
4

Génétique de la migraine : implication des canaux calciques

F. COURAUD, É. TOURNIER-LASSERVE

Introduction

Le caractère familial de la migraine est connu de longue date et faisait même partie des anciens critères de classification de l'Ad Hoc Committee en 1955. Toutefois, la fréquence des formes familiales, le rôle respectif des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le(s) mode(s) de transmission de cette affection restent très mal définis. Neuf études de familles ont été conduites entre 1954 et 1995. Tous les modes de transmission ont été évoqués, qu'il s'agisse d'un mode autosomique dominant, récessif, lié au sexe ou mitochondrial. Les résultats contradictoires de ces études sont liés en grande partie à des biais méthodologiques : biaisage dans les modes de recrutement des patients, absence de différenciation entre migraine avec aura et migraine sans aura, recueil de l'information par le biais d'un questionnaire, recueil de l'information concernant les apparentés par le biais du proposant, etc. Deux études récentes conduites par le groupe de Russell ont évité ce type de biais (Russell et Olesen 1993 ; Russell *et al.* 1995). A partir d'un échantillon de patients migraineux, avec et sans aura, sélectionnés à partir de la population générale, les auteurs ont réalisé une analyse de ségrégation visant à déterminer le ou les modes de transmission de ces formes de migraine. Les résultats obtenus sont compatibles avec un mode de transmission polygénique. Ces résultats nécessitent toutefois une confirmation par d'autres équipes.

Il existe cependant une forme de migraine, la migraine hémiplegique familiale (MHF), dont le mode de transmission est clairement établi comme mendélien, autosomique dominant, dans la plupart des familles atteintes. La migraine hémiplegique est définie selon les critères de l'International Headache Society comme une forme de migraine dans laquelle l'aura comporte un certain degré de déficit moteur. On parle de migraine hémiplegique familiale lorsqu'un apparenté du premier degré présente les mêmes troubles cliniques. Le mode de transmission observé dans la migraine hémiplegique familiale est, dans la plupart des familles, compatible avec un mode autosomique dominant, sans toutefois que ce critère fasse partie des critères de définition de

l'IHS. On ne peut exclure dans certaines familles un mode de transmission de type mitochondrial. Cette affection débute entre 5 et 30 ans, en général dans l'enfance, et affecte autant les filles que les garçons (Bradshaw et Parsons 1965). La fréquence des crises varie beaucoup d'un patient à l'autre et au cours de la vie chez un même patient. La symptomatologie peut varier d'une crise à l'autre : les crises sont caractérisées par la présence d'un déficit moteur isolé ou associé à d'autres symptômes de l'aura, hémianopsie, paresthésies et/ou dysphasie, etc. Ces symptômes durent en général de 30 à 60 minutes et sont suivis d'une céphalée de type migraineux, qui dure en général plusieurs heures. Le déficit moteur est toujours réversible en totalité. Parfois, certaines crises plus sévères peuvent s'accompagner de fièvre, d'une confusion, voire d'un coma.

Dans certaines familles atteintes de MHF, les patients souffrant de migraine hémiplégique peuvent présenter d'autres troubles : dans 20 % des familles, les sujets atteints présentent une ataxie permanente de type cérébelleux. D'autres troubles, rétinite pigmentaire, épilepsie,... ont également été rapportés dans des familles de MHF.

Le caractère mendélien (monogénique) de la MHF a permis, grâce à l'utilisation des méthodes de la génétique inverse, de localiser puis d'identifier un premier gène responsable de cette affection (Joutel *et al.* 1993 ; Ophoff *et al.* 1996). L'identification de ce gène est une étape très importante pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette affection en donnant une piste pour l'exploration de ces derniers. La MHF est une affection hétérogène sur le plan génétique. Un nouveau gène localisé sur le chromosome 1 vient d'être impliqué et des nouveaux gènes responsables de cette affection vont très probablement être identifiés dans un avenir proche. Une des grandes questions non encore résolues est celle de l'implication potentielle de ces gènes dans les autres formes de migraine sans et avec aura non hémiplégique. L'intérêt de l'identification de tous ces gènes réside essentiellement dans la compréhension des mécanismes de la migraine, mais elle pourrait également éclairer d'un jour nouveau les mécanismes d'autres affections neurologiques paroxystiques comme nous le verrons plus loin, posant ainsi la question fascinante des relations nosologiques de ces affections considérées, à priori, comme des affections distinctes.

