Vier genen voorspellen oorzaak migraine zonder aura

In een grote genoomwijde associatiestudie (GWAS) heeft het International Headache Genetics Consortium vier nieuwe genen gevonden die een rol spelen bij de meest voorkomende vorm van migraine, migraine zonder aura. Het onderzoek is gepubliceerd in *Nature Genetics.*

De gevonden genen geven meer duidelijkheid over de moleculaire mechanismen achter de ziekte en dit opent deuren voor onderzoek naar de precieze ontstaanswijze, aldus medisch bioloog Boukje de Vries, postdoc in het Leidse migraineteam van Michel Ferrari (Neurologie) en Arn van den Maagdenberg (Humane Genetica). Van de omvang van het risico op ziekte verklaren de afzonderlijke genen maar een paar procent, zegt De Vries. "Bij gewone migraine spelen genetische factoren en omgevingsfactoren een rol. Die bepalen de ziekte voor ongeveer 50 procent. Maar er zijn waarschijnlijk heel veel verschillende genetische factoren die bijdragen."
In het eerste onderzoek zijn de genomen van meer dan 2000 Duitse en Nederlandse patiënten zonder aura in de genoomwijde associatiestudie vergeleken met DNA van 4000 controles zonder migraine. Genvarianten die in andere frequentie voorkwamen zijn onderzocht bij 2500 patiënten en controles zonder migraine. Uit het onderzoek kwamen de genen MEF2D, TGFBR2, PHACTR1 en ASTN2 op de chromosomen 1q, 3p,6p en 9q naar voren als locaties die in verband staan met de meest voorkomende vorm van migraine. Daarnaast zijn de genen TRPM8 en LRP1 ook teruggevonden in de meer specifieke groep migrainepatiënten zonder aura. MEF2D en ASTN2 wijzen naar een neuronale route voor het ontstaan van migraine, aldus De Vries. "De genvariant zorgt voor een dysregulatie in de signaaloverdracht." Deze kennis past bij eerdere studies naar een monogene vorm van migraine. "Daar is sprake van een verhoogde glutamaatafgifte, de belangrijkste excitatoire neurotransmitter van het brein. De aangetroffen genvariant zal een veel subtielere verandering teweegbrengen dan in de monogene migraine het geval is.
De andere twee genen, TGFBR2 en PHACTR1, wijzen meer naar een vasculaire rol bij migraine. De Vries: "Van een familie met een mutatie in TGFBR2 is bekend dat naast aortadissectie ook migraine voorkomt. En het PHACTR1 gen heeft effect op de endotheelcelfunctie. Van dit gen is een sterke associatie met het myocardinfarct gevonden. Dat wijst ook op een vasculaire rol." ■