kestää 5–60 minuuttia	Poikkeuksellisesti motorinen oire saa kestää enintään 72 tuntia
3	Ainakin yksi auroire on toispuolinen	Afasia lasketaan aina toispuoliseksi oireeksi. Dysartria on joissain tapauksissa toispuolinen, joissain ei.
4	Auraan liittyy päänsärkyä joko samaan aikaan tai 60 minuutin kuluessa sen jälkeen	Kolmasosalla potilaista on sekä aurallisia että aurattomia kohtauksia ja heille annetaan molempia diagnooseja 1.1 auraton migreeni ja 1.2 aurallinen migreeni
D	Muu ICHD-3-diagnoosi ei paremmin selitä oireita ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) on suljettu pois	www.ichd-3.org

ICHD = The International Classification of Headache Disorders

maan ja auralliseen migreenimuotoon tehoavat myös samat lääkitykset. (11).

Geneettiset tutkimukset osoittavat aurattoman ja aurallisen migreenin riskiin vaikuttavien yleisten varianttien olevan pääasiassa samoja (12,13). Jatkumoajatteluun voisi lisäksi sopia äskettäinen päänsärkyoireen geneettistä taustaa selvittävä tutkimus. Siinä löydettiin 28 riskilokusta, joista 14 on aikaisemmin tunnistettuja migreeniriskilokuksia (**TAULUKKO 4**) (5,14).

Onko migreenille altistavia vahvasti vaikuttavia mutaatioita olemassa?

Monien yleisinä esiintyvien sairauksien geneettistä taustaa on yritetty selvittää tutkimalla niiden hyvin harvinaisia, yksigeenisiä ajateltuja

muotoja. On ajateltu, että niissä tunnistetut mutaatiot auttavat tunnistamaan yleisillekin sairauksille tärkeitä solujen signaalireittejä. Tätä hypoteesia käytettiin aluksi myös migreenin genetiikan selvittämiseen. Ensimmäiset kausaaliset migreenin geenimutaatiot löydettiin hemiplegisestä migreenistä (**TAULUKKO 3**) (15).

Hemipleginen migreeni voidaan luokitella joko periytyväksi (FHM) tai yksittäin esiintyväksi eli sporadisiksi (SHM). FHM periytyy usein autosomaalisesti vallitsevasti. Siitä tunnetaan kolme muotoa (FHM1-3), joiden aiheuttajiksi osoittautuivat mutaatiot ionikuljetukseen osallistuvissa CACNA1A-, ATP1A2- ja SCN1A-geeneissä (**TAULUKKO 5**) (16–18).

Merkittävältä osalta hemiplegistä migreeniä sairastavista ei kuitenkaan ole löydetty

TAULUKKO 3. Hemiplegisen migreenin ICHD-3-kriteerit (1.2.3) (5).

Hemipleginen migreeni		
A	Ainakin kaksi kohtausta, jotka täyttävät kohdat B ja C	
B	Molemmat seuraavista kriteereistä täytyvät	1. Aura on täysin palautuva motorinen heikkousoire 2. Aura on täysin palautuva näkö-, tunto- tai puhe- taikka kielellinen häiriö
C	Ainakin kaksi seuraavista neljästä kriteeristä täytyy	1. Ainakin yksi auroire kehittyy hitaasti ja laajenee ainakin viiden minuutin aikana tai erityyppiset aurat seuraavat toisiaan 2. Kukin ei-motorinen auroire kestää 5–60 minuuttia ja motoriset oireet kestävät alle 72 tuntia 3. Ainakin yksi auroire on toispuolinen 4. Auran aikana tai 60 minuutin kuluessa sen jälkeen esiintyy päänsärkyä
D	Muu ICHD-3-diagnoosi ei paremmin selitä oireita	ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) on suljettu pois
FHM ja SHM	Familiaalisessa hemiplegisessä migreenissä (FHM, 1.2.3.1) ainakin yhdellä ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella on ollut hemiplegisiä migreenikohtauksia, jotka täyttävät ICHD-3-kriteerit	Sporadisessa hemiplegisessä migreenissä (SHM, 1.2.3.2) yksikään ensimmäisen tai toisen asteen sukulainen ei täytä hemiplegisen migreenin (1.2.3) kriteereitä

ICHD = The International Classification of Headache Disorders, (www.ichd-3.org).

mutaatioita ionikanavageeneistä (19). Oma tutkimuksemme osoittaa, että kolmen edellä mainitun geenin eksoniset mutaatiot eivät ainaakaan suomalaisaineistossa ole pääsyy hemiplegiseen migreeniin. Lähes 50 suomalaisperheen tutkimuksissa löysimme kausaalisen mutaation FHM1–3-geeneistä vain neljästä perheestä (20,21).