Localisation et identification d'un premier gène responsable de la migraine hémiplégique familiale sur le chromosome 19

132 Un premier gène (FHM1) responsable de la migraine hémiplégique familiale avait été localisé en 1993, grâce à une analyse de liaison génétique conduite

sur 2 grandes familles françaises (Joutel *et al.* 1993). L'une de ces familles présentait une forme pure de migraine hémiplégique sans symptôme ou signe associé ; la seconde était atteinte d'une forme de migraine hémiplégique associée à une ataxie permanente. L'analyse de liaison génétique montrait que, dans ces deux familles, le gène était situé dans un intervalle génétique d'environ 30 centimorgans situé sur le bras court du chromosome 19. Le caractère paroxystique de la migraine, la présence d'une ataxie dans environ 20 % des familles atteintes de migraine hémiplégique, avait conduit notre groupe à proposer que ce gène puisse être impliqué dans la physiopathologie d'une autre affection paroxystique neurologique autosomique dominante, l'ataxie paroxystique sensible à l'acétazolamide (Diamox[®]). Une analyse de liaison génétique conduite dans une grande famille française d'ataxie paroxystique sensible au Diamox a montré que le gène muté se trouvait dans la même région que le gène responsable de la migraine hémiplégique familiale, sur le chromosome 19. Cette localisation du gène FHM1 et du gène de l'ataxie paroxystique sur le chromosome 19 a été confirmée par plusieurs équipes.

En 1996, le groupe de Frants en Hollande a identifié le gène FHM1 par une stratégie de clonage positionnel (Ophoff *et al.* 1996). Ce gène code la chaîne $\alpha 1$ d'un canal calcique de type P/Q CACNL1A4. L'analyse, par ce groupe, de 6 familles de migraine hémiplégique a montré, dans 5 d'entre elles, des mutations faux-sens aboutissant au remplacement d'un acide aminé par un autre dans ce canal calcique. L'allélisme de la migraine hémiplégique familiale et de l'ataxie paroxystique a été confirmé par la mise en évidence, par ce même groupe hollandais, dans deux familles d'ataxie paroxystique, de mutations avec introduction de codons stop aboutissant à une protéine tronquée.

De façon très intéressante, il existe, par ailleurs dans ce gène, un triplet de type CAG dans la partie 3' du gène, partie 3' qui serait codante dans certaines isoformes de cette protéine. Un autre groupe a montré récemment qu'une expansion de ce triplet pouvait être responsable d'une forme autosomique dominante d'ataxie permanente, SCA6 (Zhuchenko *et al.* 1997). Le rôle potentiel de l'expansion de ce triplet dans les familles de migraine hémiplégique associée à une ataxie permanente n'est pas encore connu. De façon presque concomitante, un groupe travaillant sur les mutants de souris, *tottering* et *leaner*, a montré que ces modèles animaux d'ataxie avec épilepsie étaient liés à des mutations dans l'homologue murin de CACNL1A4. Ce gène a une expression qui semble très spécifique du cerveau et du cervelet.

Un des objectifs essentiels est maintenant de comprendre les mécanismes conduisant des mutations de ce gène aux différents phénotypes observés et de déterminer si ce gène est impliqué dans les formes de migraine sans aura et de migraine avec aura non hémiplégique.

