

SRY GENİNİN PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ POTANSİYEL ROLÜNÜN İN SİLİKO ANALİZİ

IN SILICO ANALYSIS OF THE POTENTIAL ROLE OF SRY GENE IN PARKINSON'S DISEASE

Muhammet AY¹

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Rafet Kayış Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Antalya, TÜRKİYE

Cite this article as: Ay M. SRY Geninin Parkinson Hastalığındaki Potansiyel Rolünün İn Siliko Analizi. Med J SDU 2023; 30(1): 19-24.

Öz

Amaç

Parkinson hastalığı (PH) en sık görülen hareket hastalığıdır ve substansiya nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybindan kaynaklanmaktadır. PH'nin ilk motor semptomları ortaya çıkmaya başladığında dopaminerjik nöronların %60'ından fazlası zaten ölmüştür. PH'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, PH'nin genetik ve çevresel faktörler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Önceki çalışmalar erkeklerin PH'ye yakalanma olasılığının kadınlara göre en az 1,5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, bir Y kromozomu geni olan SRY'nin PH'nin patogenezinde bir rol oynayıp oynamadığını in siliko yöntemlerle araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem

Farklı insan dokularındaki SRY mRNA ekspresyonu İnsan Protein Atlas (HPA)'yı kullanarak analiz edilmiştir. SRY ve PH ile ilişkili genler arasındaki etkileşimler STRING ve GeneMANIA veri tabanlarını kullanarak incelenmiştir. JASPAR veri tabanı, PH ile ilişkili bazı genlerin promotör bölgelerindeki muhtemel SRY bağlanma noktalarını belirlemek için kullanılmıştır. Son olarak, SRY ile etkileşim halindeki anahtar genleri belirlemek için BioGRID ve GeneMANIA veri tabanları kullanılmıştır.

Bulgular

İn siliko analizler PH ile ilişkili bazı genlerin promotör bölgelerinde SRY bağlanma noktası olduğunu ve SRY'nin androjen reseptör (AR) sinyalini düzenleyebileceğini ortaya çıkarmıştır.

Sonuç

Bu bulgular SRY'nin PH'nin patogenezinde rol oynayabileceğini ve bundan dolayı da PH'ye karşı yeni terapötik stratejiler geliştirmek için moleküler bir hedef vazifesi görebileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekspresyon, İn siliko, Parkinson hastalığı, Promotör, SRY

Abstract

Objective

Parkinson's disease (PD) is the most common movement disorder and is caused by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The first motor symptoms of PD begin to appear when more than 60% of dopaminergic neurons are already lost. Although the etiology of PD is not fully understood, PD is believed to result from the complex interactions between genetic and environmental factors. Previous studies demonstrated that men are at least 1.5 times more likely to develop PD than women. The current

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.A. / muhammet.ay@alanya.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 25.08.2022- **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.11.2022

ORCID IDs of the authors: M.A: 0000-0003-1179-593X

study aimed to investigate whether SRY, a chromosome gene, plays a role in the pathogenesis of PD using in silico methods.

Material and Method

The mRNA expression of SRY in different human tissues was analyzed using the Human Protein Atlas (HPA). The interactions between SRY and PD-related genes were analyzed using the STRING and GeneMANIA databases. The JASPAR database was used to determine the putative binding sites of SRY in the promoter regions of some PD-related genes. Finally, the BioGRID and GeneMANIA databases were used to identify the key genes that interact with SRY.

Results

In silico analyses revealed that there are SRY binding sites in the promoter regions of some PD-associated genes and that SRY can regulate androgen receptor (AR) signaling.

Conclusion

These findings suggest that SRY may play a role in the pathogenesis of PD and may thus serve as a molecular target for developing new therapeutic strategies against PD.