FHM:n on ehdotettu myös aiheutuvan harvinaisista insertio- tai deleetiomutaatioista geeneissä, jotka liittyvät keskushermoston hermosolujen signalointiin. Näitä mutaatioita esiintyy FHM-potilailla enemmän kuin tavallista migreeniä sairastavilla (22). Mutatoituneet geenit liittyvät mahdollisesti myös aivojen verisuoniston toimintahäiriöihin.

Tavallinen migreeni ei ole ionikanavatauti. FHM-geenien löytymisen jälkeen ajateltiin myös yleisempien migreenin muotojen olevan ionikanavatauteja. Tähänastiset laajojen väestöaineistojen tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet negatiivisia ionikanavageenien osalta yleisemmissä migreenimuodoissa, vaikka joitakin yksittäisiä poikkeuksia on raportoitu (23–25). Lähes kaksikymmentä vuotta jatkuneen tutkimustyön perusteella FHM ei ole osoit-

tautunut avaimeksi yleisten migreenimuotojen tautimekanismien ymmärtämykselle. Edellä mainittuja mutaatioita esiintyy potilailla, joiden kliininen kuva on usein melko raju ja jotka siten poikkeavat selvästi tavallista migreeniä sairastavista potilaista (19).

Migreenin geneettiset tutkimukset 2000-luvulla

Vuosituhanneen vaihteessa yleistenkin sairauksien geneettistä taustaa tutkittiin menetelmillä, jotka olivat toimineet harvinaisten, mendelistisesti periytyvien sairauksien tutkimiseen. Perheaineistoja tutkittiin kytkentäanalyyseillä ja potilas-verrokkiaineistoihin sovellettiin ehdokasgeenilähestymistapaa. Kytkentäanalyyseillä selvitetään geenimerkkien kytkeytymistä migreeniin perheissä genomilaajuisesti tai kohdennetuilla alueilla.

Suomalaisesta migreeniperheaineistosta kytkentätutkimukset paljastivat useita kromosomi-alueita (lokuksia), joista kaksi on replikoitu riippumattomissa aineistoissa (26,27). Lokuksissa sijaitsevia alttiuseenejä ei kuitenkaan ole vielä tunnistettu. Pääosin kytkentätulokset ovat

TAULUKKO 4. Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa löydetty migreeni- ja päänsärkylokukset (13,14,28–31)¹. Mukailtu lähteiden (11) ja (32) taulukoista.

Kromo- somi	Lähin geeni	Kliininen aineisto ²	Migreeni ³	Aurallinen migreeni	Auraton migreeni	Päänsärky	Funktio
1	PRDM16		x		x	x	V, MI
1	LRRIQ3		x				
1	TSPAN2		x			x	
1	ADAMTSL4		x			x	V
1	MEF2D	x	x		x	x	V
1	AJAP	x					
1	MACF1					x	
1	CDKN2C					x	
1	PTBP2					x	
2	CARF		x				
2	TRPM8	x	x	x	x	x	IK
3	TGFBR2	x	x		x		V, MI
3	GPR149		x			x	V
4	SPINK2		x				V, MI, IK
6	PHACTR1	x	x		x	x	V
6	NOTCH4		x				
6	KCNK5		x				IK
6	FHL5-UFL1	x	x	x	x	x	V
6	GJA1		x			x	V
6	HEY2		x				V
6	BTN2A2					x	
7	SUGCT	x	x				
7	DOCK4		x				
8	MTDH	x		x			
8	MMP16				x		
9	ASTN2	x	x		x	x	
9	FXN					x	
10	NRP1		x				V, MI
10	PLCE1		x				V
10	HPSE2		x				
10	ARMS2		x			x	V
10	CAMK1D					x	
11	MRVI1		x			x	
11	MPPED2		x				
11	YAP1		x				V
11	IGSF9B		x				
11	ATG13					x	
12	FGF6		x			x	V
12	LRP1	x	x	x	x	x	V, MI
12	TARBP2-NPFF			x	x		
12	MYO1H					x	
12	IFT81					x	
14	ITPK1		x				
16	CFDP1		x			x	
16	ZCCHC14		x				V, MI
17	WSCD1		x				
17	RNF213		x				MI
17	NUFIP2					x	
17	LINC02210-CRHR1-MAPT					x	
18	ZCCHC2					x	
20	JAG1		x				VI, MI
20	SLC24A3		x				IK
20	CCM2L		x				V
20	NOL4L					x	
X	MED14		x				