Hétérogénéité génétique de la migraine hémiplégique familiale

Les analyses de liaison génétique conduites sur des familles de migraine hémiplégique familiale ont montré une hétérogénéité génétique de cette affection, 60 % environ des familles étant liées au chromosome 19 (Joutel *et al.* 1994 ; Ophoff *et al.* 1994 ; Ducros *et al.* 1997). Parmi les familles liées au chromosome 19, on observe deux types de familles : d'une part, des familles de migraine hémiplégique pure, d'autre part, des familles où la migraine hémiplégique est associée à une ataxie. Toutes les familles dans lesquelles une ataxie a été observée sont, à ce jour, liées au chromosome 19. Un deuxième gène impliqué dans la migraine hémiplégique familiale a été localisé sur le bras long du chromosome 1 (Ducros *et al.* 1997). Ce gène, qui n'est pas encore identifié, serait responsable d'environ 20 % des formes de migraine hémiplégique. La pénétrance de la maladie dans les familles liées au chromosome 1 est plus faible que dans celles liées au chromosome 19.

Il existe donc au moins un troisième gène, non encore localisé ni identifié. Les travaux en cours devraient permettre, dans un avenir proche, de savoir si ces gènes non encore identifiés codent également des protéines de type canaux ioniques.

Identification des gènes impliqués dans la migraine avec et sans aura

Plusieurs études ont été conduites visant à déterminer si le gène localisé sur le chromosome 19 était impliqué ou non dans la migraine avec aura. Les résultats de ces études sont contradictoires (Hovatta *et al.* 1994 ; May *et al.* 1995). Il est, en fait, très difficile d'interpréter leurs résultats dans la mesure où les méthodes d'analyse de liaison paramétriques qui ont été utilisées ne sont pas applicables dans ces formes non mendéliennes de migraine.

L'implication d'autres gènes candidats par leurs fonctions a été testée dans la migraine avec aura tels que les gènes des récepteurs à la sérotonine, etc. Un des problèmes majeurs de l'interprétation de ces données est que l'utilisation des méthodes d'analyse de liaison génétique pour tester ces gènes est très discutable en l'absence de données solides sur les modes de transmission de la ou des migraines. Toutefois, une association entre un polymorphisme du gène codant le récepteur D2 de la dopamine et la survenue de la migraine avec aura ou sans aura a été rapportée récemment par deux équipes.

Mutations des canaux calciques et migraine : hypothèses sur les mécanismes

L'implication du gène de la sous-unité $\alpha 1$ d'un canal calcium potentiel-dépendant dans la MHF pose la question des mécanismes conduisant des mutations de ce gène au phénotype. C'est cette question que nous allons aborder dans ce paragraphe, en rappelant succinctement les propriétés structurales et fonctionnelles des canaux calcium de type P/Q et en analysant les relations possibles avec ce qui est aujourd'hui connu des mécanismes impliqués dans le développement des syndromes migraineux.

Structure des canaux calcium

Les canaux calcium potentiel-dépendants se subdivisent sur le plan physiologique en deux groupes, les canaux qui sont activés par de faibles dépolarisations, « canaux à bas seuil », et les canaux activés par de fortes dépolarisations ou « canaux à haut seuil ». Ces derniers ont été classés en différents sous-types en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et biophysiques (voir, pour revue, De Waard *et al.* 1996 ; Dunlap *et al.* 1995). Les canaux L sont sensibles aux dihydropyridines. Ils sont largement distribués dans le cerveau, les muscles et le système endocrinien. Il existe également des canaux calcium à haut seuil, insensibles aux dihydropyridines et présents exclusivement dans le système nerveux et dans certains types de cellules endocrines. Ces canaux sont responsables des courants calciques, appelés courants N, P, Q et R, qui présentent des sensibilités différentes à des toxines isolées de différentes espèces de cônes et d'araignées.

