

Parkinson Hastalığında Serotonin Transporter (SERT) Gen Polimorfizmi

Mahmut Özkaya¹, Okan Doğu², Serhan Sevim², Handan Çamdeviren³,
Deniz Yalçınkaya², Mehmet Emin Erdal¹

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik¹, Nöroloji², Biyoistatistik³ Anabilim Dalı, MERSİN

ÖZET

Bilimsel Zemin: İdyopatik Parkinson hastalığı (PH), 65 yaş üzerinde sıklığı %2 civarında olmak üzere sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. PH'da ana patofizyolojik bozukluk dopaminerjik sistemde dejenerasyon olmasına rağmen serotoninerjik sistemde de dejenerasyon varlığı bilinmektedir. Substansiya nigra'da Lewy cisimcikleri olan PH beyinlerinin, raphe nükleuslarında da Lewy cisimcikleri olduğu gösterilmiştir. Sinaptik aralığa salınan 5HT'nin geri alınımı, 5HT transporter (SERT) tarafından gerçekleştirilmektedir. SERT geni kromozom 17q11.1-q12 üzerinde haritalanmış iki an polimorfizme sahiptir: intron 2'de bulunan 15-18 bp'lik bir bölgenin farklı sayılarda tekrar etmesine bağlı "değişken sayıda ardışık tekrar" (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR) polimorfizmi, ve promotör bölgede (5-HTT gene-linked polymorphic region: 5-HTTLPR) 20-22 bp'lik ikili tekrardan oluşan 44 bp'lik insersiyon/delesyon polimorfizmidir.

Amaç: Bu çalışmada idyopatik PH'ya yakınlıkta SERT gen polimorfizminin rolü araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: 76 PH ve 54 sağlıklı kontrol bireylerinden oluşan çalışma grubundan etik kurul onaylı, bilgilendirilmiş onay işlemi ardından venöz kan alınıp ve DNA bilinen yöntemlerle elde edilmiştir. SERT geni polimorfizm allelleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle belirlenmiştir.

Sonuçlar: SERT geni intron 2 VNTR polimorfizmine göre 12/12, 12/10, 10/10 genotiplerinin hastalardaki dağılımı sırası ile % 56.6, % 35.5, % 7.9, kontrol bireylerinde ise; % 40.7, % 46.3, % 13 olarak belirlendi. 5-HTTLPR polimorfizmine

göre L/L, L/S ve S/S genotiplerinin hastalardaki dağılımı sırası ile % 27.6, % 51.3, % 21.1, kontrol gruplarındaki dağılımı ise, % 33.4, % 50, % 16.6 olarak saptandı. SERT geni polimorfizmine ait genotip dağılımı hasta ve kontrol bireyleri arasında kısmen farklılık göstermesine karşın, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

İzlenimler: Bu çalışmanın sonuçları PH'na yakınlıkta SERT geni polimorfizmin bir rolü olmadığını düşündürür niteliktedir.

ABSTRACT

Serotonin transporter (SERT) gene polymorphism in Parkinson's disease

Background: Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder with a prevalence of about 2% in persons older than 65 years of age. Neurodegenerative process in PD is not restricted to the dopaminergic neurons of the substantia nigra but also affects serotonergic neurons. It has been shown that PD brains with Lewy bodies in the substantia nigra also had Lewy bodies in the raphe nuclei. The re-uptake of 5HT released into the synaptic cleft is mediated by the 5HT transporter (SERT). The SERT gene has been mapped to the chromosome of 17q11.1-q12 and has two main polymorphisms: intron two VNTR polymorphism and promoter region 44 bp insertion/deletion polymorphism.

Objective: In this study we investigated whether two polymorphic regions in the serotonin transporter gene are associated with PD.

Anahtar Kelimeler: Serotonin transporter (SERT) gen, Parkinson Hastalığı, genetik polimorfizm

Yazışma Adresi: Mahmut Özkaya

Mersin Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Yenişehir Kampüsü, Mersin
Tel: 0324 341 28 15-1108 Faks: 0324 341 24 00 mahmutozkaya@hotmail.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 13.12.2003

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 13.01.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2004

Bu çalışma Mahmut Özkaya'nın yüksek lisans tezi olup Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri birimi tarafından BAP SBE TBG (MÖ) 2002 YL kodlu proje olarak desteklenmiştir.