¹Aurallisen migreenin alttiisgeenejä on löytynyt vähemmän kuin aurattoman. Laajoissa geneettisissä aineistoissa auroireisiin liittyvät signaalit todennäköisesti peittyvät väestössä yleisempien päänsärkysignaalien taakse. Migreenipäänsärky hallitsee tutkimusaineistoja, koska neurologisten auroireiden fenotyyppitys on päänsärryn luokittelua vaativampaa.

²Kliininen aineisto = päänsärkyklinikoista kerätty aineisto

³Migreeni = luokittelematon, aurallinen tai auraton migreeni

IK = ionikanavan aktiivisuuteen osallistuva, V = vaskulaarinen, MI = metalli-ionien homeostaasiin osallistuva

TAULUKKO 5. Familiaalisen hemiplegisen migreenin (FHM) kolme tunnettua kausaalista geeniä (16–18).

FHM	Geeni	Kromosomi	Proteiini	Mutaatio- tyyppi	Mutaation vaikutus
FHM1	CACNA1A	19p13	Hermosolun Cav2.1-kanavan $\alpha 1$ -alaysikkö	Pistemutaatio, deleetio	Glutamaatin vapautuminen synapsira- koon lisäänty
FHM2	ATP1A2	1q21-q23	Hermo- ja gliasolujen natrium-kaliumpumpun $\alpha 2$ - alaysikkö	Pistemutaatio	Glutamaatin ja kaliumin poistuminen synapsiraosta ja solun ulkoisesta tilas- ta hidastuu
FHM3	SCN1A	2q24	Hermosolun jänniteherkän Nav1-kanavan $\alpha 1$ -alaysikkö	Pistemutaatio	Kanava aktivoituu uudelleen taval- lista nopeammin → hermoimpulsit tihenevät

olleet ristiriitaisia, ja hyvin harvat kytkentäpiikit on toistettu riippumattomissa aineistoissa (3). Migreeni on monitekijäinen sairaus, jota yksittäinen harvinainen riskitekijä ei selitä. Tämä saattaa osaltaan selittää kytkentäanalyysien ristiriitaiset tulokset niin migreenin kuin muidenkin tavallisten sairauksien osalta.

Ehdokasgeenitutkimuksiin valittiin tyypillisesti geenejä niiden tunnetun tai oletetun biologisen toiminnan ja migreenin patofysiologiaan perustuvien teorioiden pohjalta. Kuten lähes kaikkien yleisten sairauksien yhteydessä, tulokset ovat olleet pääosin negatiivisia tai havaittuja positiivisia löydöksiä ei ole pystytty toistamaan muissa potilasaineistoissa. Monissa tutkimuksissa potilasaineisto ja testattujen varianttien määrä ovat olleet pieniä, mikä osaltaan selittää ristiriitaiset löydökset (3). Pieniin aineistoihin pohjautuvien migreeniehdokasgeenitutkimusten tulosten epäluotettavuus onkin myöhemmin osoitettu tutkimalla samoja geenejä suuressa genomilaajuudessa aineistossa (24).

Kansainvälinen yhteistyö mahdollisti suurten migreeniaineistojen tutkimisen. Vuosituhannen alussa vahvistui hypoteesi, jonka mukaan yleisten sairauksien taustalla ovat väestössä yleisinä esiintyvät geenivariaatiot. Tämä muutti täysin tutkimusmenetelmät, joilla sairauksiin liittyviä variantteja pyrittiin tunnistamaan. Sirupohjaisten genotyyppitysteknologien ja laskentamenetelmien kehittyminen mahdollisti GWAS-tutkimukset. Niissä analysoidaan genomissa esiintyvien miljoonien yleisten alleelivarianttien esiintymistajuuksien eroja potilaiden ja verrokkien välillä.