Sur le plan structural, les canaux calcium contiennent tous une sous-unité principale $\alpha 1$ qui forme le pore et qui est constituée de 4 domaines homologues, chacun contenant 6 segments transmembranaires (Fig. 4-1). Ces sous-unités $\alpha 1$ sont codées par au moins 6 gènes différents ; des études d'expression ont indiqué que trois de ces gènes ($\alpha 1S$, $\alpha 1C$ et $\alpha 1D$) codent des canaux L sensibles aux dihydropyridines alors que les trois autres codent les canaux insensibles aux dihydropyridine, le canal N ($\alpha 1B$), le canal P/Q ($\alpha 1A$) et probablement le canal R ($\alpha 1E$). Les sous-unités α sont associées à d'autres sous-unités β , $\alpha 2/\delta$, qui modulent la mise en place et le fonctionnement des sous-unités α . Quatre isoformes de sous-unités β ont été décrites et il semble que l'isoforme $\alpha 1A$ soit préférentiellement associée à la sous-unité β_4 (Ludwig *et al.* 1997).

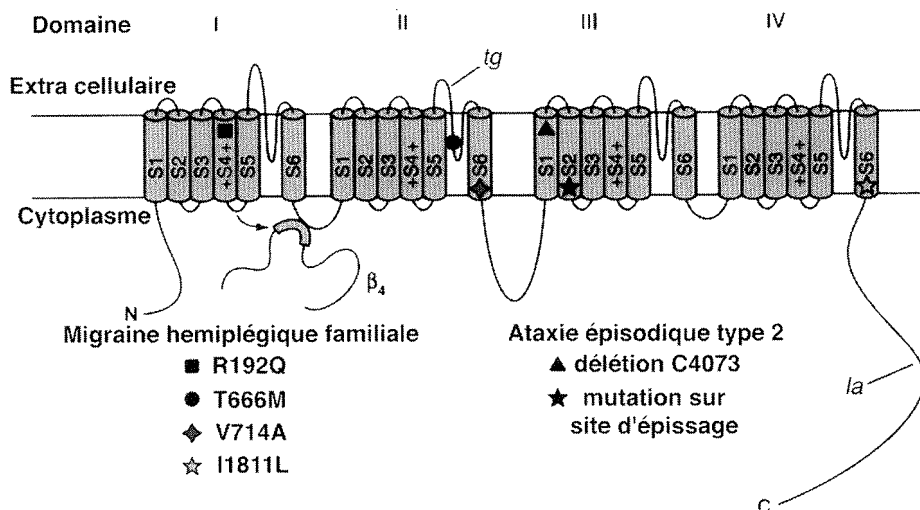


Fig. 4-1 Localisation des mutations sur la sous-unité $\alpha 1A$ chez l'homme et chez la souris. *tg* : mutation *tottering* ; *la* : mutation *leaner*.

Propriétés et distribution des canaux calcium de type P/Q

Lorsqu'elle est exprimée dans l'ovocyte de xénope ou dans une lignée cellulaire de mammifère, la sous-unité $\alpha 1A$ produit un courant calcique qui a les propriétés des courants de type Q, alors que dans d'autres conditions, elle peut générer des courants de type P. Ces deux courants diffèrent par leurs propriétés pharmacologiques et par leur cinétique d'inactivation, les courants Q s'inactivant plus vite que les courants P. Ces différences pourraient s'expliquer par l'existence de variants d'épissage (Snutch *et al.* 1991).

Grâce à des anticorps anti-peptides, le groupe de Catterall (Westenbroek *et al.* 1995) a montré que les canaux calcium contenant la sous-unité $\alpha 1A$ sont plutôt concentrés au niveau des terminaisons nerveuses mais également présents au niveau des somas et des dendrites. Ils sont particulièrement abondants dans le cervelet et présents, en quantité moins importante, dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, les neurones pyramidaux de la couche V du cortex dorsal et d'autres neurones du cerveau antérieur et du cervelet.