Keywords: In silico, Expression, Parkinson's disease, Promoter, SRY

Giriş

Parkinson hastalığı (PH) Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır ve dünya genelinde 10 milyonu aşkın insanı etkilemektedir (1). PH'nin görülme sıklığı 60 yaş üzeri popülasyonda yaklaşık %1'dir, fakat ortalama yaşam süresinin artmasından dolayı hastalığın görülme sıklığının da ciddi oranda artması öngörülmektedir (2). Epidemiyolojik çalışmalar PH'nin erkeklerde kadınlara göre en az 1,5 kat daha fazla görüldüğünü göstermektedir (3). PH'de titreme, bradikinezi, rijidite, denge ve duruş bozuklukları gibi motor semptomların yanında, uyku bozuklukları, kabızlık, koku duyusunun kaybı, depresyon ve konuşma bozuklukları gibi motor-olmayan semptomlar da sıklıkla gözlenmektedir (4, 5). Beynin substansiya nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı ve striatumdaki dopamin miktarının ciddi miktarda azalması PH'nin başlıca patolojik özellikleridir (6). Hastağın etiyolojisi hala belirsizliğini korusa da, genetik ve çevresel faktörler birlikte veya ayrı ayrı oksidatif stress, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon gibi moleküler mekanizmaları uyararak dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna katkıda bulunmaktadırlar (7).

PH'nin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmesinin nedenleri hala tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel nedenler arasında, östrojenin nöronları koruyucu etkisi, erkeklerin PH'ye neden olan çevresel faktörlere daha fazla maruz kalması ve cinsiyet kromozomlarına bağlı genetik farklılıklar yer almaktadır (8). Erkeklerin hastalığa karşı daha hassas olmasından Y kromozomunda bulunan bazı genler sorumlu olabilir. Y kromozomu üzerinde bulunan SRY (cinsiyet belirleyici bölge Y proteini), transkripsiyon faktörü

olarak görev yapan bir genidir (9). SRY'nin dopaminerjik nöronlarda eksprese olduğu (10) ve bu genin ekspresyonunu inhibe etmenin PH'nin deneysel bir modelinde koruyucu etkiler sağladığı daha önce gösterilmiştir (11). Mevcut bilgiler ışığında, bu çalışma SRY'nin PH'de gözlenen cinsiyet farklılığındaki olası rolünü in silico yöntemlerle analiz etmeyi amaçlamıştır. SRY ve PH ile ilişkili genler arasındaki etkileşimlerin analizinden elde edilen sonuçlar, SRY'nin PH ile ilişkili bazı genlerin promotör bölgelerinde muhtemel bağlanma noktaları olduğunu ve SRY'nin bu genlerin ekspresyonunu düzenlemede rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Gereç ve Yöntem

Doku Spesifik SRY Gen Ekspresyonu Analizi

Normal insan dokularındaki SRY RNA ekspresyonu profili Human Protein Atlas veri tabanını kullanarak Consensus veri setinden elde edilmiştir (<https://www.proteinatlas.org/>) (12).

SRY ile Diğer Genler Arasındaki Etkileşim Ağlarının Analizi

SRY ve PH ile ilişkilendirilmiş olan genler arasındaki etkileşimler STRING (<https://string-db.org/>) ve GeneMANIA (<https://genemania.org/>) veri tabanlarını kullanarak analiz edildi. STRING proteinler arasındaki fiziksel ve fonksiyonel etkileşimleri ortaya çıkarmada yaygın olarak kullanılan bir veri tabanıdır (13). GeneMANIA işlevsel olarak benzer genleri tespit edebilmek, genlerin fonksiyonlarını anlayabilmek ve genler arasındaki etkileşimleri göstermek amacıyla kullanılan bir veri tabanıdır (14). SRY geninin etkileşim halinde olduğu diğer genler ise GeneMANIA ve BioGRID (<https://thebiogrid.org/>) veri tabanlarını kul-

lanarak ortaya çıkarıldı. BioGRID proteinler, genler ve kimyasallar arasındaki etkileşimlerin depolandığı bir veri tabanıdır (15).