Tilastollisesti luotettavien tutkimustulosten

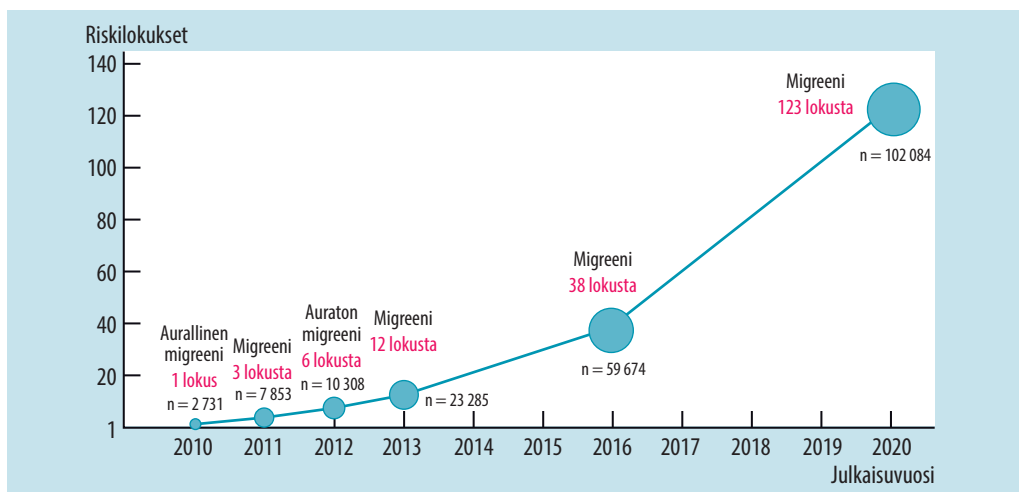
saaminen vaatii kuitenkin tarpeeksi laajoja potilasaineistoja. Siksi vuonna 2007 perustettiin päänsäryn genetiikkaa tutkiva kansainvälinen konsortio, International Headache Genetics Consortium (www.headachegenetics.org), joka koostuu nykyisin 33 tutkijaryhmästä kymmenestä Euroopan maasta, Australiasta ja Yhdysvalloista.

Edellä mainitut edistysaskeleet mahdollistivatkin 2010-luvulla useiden migreenin GWAS-tutkimusten suorittamisen, ja löydökset olivat lupaavia ([KUVA 2](#) ja [TAULUKKO 4](#)) (13,28–31).

GWAS-tutkimukset ovat paljastaneet kymmeniä yleisiä migreenin geneettisiä riskitekijöitä. Toistaiseksi suurimmassa migreenin meta-analyysissä tutkimusaineisto koostui lähes 60 000 migreenipotilaasta ja yli 316 000 verrokista (13). Tutkimuksessa tunnistettiin 38 yksittäistä riskilokusta ([TAULUKKO 4](#)). Näistä 28 oli uusia lokuksia, mukaan lukien ensimmäistä kertaa riskilokus X-kromosomissa. Tämä oli merkittävä löydös nimenomaan taudissa, joka on naisilla yleisempi kuin miehillä.

Kaikki toistaiseksi löydetty migreeniriskivariantit ovat vaikutukseltaan yksinään vähäisiä, sillä kerroinsuhde (odds ratio, OR) on ollut 0,85–1,11, mikä on tyypillistä yleisissä taudeissa. Kliinisesti merkittävät riskierot syntyvät näiden yhteisvaikutuksesta. Parhaillaan työstettävässä meta-analyysissä tutkimusaineisto koostuu yli 102 000 potilaasta ja yli 770 000 verrokista. Tämän aineiston alustavissa analyysissä on havaittu 123 tilastollisesti merkitsevää geneettistä riskilokusta, joista 86 on aiemmin raportoimattomia.

Ensimmäisen kerran näemme assosiaatiota myös migreenilääkkeiden vaikutuskohteisiin,



KUVA 2. Genominlaajuisten assosiaatiotutkimusten näytemäärien ja tilastollisesti merkitsevien löydösten kehitys migreenitutkimuksessa vuodesta 2010 vuoteen 2020 (Verner Anttila).

kuten kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) ja serotoniinireitteihin (32). Migreenin geneettiseen taustaan pätevät siis samat lainalaisuudet kuin useimpiin tavallisiin sairauksiin: sairausalttius kasvaa, kun samalle henkilölle kasautuu suuri määrä riskivariantteja, joista kullakin on yksinään hyvin pieni vaikutus (monigeeninen riski).