Material and Method: After obtaining informed consent, blood samples were collected from 76 patients and 54 healthy volunteers. Genomic DNA was extracted from peripheral leucocytes using standard methods. The SERT gene genotypes were determined using polymerase chain reaction (PCR) method.

Results: Based on the intron 2 VNTR polymorphism of SERT gene, the distribution of 12/12, 12/10 and 10/10 genotypes were found as, 56.6 %, 35.5 %, 7.9 % in patients whereas this genotype distribution in control group was 40.7 %, 46.3 % and 13 %, respectively. According to 5-HTTLPR polymorphism, the distribution of L/L, L/S and S/S genotypes were found as 27.6 % 51.3 % and 21.1 % in patients whereas this genotype distribution in control group was 33.4 %, 50.0 % and 16.6 %, respectively. Despite the fact that the genotype distribution of SERT gene polymorphism in patients and control group seemed to be different from each other, this difference was not found to be statistically significant.

Conclusion: This finding suggests that polymorphisms within the SERT gene do not play a major role in PD susceptibility in the Turkish population.

Keywords: serotonin transporter (SERT) gene, Parkinson's disease, genetic polymorphism.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) 65 yaş üzerinde sıklığı %2 civarında olmak üzere sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır⁽¹⁾. Ana bulguları dinlenme tremoru, rijidite ve bradikinezidir ve levodopa yerine koyma tedavisine iyi yanıt verir. Etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin rolü giderek önem kazanmaktadır. Genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de rolü olabileceği iddia edilmektedir. PH etiolojisinde çevresel faktörlerin rolüne ilişkin birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır ancak bugüne kadar spesifik bir etken bulunamamıştır⁽²⁾. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarla PH'ya neden olan 4 gen ile 6 lokus gösterilmiştir. Bunlardan 5 tanesi otozomal dominant geçişle PH'ya neden olmaktadır. Alfa-sinüklein⁽³⁾ ve ubikutin C-terminal hidrolaz 1⁽⁴⁾ genleri otozomal dominant PH'nın bir kısmından sorumludur. Bunların dışında 3 lokus daha otozomal dominant PH ile ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁾. Otozomal resesif (OR-PH) geçişli PH için 5 lokus saptanmıştır. Bunlardan ilk saptananı juvenil parkinsonizme neden olan parkin geni⁽⁶⁾ ve park 7 olarak bilinen ve erken başlangıçlı parkinsonizme neden olan DJ-1 geni mutasyonlarıdır⁽⁷⁾. OR-PH ile ilişkili diğer 2 lokus ise sırasıyla park 6, park 9'dur⁽⁵⁾. Tanımlanmış olan bu monojenik PH olguları hastaların çok az bir kısmında izlenmektedir ve geri kalan ve büyük çoğunluğu oluşturan sporadik "idyopatik" PH'nın etiolojisi halen karanlıktır. Son yıllarda genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlere olan ilgi nedeniyle birçok farklı gen polimorfizmi ile asosiyasyon çalışmaları yürütülmektedir.

Serotonin geri alınımının aktivitesindeki değişmelerin

direkt olarak sorumlusu olması (5-hidroksitriptamin transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4)'e ait polimorfizmlerin PD etiolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir⁽⁸⁾. 5-HTT geni 68.000 dalton ağırlığında ve 630 amino asitten oluşan serotonin transporter proteinini kodlar ve SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) gen koduyla, kromozom 17q11.1-q12'ye haritalanmıştır. 5HTT geni 31 kb uzunluğunda ve 14 ekson içermektedir. Bu gen için iki temel polimorfizm tanımlanmış ve bu polimorfizmlerin serotonin ile ilgili davranışların düzenlenmesinde, özellikle, anksiyete, depresyon, intihar, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk, hiperaktivite ve mevsimsel affektif bozukluğu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda; fibromiyalji ve migren gibi psikosomatik bozukluklarda; temporamandibular eklem ağrısı ve disfonksiyonunda, irritabl barsak sendromunda ayrıca ani bebek ölümlerinde etkili olabileceği bildirilmektedir⁽⁹⁻¹²⁾