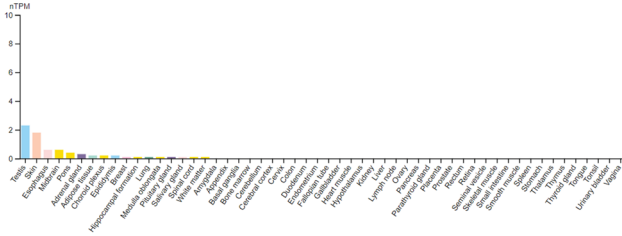
İn Siliko Promotör Analizi

PH ile doğrudan ilişkilendirilmiş olan genlerin bazı- larının promotör dizilerine Ökaryotik Promotör Veri Tabanı (<https://epd.epfl.ch//index.php>) üzerinden ula- şılmıştır (16). JASPAR CORE veri tabanı kullanıla- rak genlerin transkripsiyon başlangıç noktasına göre -1000 ve +100 baz çifti arasındaki promotör bölge- lerinde yer alan potansiyel SRY bağlanma noktaları ortaya çıkarılmıştır. SRY bağlanma noktaları belirle- nirken varsayılan p değeri 0.001 kullanılmıştır.

Bulgular

İnsan Dokularında SRY Geninin RNA Ekspresyonu Profili

SRY geninin PH'deki potansiyel rolünü anlayabilmek için, ilk olarak normal insan dokularındaki SRY RNA ekspresyonu profili Human Protein Atlas veri tabanını kullanarak analiz edilmiştir. Şekil 1'de görüldüğü gibi SRY ekspresyonu dokularda büyük farklılıklar göster- mektedir. Diğer dokularla kıyaslandığında, SRY eks- presyonu en yüksek olan dokular sırasıyla testis, deri, özofagus ve orta beyin olarak gözlenmiştir.



Şekil 1:

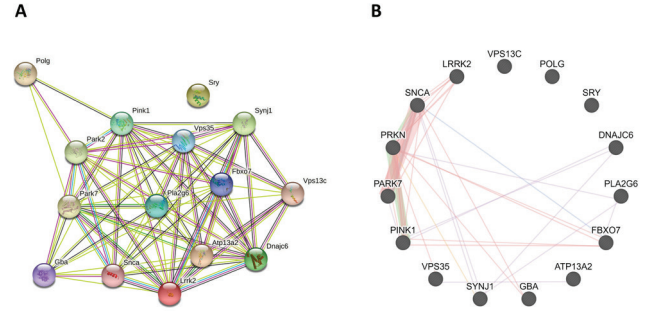
İnsan dokularında SRY ekspresyonu profili. SRY geninin insan dokularındaki RNA ekspresyonu profili

Consensus veri seti kullanılarak Human Protein Atlas veri tabanından elde edilmiştir (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000184895-SRY/tissue>). Dokulardaki SRY eks- presyonu seviyeleri nTPM (milyon başına normalize edilmiş protein kodlayan transkript) olarak gösterilmiştir.

SRY ve PH ile İlişkili Genler Arasındaki Etkileşimlerin İncelenmesi

SRY geninin farklı dokulardaki ekspresyonu ana- liz edildikten sonra, PH ile doğrudan ilişkilendirilmiş olan genlerle herhangi bir etkileşiminin olup olmadığı STRING ve GeneMANIA veri tabanlarını kullanarak incelenmiştir. Bu zamana kadar 20'den fazla gende meydana gelen mutasyonlar PH ile ilişkilendirilmesi-

ne rağmen, bu genlerden bazılarının PH ile ilişkisi ko- nusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır ve patojenik rolleri belirsizliğini korumaktadır (17). STRING ve Ge- neMANIA veri tabanlarında yapılan analizlere PH ile ilişkisi doğrulanmış olan genler dahil edilmiştir. Her iki veri tabanında da yapılan analizler sonucunda SRY ve PH ile ilişkili genler arasında şu ana kadar saptan- mış herhangi bir fiziksel veya fonksiyonel etkileşimin olmadığı ortaya çıkarılmıştır (Şekil 2A ve 2B).



Şekil 2:

SRY ve PH ile ilişkilendirilmiş genler arasındaki etkileşim ağları.