Mitä GWAS-löydökset kertovat? Oikein toteutetut GWAS-tutkimukset tunnistavat luotettavasti sairauteen liittyviä geenialueita. Näiden toiminnallisen merkityksen ymmärtäminen on kuitenkin vaativaa, koska useimmiten vahvin assosiaatiosignaali saadaan variantteihin, jotka sijaitsevat geenien koodaavien osien ulkopuolella ja joiden oletetaan vaikuttavan geenien ilmentymiseen. Tällaisten geenialueiden toiminnallisuutta voidaan selvittää muun muassa bioinformaattisten menetelmien ja julkisten geenienilmentymistietokantojen avulla.

Vuoden 2016 GWAS-tutkimuksen löydökset tukevat vahvasti migreenin vaskulaarista teoriaa (13). Kun tunnistettujen riskivarianttien lähialueiden geenien ilmentymistä tutkittiin ihmisperäisissä kudosaisteissa, migreeniin liittyvien geenien ilmenemisen osoitettiin rikastuneen merkittävästi valtimo- ja gastrointestinaalisissa kudoksissa. Kaiken kaikkiaan 15 tunnistetuista 38 riskigeenistä liittyy vaskulaariin toimintoihin ja näistä neljä geeniä verisuonikudokseen (**TAULUKKO 4**).

Meta-analyysin tulokset eivät kuitenkaan sulje pois teoriaa migreenin neuronaaalisesta taustasta. Ainakin viidellä tunnistetuista 38 geenistä on myös tunnettu neuronaaalinen funktio. Yksitoista tunnistetuista geeneistä viittaa metalli-ionien homeostaasin liittyvän migreenialttiuteen. Sen sijaan ionikanavien aktiivisuuteen ja kivun aistimiseen viittaavia löydöksiä ilmeni yllättävän vähän. Geenienilmentymisaineistoja ja kromatiinin aktiivisten alueiden säätelyaineistoa hyödyntämällä tehdyt lisätutkimukset vahvistivat havainnot neuronaaalisen komponentin osuudesta (33).

Tunnistettujen riskivarianttien biologisten mekanismien selvittämisestä tulee työläistä. Guptan ym. tutkimus vuodelta 2017 on kuitenkin hyvä esimerkki siitä, mihin geneettisen, kliinisen ja epigeneettisen aineiston yhdistäminen parhaimmillaan voi johtaa (34). Migreenitutkimuksessa havaittu *PHACTR1*-geenin introninen yhden emäksen polymorfismi eli SNP (rs9349379) on liitetty myös sepelvaltimotautiin, kaulavaltimon ahtaumaan, fibromuskulaariseen dysplasiaan ja kohonneeseen verenpaineeseen.

Lokuksen hienokartoituksen ja epigeneettisen analyysin avulla selvisi, että tämä kyseinen variantti säätelee 600 kiloemäksen päässä *PHACTR1*-geenistä ylävirtaan sijaitsevan *EDN1*-geenin ilmentymistä (34). *EDN1*-geenin koodaaman endoteeliini-1-proteiinin tunne-

Ydinasiat

- ▶ Migreeni on monitekijäinen neurovaskulaarinen sairaus, jonka alttiuteen vaikuttavat perintötekijät.
- ▶ Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa löydetty migreeniriskivariantit ovat vaikutukseltaan vähäisiä, joskaan eivät merkityksettömiä.
- ▶ Yleisten geneettisten riskivarianttien yhteisvaikutus on merkittävä tekijä migreenin eri muotojen taustalla, myös harvinaisen hemiplegisen migreenin.
- ▶ Migreenin esiintyminen suvuissa johduttaa tuhansien erilaisten sairausriskiä lisäävien geneettisten riskivarianttien yhteisvaikutuksesta.

tut fysiologiset vaikutukset verisuonistoon saattavat selittää näiden viiden *PHATCRI*-geeniin liittyvän sairauden riskiprofiilia (34). Endotelii-1 on myös mahdollinen verisuonten supistaja sileässä lihaskudoksessa ja saattaa siten osallistua migreenikohtauksen syntyyn (33).

Tämä tutkimus valottaa käsitystä kuitenkin vain yhdestä toistaiseksi tunnistetuista monista migreenilokuksista. Toiminnallisten tutkimusten skaalaaminen isojen tietoaaineistojen mittoihin ei nykytekniikoilla ole mahdollista.