Mutations de la sous-unité $\alpha 1A$ chez l'homme

Le travail de Ophoff *et coll.* (1996) démontre que des mutations de la sous-unité $\alpha 1A$ sont liées à deux maladies rares, la migraine hémiplegique familiale (MHF) et l'ataxie épisodique de type 2 (AE2). La MHF est une

maladie autosomique dominante qui associe une migraine avec aura à un certain degré d'hémiplégie sporadique. L'ataxie épisodique est également une atteinte autosomique dominante, dans laquelle on observe des symptômes de type migraineux et de longues périodes d'ataxie induites par le stress. Dans les deux cas, certains malades présentent également une atrophie cérébelleuse. Ophoff et coll. ont cloné un gène qui est lié à ces deux maladies sur le chromosome 19 (Joutel *et al.* 1993) chez l'homme et ils ont montré qu'il codait la sous-unité $\alpha 1A$. Ils ont détecté 4 mutations faux-sens chez 4 malades atteints de MHF, mutations disséminées le long de la protéine (Fig. 4-1). Chez deux malades atteints d'ataxie, ils ont mis en évidence deux mutations à l'intérieur du troisième domaine, dont on peut prédire qu'elles induisent la synthèse d'une protéine tronquée.

Très récemment, un troisième type de mutation touchant la sous-unité $\alpha 1A$, également liée à une forme sévère d'ataxie cérébelleuse, a été décrite par Zhuchenko et coll. (1997) : chez certains patients, il a été observé une expansion anormale de triplets CAG (21-27 au lieu de 4-16 dans la population normale) dans la région C-terminale de $\alpha 1A$.

Mutations de la sous-unité $\alpha 1A$ chez la souris

Dans un article récent, Fletcher et coll. (1996) ont étudié une souris mutante, la souris *tottering* (souris tg), qui présente des crises épileptiques de type absence. Une seconde lignée mutante dont la mutation est localisée au même locus, la souris *leaner* (souris la), a également été analysée : ce phénotype associe des crises épileptiformes, une ataxie sévère et une dégénérescence cérébelleuse. Le gène responsable de ces deux phénotypes est le gène de la sous-unité $\alpha 1A$. Dans le cas du phénotype *tottering*, une mutation faux-sens a été détectée dans une position très proche de celle décrite chez l'un des malades MHF (Fig. 4-1) ; dans le cas du phénotype *leaner*, la mutation porte sur un site d'épissage aboutissant probablement à des protéines tronquées au niveau de la région C-terminale. Enfin, chez la souris *lethargic*, qui présente également une ataxie associée à des crises épileptiques de type absence, Burgess et coll. (1997) ont démontré une insertion de 4 nucléotides aboutissant à des formes tronquées de la sous-unité β_4 , c'est-à-dire la sous-unité β préférentiellement associée à la sous-unité $\alpha 1A$ et particulièrement abondante dans le cerveau.

Effets des mutations sur le fonctionnement du canal calcium de type P/Q et relation avec le syndrome migraineux

Les mutations faux-sens décrites chez les malades MHF et chez la souris *tottering* touchent des régions impliquées, soit dans la sélectivité ionique du

canal (segment S_5 , S_6), soit dans la sensibilité au potentiel (segment S_4). Elles doivent donc très probablement modifier le fonctionnement normal du canal de type P/Q, bien qu'aucune information directe ne soit encore disponible.

Les mutations observées chez les malades AE2 et chez la souris *leaner* aboutissent à la synthèse de protéines tronquées qui, probablement, ne sont pas mises en place normalement dans les membranes neuronales ou qui, si elles arrivent à la membrane, ne peuvent former des canaux fonctionnels.