A, protein-protein etkileşim ağı STRING veri tabanını kul- lanılarak analiz edilmiştir. STRING analizi yapılırken çok- lu protein sekmesi seçildikten sonra input bölümüne SRY ve PH ile ilişkili 15 genin isimleri girilmiştir ve organizma olarak Mus musculus seçilmiştir. B, gen-gen etkileşim ağı GeneMANIA veri tabanını kullanarak analiz edilmiştir. Ge- neMANIA analizinde input bölümüne SRY ve PH ile ilişkili 15 genin isimleri girilmiştir ve ayarlar kısmındaki maksimum oluşacak genler bölümüne sıfır girilmiştir.

PH ile İlişkili Genlerin Promotör Bölgelerindeki Potansiyel SRY Bağlanma Noktalarının Analizi

SRY hem aktivatör hem de represör olarak davra- nabilen bir transkripsiyon faktörüdür. Her ne kadar STRING ve GeneMANIA analizleri sonucunda SRY ve PH ile ilişkili genler arasında şu ana kadar saptan- mış bir ilişki bulunamamış olsa da, burada SRY geninin PH ile ilişkili genlerin ekspresyonunda bir düzenleyici rolünün olup olmadığı araştırılmak isten- miştir. Bunun için, PH ile ilişkisi doğrulanmış genle- rin promotör bölgelerinde SRY bağlanma noktasının olup olmadığı incelenmiştir. Genlerin promotör dizi- leri Ökaryotik Promotör Veri Tabanı'ndan indirilmiş ve JASPAR CORE veri tabanını kullanarak genlerin promotör bölgelerindeki muhtemel SRY bağlanma noktaları araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, SNCA (alfa-sinüklein), VPS35 (vakuolar protein sıra- lama ortologu 35) ve SYNJ1 (sinaptojanin 1) genleri- nin promotör bölgelerinde SRY bağlanma noktasının olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Diğer taraftan PARK2 (parkin), PARK7 (DJ-1), LRRK2 (lösin bakımından

da olmasa bile stress koşulları altında değişebilecek olan SRY ekspresyonu PH'nin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Parkinson hastalarının %90 civarı sporadik olup, sadece %5-10'luk kısmı tek bir gen mutasyonundan kaynaklanan monogenik formdadır. Bazılarının PH'ye neden olup olmadığı kesin olmamakla birlikte 20'den fazla gen mutasyonu PH ile ilişkilendirilmiştir. SRY'nin PH'ye neden olan genlerle bir ilişkisinin olup olmadığı STRING ve GeneMANIA veri tabanlarını kullanarak analiz edildiğinde herhangi bir etkileşim saptanmamıştır (Şekil 2A ve 2B). Bu veri tabanları deneysel sonuçları ve literatür bilgilerini tarayarak genler arasındaki şu ana kadar saptanmış olan fiziksel ve fonksiyonel etkileşimleri ortaya çıkarmada kullanılmaktadır. PH ile ilişkisi doğrulanmış olan genler ve SRY arasında şu ana kadar ortaya çıkarılmış bir ilişki olmadığı gözlemlenirken, SRY'nin PH ile ilişkili genlerin promotör bölgelerinde muhtemel bağlanma noktasının olup olmadığı incelenmiştir. PH'de otozomal dominant geçiş gösteren başlıca genler SNCA, LRRK2 ve VPS35'tir. Bu genlerin promotör bölgeleri incelendiğinde SNCA ve VPS35'te muhtemel SRY bağlanma noktası bulunmazken, LRRK2 geninin promotör bölgesinde 2 tane muhtemel SRY bağlanma noktası olduğu ortaya çıkarılmıştır (Şekil 3). LRRK2 gen mutasyonları PH'ye neden olduğu bilinen en yaygın mutasyonlardan biridir ve bu gende meydana gelen mutasyonlar fonksiyon kazancıyla sonuçlanır (25). Daha önce farelerle yapılan çalışmada, 6-OHDA ve rotenon gibi PH'ye neden olduğu bilinen nörotoksinlerin dopaminerjik nöronlarda SRY ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (11). Bu doğrultuda, insanlarda da stres koşulları altında SRY ekspresyonu artabilir ve SRY de LRRK2'nin promotör bölgesine bağlanıp transkripsiyonel aktivitesini artırarak dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna katkıda bulunabilir. Yine PH'de otozomal resesif geçiş gösteren PARK2, PARK7, PINK1 ve ATP13A2 genlerinin promotör bölgelerinde 1'er tane, DNAJC6 ve VPS13C genlerinin promotör bölgelerinde de 3'er tane muhtemel SRY bağlanma noktasının bulunduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3). PARK2, PARK7 ve PINK1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar erken başlangıçlı PH'de en sıklıkla gözlenen ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlardır (17). PARK2, PARK7 ve PINK1 genleri mitofaji, mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stress yanıtlarında görev alırlar (26). Aynı zamanda represör olarak da davranabilme özelliği olan SRY, stres koşullarında bu genlerin ekspresyonunu negatif şekilde düzenleyerek hücrelerin oksidatif stresle mücadele kapasitesinin düşmesine neden olabilir. Bu sonuçlar, PH ile ilişkili bazı genlerin promotör bölgelerinde SRY bağlanma noktası olduğunu