Geneettiset riskipistemäärät (polygenic risk scores) migreenin ja migreenin komorbiditeetin tutkimuksessa. Genominlaajuiset genotyyppiaineistot mahdollistavat myös geneettisten riskipistemäärien tuottamisen ja vertailun suurissa osallistujajoukoissa. Geneettisten riskipistemallien avulla pystytään yhdistämään totunnaisten tilastollisesti merkitsevien varianttien lisäksi klassisen merkitsevyysrajan alle jäävien varianttien vaikutus. Mitä suuremmasta aineistosta riskipistemäärät analysoidaan, sen luotettavampia ne ovat (35).

Migreenin ja sen komorbiditeettien geneettisiä alttiustekijöitä voidaan vertailla sekä yksittäisten riskivarianttien että riskipistemäärien osalta (36–38). Kansainvälisessä 25 aivosairauden geneettistä taustaa selvittäneessä tut-

kimuksessa havaittiin migreenin olevan ainoa neurologinen sairaus, jolla on merkittävästi yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä psyykkisten sairauksien, erityisesti ADHD:n, masennuksen ja Touretten oireyhtymän kanssa (39). Sen sijaan migreenillä ei havaittu olevan merkittävää yhtäläisyyttä muiden neurologisten sairauksien, kuten epilepsian ja aivoinfarktin kanssa. Tutkimusaineisto koostui yli 265 000 potilaasta ja lähes 800 000 terveestä henkilöstä.

Riskipisteillä saattaa olla tulevaisuudessa käyttökohteita lääketutkimuksessakin. Tuoreessa tanskalaistutkimuksessa migreenin riskipisteytyksessä liittyi tavallista parempaan triptaanivasteeseen (40). Riskipistemallit eivät kuitenkaan nykyisellään anna tarkempia vihjeitä tämän yhteyden taustalla olevista mekanismeista, koska ne summaavat koko genomin vaikutuksen yhteen riskilukuun.

Yleiset variantit kerryttävät tavallista migreeniä perheisiin. Olemme tutkineet riskipistemäärien avulla yleisten riskivarianttien kokonaismerkitystä migreeniin kansainvälisesti ainutlaatuisessa suomalaisessa yli 2 000 suvun migreeniaineistossa (41). Tutkimuksemme osoitti, että tuhansien sairausriskiä lisäävien geneettisten varianttien yhteisvaikutus on todennäköisin keskeisin selitys migreenin esiintymiselle suvuissa. Geneettinen riski oli suurempi perheaineiston migreenipotilailla kuin FINRISKI-väestöaineiston migreenipotilailla.

Osoitimme myös, että perinnöllinen riski eroaa eri migreenityyppien välillä. Tavallista aurallista migreeniä sairastavilla ja nuoremmilla migreenipotilailla perinnöllisten riskitekijöiden muodostama taakka on suurempi kuin aurattoman migreenin yhteydessä. Osoitimme myös, että suuret riskipistemäärät liittyivät vahvasti perheen migreenihistoriaan, aikaisempaan migreenin alkamisajankohtaan ja auralliseen migreeniin. Alle 20-vuotiaana sairastuneiden riskitaakka oli selvästi suurempi kuin sitä myöhemmin sairastuneilla. Nykyisillä menetelmillä lasketut riskipisteet selittävät kuitenkin edelleen vain hyvin pienen osan migreenin ilmaantuvuudesta, eikä tuloksia vielä pystytty soveltamaan kliinisessä työssä.

Hemipleginen migreenikin on monitekijäinen sairaus. Osoitimme myös, että hemi-

plegistä migreeniä sairastavilla potilailla on kaikkein suurin yleisten geneettisten varianttien riskitaakka. Toisin sanoen myös yleiset migreenivariantit osallistuvat hemiplegisten migreenioireiden ilmiäsuun. Tuloksemme viittaavat siihen, että suuri osa riskistä sairastua hemiplegiseen migreeniin johtuu enemmän yleisestä monigeenisestä kuin harvinaisesta geneettisestä variaatiosta (41). Aiemmin tämän migreenityypin on ajateltu johtuvan pääasiassa harvinaisista sairausmutaatioista FHM1–3-geeneissä.