Il est donc clair que des dysfonctionnements ou des défauts de mise en place des canaux calcium de type P/Q sont responsables, aussi bien chez l'homme que chez la souris, de tableaux cliniques variés, ataxies, syndromes épileptiques, dégénérescence cérébelleuse, et, dans un certain nombre de cas, de migraines. Il est de ce fait difficile de préciser la relation entre dysfonctionnement des canaux de type P/Q et syndrome migraineux. L'une des fonctions principales de ces canaux dans le système nerveux central chez l'adulte est le contrôle de la libération des neuromédiateurs dans de très nombreuses synapses, sans que semble exister une spécificité particulière. Parmi les neuromédiateurs, il a été montré que les canaux P contrôlent la libération de sérotonine dans des lignées de cancer du poumon à petites cellules (Codignola *et al.* 1993). Bien qu'il s'agisse d'un système cellulaire assez différent des terminaisons nerveuses, rien ne permet d'exclure que la libération de sérotonine dans le système nerveux soit totalement, ou partiellement, sous le contrôle de canaux calcium de type P/Q. Cela pourrait être le cas des terminaisons nerveuses contrôlant le système vasculaire des méninges.

On peut également penser qu'une perturbation du fonctionnement des canaux P/Q peut provoquer des altérations dans le développement normal du système nerveux central. Il a en effet été démontré que certains canaux calcium potentiel-dépendants participent à la synaptogenèse (voir, pour revue, Haydon et Drapeau 1995) et à la migration neuronale. Les conséquences de ces altérations développementales pourraient être ensuite, chez l'adulte, impliquées dans les mécanismes physiopathologiques des migraines.

En conclusion, la mise en évidence de mutations touchant la sous-unité principale d'un type de canal calcium dans une forme familiale rare de migraine pose le problème de l'implication de ces canaux dans la physiopathologie des migraines. Du fait que ces canaux sont largement exprimés dans le système nerveux central et qu'ils participent au contrôle de la libération de nombreux neuromédiateurs sans spécificité particulière, il est difficile de proposer, au stade actuel, une hypothèse précise permettant d'expliquer leur implication dans la genèse des syndromes migraineux de la MHF et, encore moins, d'affirmer que ces canaux participent directement ou indirectement à la physiopathologie de la migraine en général. Cependant, l'identification du premier gène impliqué dans un syndrome migraineux ouvre incontestablement une nouvelle voie de recherche et introduit un nouveau partenaire dans le vaste champ de l'analyse des mécanismes physiopathologiques des migraines.

Conclusion

L'identification d'un premier gène responsable de la migraine hémiplegique familiale représente une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de cette affection. Il reste toutefois beaucoup de chemin à parcourir. L'une des premières étapes vise à comprendre comment les mutations de ce gène sont responsables des manifestations observées dans la migraine hémiplegique familiale. De multiples approches, en particulier l'étude de la topographie d'expression de ce gène, l'analyse des conséquences de ces mutations sur le fonctionnement du canal par des études électrophysiologiques, la mise au point de modèles animaux, etc, seront nécessaires pour comprendre comment les mutations de CACNL1A4 conduisent au phénotype MHF.

CACNL1A4 n'est responsable que de 60 % environ des migraines hémiplegiques familiales et il existe au moins deux autres gènes à identifier. Il serait important de savoir si ces gènes codent également des canaux ioniques. Par ailleurs, le rôle de ces différents gènes dans les formes de migraine avec et sans aura reste encore totalement non exploré.

Sur le plan pratique de la prise en charge thérapeutique des patients, ces nouvelles données n'ont pas encore d'applications diagnostiques ou thérapeutiques : en effet, le typage moléculaire des patients atteints de MHF n'a pas réellement d'utilité pratique dans l'immense majorité des cas pour les patients et les applications thérapeutiques nécessitent, au préalable, une exploration des mécanismes conduisant des mutations au phénotype.