ve SRY'nin bu genlerin ekspresyonlarını pozitif ya da negatif şekilde düzenleyerek dopaminerjik nöronların dejenerasyon sürecine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

SRY'nin PH'ye neden olan genlerle olabilecek ilişkileri değerlendirildikten sonra, SRY'nin en çok etkileşim halinde olduğu genler ve bu genlerin PH'de bir rolünün olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda SRY ile AR genleri arasında yakın ilişki tespit edilmiştir (Şekil 4). AR testosteron gibi androjenik hormonların bağlanmasıyla aktive olan bir reseptördür. Erkek PH hastalarının plazma testosteron seviyelerinin benzer yaştaki kontrol grubuna göre daha düşük olduğu daha önce gösterilmiştir (27). Başka bir çalışmada, testosteron seviyesi düşük bir PH hastasına testosteron verildiğinde motor semptomlarında iyileşme gözlemlenmiştir (28). Ek olarak, AR sinyalinin nöronlarda BDNF ekspresyonunu artırabilme özelliğine sahip olduğu da gösterilmiştir (29). BDNF PH'nin deneysel çalışmalarında dopaminerjik nörodejenerasyona karşı koruyucu etkiler gösteren ve PH için en umut verici terapötik ajanlardan birisidir (30-32). SRY bir represör olarak AR ekspresyonunu azaltabilir ve dolaylı olarak da BDNF seviyelerinin düşmesine sebep olarak dopaminerjik nöronlarda patolojik bir rol oynayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada sunulan in silico veriler SRY'nin PH ile ilişkili bazı genlerin ekspresyonlarını ve AR sinyalinin düzenleyebileceğini ve böylelikle PH'de gözlenen dopaminerjik nöronların ölümü sürecinde bir rolünün olabileceğini önermektedir. Elde edilen bu in silico verilerin deneysel çalışmalarla da doğrulanması, SRY'nin PH'de gözlenen cinsiyet farklılığında patolojik bir rolünün olup olmadığının anlaşılması ve PH için yeni terapötik stratejilerin geliştirilebilmesi açısından da önemlidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler sorumlu yazardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