Yleiset variantit – yleiset sairaudet. Viimeaikaiset löydökset viittaavat siihen, että migreenin geneettinen tausta on hyvin samanlainen kuin useimmissa yleisesti esiintyvissä sairauksissa. Vuosituhannen alussa asetettu hypoteesi yleisten varianttien monigeenisestä yhteispelistä on osoittautunut oikeaksi. Tämä tärkeä löydös on lisännyt merkittävästi ymmärtämystämme, mutta toisaalta asettaa uusia haasteita toiminnallisille jatkotutkimuksille. Useimmat tavanomaiset solubiologiset menetelmät ovat nimittäin liian työläitä tai epäherkkiä lukuisten pienten efektien yhteisvaikutuksen tutkimiseksi.

MAIJA WESSMAN, FT, dosentti, vanhempi tutkija

MARJO NUOTTAMO, FM, väitöskirjatutkija

Folkhälsanin tutkimuskeskus
Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM)
HiLIFE, Helsingin yliopisto

MARI KAUNISTO, FT, dosentti, vanhempi tutkija

PAAVO HÄPPÖLÄ, DI, väitöskirjatutkija

Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM)
HiLIFE, Helsingin yliopisto

VILLE ARTTO, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

MIKKO KALLELA, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

HYKS, neurologian klinikka, neurokeskus

VERNERI ANTILA, LK, väitellyt

Massachusetts General Hospital, The Broad Institute of MIT and Harvard

AARNO PALOTIE, LKT, professori, tutkimusjohtaja

Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM)
HiLIFE, Helsingin yliopisto
Massachusetts General Hospital, The Broad Institute of MIT and Harvard

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

Lopuksi

Migreenin riskivarianttien merkitys migreenin patofysiologiaan selviää vasta toiminnallisten tutkimusten avulla. Yhdistämällä geneettistä aineistoa kansallisten terveysrekistereiden tietoihin (esimerkiksi lääkemääräysrekisterit, sairaaloiden rekisteritiedot) saadaan tarkempaa tietoa migreenin komorbiditeeteista ja lääkevästeistä. Mahdollisuus ennustaa etukäteen migreenin kohta- ja estolääkkeiden hyvä tai huono lääkeväste olisi merkittävä hoidollinen parannus.

Genetiikalla saattaa hyvinkin olla osansa migreenin tehokkaamman, turvallisemman ja yksilöllisemmän hoidon saavuttamisessa. Yleiset riskivariantit ja riskipisteiden käyttö ovat nykyisin tärkeä tutkimustyökalu, mutta eivät vielä osa käytännön kliinistä työtä. Monitekijäisen ja heterogeenisen migreenin perusmekanismit hahmottuvat kuitenkin niin patofysiologian kuin lääkkeidenkin vaikutusmekanismien osalta. Migreenipotilaan tulevaisuus näyttää selvästi aiempaa paremmalta. ■

SIDONNAISUUDET

Maija Wessman: Ei sidonnaisuuksia

Mari Kaunisto: Apuraha (FinnGen-hanke, jota rahoittavat Business Finland, Abbvie, AstraZeneca, Biogen, Celgene / Bristol-Myers Squibb, Genentech, GSK, Janssen, Maze Therapeutics, Merck/MSD, Pfizer ja Sanofi)

Marjo Nuottamo: Ei sidonnaisuuksia

Paavo Häppölä: Ei sidonnaisuuksia

Ville Artto: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (TEVA, Novartis, Lilly, Allergan), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (TEVA, Merck, Sanofi), luottamustoimet (Migreeniyhdistyksen hallitus), muut sidonnaisuudet (Uudenmaan lääkäripalvelut)

Verner Anttila: Muut sidonnaisuudet (Legekustannus Oy, hallituksen jäsen)

Mikko Kallela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Allergan, GlaxoSmithKline, Leiras, Teva, MSD, Eli Lilly, AGA, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Genzyme, Janssen-Cilag, MSD, Meda, Menarini, Novartis, Orion, Pfizer, Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Allergan, Biogen, Genzyme, Novartis, TEVA), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus (Helsingin Päänsärkykeskus Oy), johtokunnan jäsen (Helsingin Päänsärkykeskus Oy))