RÉFÉRENCES

- BRADSHAW P, PARSONS M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Quart J Med* 1965 **34** : 65-85
- BURGESS DL, JONES JM, MEISLER MH, NOEBELS JL. Mutation of the Ca²⁺ channel β subunit gene Cchb4 is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell* 1997 **88** : 385-392
- CODIGNOLA A, TARRONI P, CLEMENTI F, POLLO A, LOVALLO M, CARBONE E, SHER E. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993 **268** : 26240-26247
- DE WAARD M, GURNETT CA, CAMPBELL KP. Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In T Narahashi (Ed.) : *Ion Channels (Vol. 4)*. Plenum Press, New-York, 1996
- DUCROS A, JOUTEL A, VAHEDI K, CECILLION M, FERREIRA A, BERNARD E, VERIER A, ECHENNE B, LOPEZ DE MUNAIN A, BOUSSER MG, TOURNIER-LASSERVE E. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997 **42** : 885-890
- DUNLAP K, LUEBKE JI, TURNER TJ. Exocytotic Ca²⁺ channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* 1995 **18** : 89-98

FLETCHER CF, LUTZ CM, O'SULLIVAN TN, SHAUGHNESSY JD, HAWKES R, FRANKEL WN, COPELAND NG, JENKINS NA. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell* 1996 **87** : 607-617

HAYDON PG, DRAPEAU P. From contact to connection : early events during synaptogenesis. *Trends Neurosci* 1995 **18** : 196-201

HOVATTA I, KALLELA M, FARKKILA M, PELTONEN L. Familial migraine : exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994 **23** : 707-709

JOUTEL A, BOUSSER MG, BIOUSSE V, LABAUGE P, CHABRIAT H, NIBBIO A, MACIAZEK J, MEYER B, BACH MA, WEISSENBACH J, LATHROP GM, TOURNIER-LASSERVE E. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993 **5** : 40-45

JOUTEL A, DUCROS A, VAHEDI K, LABAUGE P, DELRIEU O, PINSARD N, MANCINI J, PONSOT G, GOUTTIERE F, GASTAUT JL, MACIAZEK J, WEISSENBACH J, BOUSSER MG, TOURNIER-LASSERVE E. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 1166-1172

LUDWIG A, FLOCKERZI V, HOFMANN F. Regional expression and cellular localization of the α_1 and β subunit of high voltage-activated calcium channels in rat brain. *J Neurosci* 1997 **17** : 1339-1349

MAY A, OPHOFF RA, TERWINDT GM, URBAN C, VAN EIJK R, HAAN J, DIENER HC, LINDHOUT D, FRANTS RR, SANDKUIJL LA, FERRARI MD. Familial hemiplegic migraine on locus 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum Genet* 1995 **96** : 604-608

OPHOFF RA, VAN EIJK R, SANDKUIJL LA, TERWINDT GM, GRUBBEN CP, HAAN J, LINDHOUT D, FERRARI MD, FRANTS RR. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994 **22** : 21-26

OPHOFF RA, TERWINDT GM, VERGOUWE MN, VAN EIJK R, OEFNER PJ, HOFFMAN SMG, LAMERDIN JE, MOHRENWEISER HW, BULMAN DE, FERRARI M, HAAN J, LINDHOUT D, VAN OMMEN GJB, HOFKER MH, FERRARI MD, FRANTS RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 **87** : 543-552

RUSSELL MB, OLESEN J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993 **13** : 1369-1373

RUSSELL MB, ISELIUS L, OLESEN J. Investigation of inheritance of migraine by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995 **96** : 726-730

SNUTCH T, TOMLINSON WJ, LEONARD JP, GILBERT MM. Distinct calcium channels are generated by alternative splicing and are differentially expressed in the mammalian CNS. *Neuron* 1991 **7** : 45-57

WESTENBROEK RE, SAKURAI T, ELLIOTT EM, HELL JW, STARR TVB, SNUTCH TP, CATTERALL WA. Immunochemical identification and subcellular distribution of the $\alpha 1A$ subunits of brain calcium channels. *J Neurosci* 1995 **15** : 6403-6418

ZHUCHENKO O, BAILEY J, BONNEN P, ASHISAWA T, STOCKTON DW, AMOS C, DOBYNS WB, SUBRAMONY SH, ZOGHBI HY, LEE CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nature Genet* 1997 **15** : 62-69