5-HTT geni ile ilgili olarak iki polimorfizmden birincisi, genin ikinci intronunda 15-18 bp'lik bir bölgenin 7 (~315 bp), 9 (~345 bp), 10 (~360 bp) veya 12 (~390 bp) defa tekrar etmesine bağlı "değişken sayıda ardışık tekrar" (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR) polimorfizmdir. Bu polimorfizme göre genotipler 12/12, 12/10, 10/10, 12/9, 10/9, 9/9, 12/7, 10/7, 9/7 ve 7/7 olarak değerlendirilmektedir. İkinci polimorfizm ise 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) 20-22 bp'lik ikili tekrardan oluşan 44 bp'lik GC (Guanin, Sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmdir. 44 bp'lik tekrar dizisinin insersiyonu sonucu 16 tekrardan oluşan bp'lik uzun (Long:L) form; delesyonun da ise 14 tekrardan oluşan, 484 bp'lik kısa (Short: S) form olarak adlandırılan alleller meydana gelir. Bu polimorfizme göre genotipler; L/L, L/S ve S/S olarak değerlendirilmektedir. 5-HTTLPR'nin uzun (L) ve kısa (S) varyantlarının farklı transkripsiyonel etki gösterdikleri çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Bu çalışmada bir olgu-kontrol deseniyle PH ile serotonin transporter gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya akrabalık ilişkisi olmayan 76 PH olgusu 65.96 ± 8.37 (45 erkek, 31 kadın) ve 54 (30 erkek, 24 kadın) 63 ± 6.98 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. PH tanısında 4 kardinal bulgudan (bradikinezi, dinlenme tremoru, rijidite ve postural dengesizlik) en az üçünün bulunması şartı aranmıştır ve

tanıda yayımlanmış kriterler kullanılmıştır⁽¹⁴⁾. Hastaların tümü hareket bozuklukları biriminde bu konuda deneyimli bir nörolog tarafından değerlendirilmiş ve PH tanısı konusunda fikir birliği olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol bireyleri hastaneye nöroloji dışı yakınmayla başvuran hasta yakınlarından ve parkinsonlu olguların eşlerinden seçilmiştir. Hasta ve kontrol bireylerinden uygun bilgilendirme işlemi ardından 5-10 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınmıştır. Genomik DNA ekstraksiyonu standart yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir.

Moleküler Analiz

VNTR polimorfizminde ilgili bölgenin çoğaltılması için 20 örneklik PCR ortamı; bidistile su (340 ml), 10X PCR Buffer with (NH₄)₂SO₄ (50 ml), 2 mM dNTP Mix (50 ml), Primer F (5'-TGG ATT TCC TTC TCT CAG TGA TTGG-3' 10 ml), Primer R (5'-TCA TGT TCC TAG TCT TAC GCC AGTG-3' 10 ml), 25 mM MgCl₂ (30 ml) ve Taq DNA Polimeraz (4 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Oluşturulan bu karışımdan steril 0,5 ml'lik PCR tüplerine (Axygen Thin-Walled PCR Tubes), 25'er ml konulmuştur. Daha sonra 1ml DNA konulup thermal cyler cihazında amplifiye edilmiştir. Thermal cyler cihazında PCR koşulları: 95°C 2 dakika 1 Döngü (ilk denatürasyon), 95 oC 1 dakika (Denatürasyon), 57°C 1 dakika 35 Döngü (Primer Bağlanma), 72°C 2 dakika (Sentez), 72°C 7 dakika 1 Döngü (Son Sentez) şeklinde uygulandı.