Aarno Palotie: Apuraha (FinnGen-hanke, jota rahoittavat Business Finland, Abbvie, AstraZeneca, Biogen, Celgene / Bristol-Myers Squibb, Genentech, GSK, Janssen, Maze Therapeutics, Merck/MSD, Pfizer ja Sanofi), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Koulab Oy, Orion, MSD), luottamustoimet (sosiaali- ja terveysministeriö (biopankkilainsäädännön ohjausryhmä), Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (biopankin tieteellinen ohjausryhmä)), muut sidonnaisuudet (Member of Astra Zeneca Genomics Advisory Board 2018–, Member of the Pfizer Genetics Scientific Advisory Panel 2014–2016)

KIRJALLISUUTTA

- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin* 2019;37:631–49.
- Korolainen MA, Kurki S, Lassenius MI, ym. Burden of migraine in Finland: health care resource use, sick-leaves and comorbidities in occupational health care. *J Headache Pain* 2019;20:13.
- Anttila V, Wessman M, Kallela M, ym. Genetics of migraine. *Handb Clin Neurol* 2018;148:493–503.
- The international classification of headache disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
- The international classification of headache disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:379–90.
- Brennan KC, Pietrobon D. A systems neuroscience approach to migraine. *Neuron* 2018;97:1004–21.
- Pietrobon D, Brennan KC. Genetic mouse models of migraine. *J Headache Pain* 2019;20:79.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, ym. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687–92.
- Russo A, Silvestro M, Tedeschi G, ym. Physiopathology of migraine: what have we learned from functional imaging? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:95.
- de Boer I, van den Maagdenberg A, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Curr Opin Neurol* 2019;32:413–21.
- Zhao H, Eising E, de Vries B, ym. Gene-based pleiotropy across migraine with aura and migraine without aura patient groups. *Cephalalgia* 2016;36:648–57.
- Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, ym. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48:856–66.
- Meng W, Adams MJ, Hebert HL, ym. A genome-wide association study finds genetic associations with broadly-defined headache in UK biobank (N=223,773). *EBioMedicine* 2018;28:180–6.
- Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, ym. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015;14:65–80.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, ym. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543–52.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, ym. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump α 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33:192–6.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, ym. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371–7.
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457–70.
- Hiekkala ME, Vuola P, Artto V, ym. The contribution of CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A mutations in familial hemiplegic migraine: A clinical and genetic study in Finnish migraine families. *Cephalalgia* 2018;38:1849–63.
- Kaunisto MA, Harno H, Vanmolkot KR, ym. A novel missense ATP1A2 mutation in a Finnish family with familial hemiplegic migraine type 2. *Neurogenetics* 2004;5:141–6.
- Rasmussen AH, Olofsson I, Chalmer MA, ym. Higher burden of rare frameshift indels in genes related to synaptic transmission separate familial hemiplegic migraine from common types of migraine. *J Med Genet* 2020;57:610–6.
- Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, ym. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet* 2008;17:3318–31.
- de Vries B, Anttila V, Freilinger T, ym. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia* 2016;36:604–14.
- Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, ym. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010;16:1157–60.
- Anttila V, Nyholt DR, Kallela M, ym. Consistently replicating locus linked to migraine on 10q22-q23. *Am J Hum Genet* 2008;82:1051–63.
- Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, ym. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002;70:652–62.
- Anttila V, Stefansson H, Kallela M, ym. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010;42:869–73.
- Chasman DI, Schürks M, Anttila V, ym. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43:695–8.
- Freilinger T, Anttila V, de Vries B, ym. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 2012;44:777–82.
- Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, ym. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013;45:912–7.
- Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, ym. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.20.21249647>.
- van den Maagdenberg A, Nyholt DR, Anttila V. Novel hypotheses emerging from GWAS in migraine? *J Headache Pain* 2019;20:5.
- Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, ym. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell* 2017;170:522–33.
- Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genetics*, julkaistu verkossa 21.3.2013. DOI:10.1371/journal.pgen.1003348.
- Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, ym. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015;84:2132–45.
- Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, ym. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. *Neurol Genet*, julkaistu verkossa 2.7.2015. DOI:10.1212/NXG.0000000000000010.
- Yang Y, Zhao H, Boomsma DI, ym. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1202–16.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, ym. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, julkaistu verkossa 22.7.2018. DOI:10.1126/science.aap8757.
- Kogelman LJA, Esserlind A-L, Francke Christensen A, ym. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. *Neurol Genet*, julkaistu verkossa 24.10.2019. DOI:10.1212/NXG.0000000000000364.
- Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, ym. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1,589 families. *Neuron*, julkaistu verkossa 3.5.2018. DOI:10.1016/j.neuron.2018.04.014.