MA: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- Vitek JL, Johnson LA. Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Dec 23;116(52):26259–65
- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 1;7(1):47
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011 Jun;26 Suppl 1: S1-58
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):464-74
- Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2: R183-94
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889-909
- Levy OA, Malagelada C, Greene LA. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis*. 2009 Apr;14(4):478-500
- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):637-9
- Ferrari S, Harley VR, Pontiggia A, Goodfellow PN, Lovell-Badge R, Bianchi ME. SRY, like HMG1, recognizes sharp angles in DNA. *EMBO J*. 1992 Dec;11(12):4497-506
- Czech DP, Lee J, Sim H, Parish CL, Vilain E, Harley VR. The human testis-determining factor SRY localizes in midbrain dopamine neurons and regulates multiple components of catecholamine synthesis and metabolism. *J Neurochem*. 2012 Jul;122(2):260-71
- Lee J, Pinares-Garcia P, Loke H, Ham S, Vilain E, Harley VR. Sex-specific neuroprotection by inhibition of the Y-chromosome gene, SRY, in experimental Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Aug 13;116(33):16577-16582
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson Å, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szigartyo CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PH, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zwaahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015 Jan 23;347(6220):1260419
- Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D607-D613
- Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, Zuberi K, Badrawi R, Chao P, Franz M, Grouios C, Kazi F, Lopes CT, Maitland A, Mostafavi S, Montojo J, Shao Q, Wright G, Bader GD, Morris Q. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res*. 2010 Jul;38(Web Server issue):W214-20
- Stark C, Breitkreutz BJ, Reguly T, Boucher L, Breitkreutz A, Tyers M. BioGRID: a general repository for interaction datasets. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1;34(Database issue):D535-9
- Dreos R, Ambrosini G, Périer RC, Bucher P. The Eukaryotic Promoter Database: expansion of EPDnew and new promoter analysis tools. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan;43(Database issue):D92-6
- Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):170-178
- Yuan X, Lu ML, Li T, Balk SP. SRY interacts with and negatively regulates androgen receptor transcriptional activity. *J Biol Chem*. 2001 Dec 7;276(49):46647-54
- Bianchi VE, Rizzi L, Bresciani E, Omeljaniuk RJ, Torsello A. Androgen Therapy in Neurodegenerative Diseases. *J Endocr Soc*. 2020 Aug 21;4(11):bvaa120
- Espay AJ, Pagan FL, Walter BL, Morgan JC, Elmer LW, Waters CH, Agarwal P, Dhall R, Ondo WG, Klos KJ, Silver DE. Optimizing extended-release carbidopa/levodopa in Parkinson disease: Consensus on conversion from standard therapy. *Neurol Clin Pract*. 2017 Feb;7(1):86-93
- Koopman P, Münsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge R. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature*. 1990 Nov 29;348(6300):450-2
- Lahr G, Maxson SC, Mayer A, Just W, Pilgrim C, Reisert I. Transcription of the Y chromosomal gene, Sry, in adult mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1995 Oct;33(1):179-82
- Mayer A, Lahr G, Swaab DF, Pilgrim C, Reisert I. The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain. *Neurogenetics*. 1998 Aug;1(4):281-8
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol*. 2006 Feb 21;16(4):415-20
- Di Fonzo A, Rohé CF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, Stocchi F, Guedes L, Fabrizio E, Manfredi M, Vanacore N, Goldwurm S, Breedveld G, Sampaio C, Meco G, Barbosa E, Oostra BA, Bonifati V; Italian Parkinson Genetics Network. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):412-5
- Cookson MR. Parkinsonism due to mutations in PINK1, parkin, and DJ-1 and oxidative stress and mitochondrial pathways. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Sep 1;2(9):a009415
- Okun MS, Crucian GP, Fischer L, Walter BL, Testa CM, Vitek JL, DeLong MR, Hanfelt J, Huang X. Testosterone deficiency in a Parkinson's disease clinic: results of a survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):165-6
- Mitchell E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2006 Jan;13(1):133-6
- Louissaint A Jr, Rao S, Leventhal C, Goldman SA. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*. 2002 Jun 13;34(6):945-60
- Chang E, Wang J. Brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2021 Aug;11(8):e2251
- Klein RL, Lewis MH, Muzyczka N, Meyer EM. Prevention of 6-hydroxydopamine-induced rotational behavior by BDNF somatic gene transfer. *Brain Res*. 1999 Nov 20;847(2):314-20
- Tsukahara T, Takeda M, Shimohama S, Ohara O, Hashimoto N. Effects of brain-derived neurotrophic factor on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in monkeys. *Neurosurgery*. 1995 Oct;37(4):733-9; discussion 739-41