HTTLPR polimorfizmi için de, GC-RICH PCR SYSTEM (Roche Molecular Biochemicals 2 140 306) kitine ait prosedürle uygulandı. Bu polimorfizm için PCR ortamı, iki ayrı 500 ml'lik ependorf tüpü kullanıldı. Her yirmi örnek için ortamın hazırlanacağı iki tüpten birincisine: bidistile su (180ml), 2 mM dNTP Mix (50ml), 5 M GC-RICH Resolution solution (100 ml), Primer F (5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3' 10 ml), Primer R (5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3' 10 ml); ikincisine ise: bidistile su (180 ml), 5X GC-RICH PCR Reaction Buffer (100 ml), GC-RICH Enzyme Mix 4 ml (5 U/ml) konuldu. Birinci tüp içeriği ikinci tüpe aktarılıp vortekslenildi. Herbir PCR tüpüne 25 ml karışımdan ve 1 ml örneklerin DNA'sından konulup PCR cihazına yerleştirildi. Thermal cyler cihazında, PCR koşulları ise; 96°C 3 dakika 1 Döngü (ilk denatürasyon), 96°C 1 dakika (Denatürasyon), 59°C 1 dakika 35 Döngü (Primer Bağlanma), 72°C 1 dakika (Sentez – Extension), 72°C 7 dakika 1 Döngü (Son Sentez) şeklinde uygulandı.

PCR'da amplifiye edilen örnekler % 1.5'lik agaroz jelde 120 Voltluk gerilim altında 40-45 dk, 100-1000 bp'lik markerlarla yürütülüp değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Alel frekanslarının hasta ve kontrol bireylerindeki dağılımı arasındaki ilişki ki-kare testiyle ve genotiplerin dağılımı lojistik regresyon testiyle değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Deneyler sonunda, 76 Parkinson hastasından oluşan grupta SERT VNTR polimorfizmi açısından; alel frekanslarının gruplarla olan ilişkisi ki-kare analizi ile değerlendirildi ve alel frekansında anlamlı bir değişimin olmadığı gözlemlendi (p=0.087). 12 alleli hastalarda oldukça yüksek oranda (% 74.3) görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. (Tablo 1).

Tablo 1. Serotonin transporter geni VNTR polimorfizminin alel frekansları

GRUP	SERT VNTR ALELLERİ				TOPLAM
	12	10			
	N	oran	N	oran	
HASTA	113	% 74.3	39	% 25.6	152
KONTROL	69	% 63.9	39	% 36.1	108

N: Alel Sayısı

Tablo 2. Serotonin transporter geni VNTR polimorfizminin genotip frekansları

GRUP	SERT VNTR GENOTİPLERİ						TOPLAM
	12/12		12/10		10/10		
	n	oran	n	oran	N	oran	
HASTA	43	% 56.6	27	% 35.5	6	% 7.9	76
KONTROL	22	% 40.7	25	% 46.3	7	% 13.0	54

n: Birey Sayısı

Tablo 3. Serotonin transporter geni 5-HTTLPR polimorfizminin alel frekansları

GRUP	5-HTTLPR ALELLERİ				TOPLAM
	L		S		
	N	oran	N	oran	
HASTA	81	% 53.3	71	% 46.7	152
KONTROL	63	% 58.3	45	% 41.7	108

N: Alel Sayısı

Tablo 2'de görüldüğü üzere SERT intron 2 VNTR polimorfizmine ait genotiplerin dağılımı çoklu lojistik regresyon modeli ile incelendiğinde 12/12 genotipine sahip bireyler, 10/10 genotipine sahip bireylerle kıyaslandığında hasta olma riski 2.22 kat daha fazla bulunmasına karşılık bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p=0.2199).

Tablo 4. Serotonin transporter geni 5-HTTLPR polimorfizminin genotip frekansları

GRUP	5-HTTLPR GENOTİPLERİ						TOPLAM
	L/L		L/S		S/S		
	n	oran	n	oran	n	oran	
HASTA	21	% 27.6	39	% 51.3	16	% 21.1	76
KONTROL	18	% 33.4	27	% 50	9	% 16.6	54
TOPLAM	39	% 30.0	66	% 50.7	25	% 19.3	130

n: Birey Sayısı

12/10 genotipine sahip bireyler ise 10/10 genotipine sahip bireylere göre 1.2 kat daha fazla Parkinson hastalığı riski taşımaya karşılık bu değer de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.7736$).

5-HTTLPR polimorfizmlerine ait L ve S alellerinin görülme sıklığı ile hastalık arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelenmiş ve Tablo 3'de görüleceği üzere anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır ($p=0.522$). Bir başka ifade ile hasta ve kontrol gruplarında L ve S alelleri benzer oranlarda bulunmaktadır.

Tablo 4'de verilen 5-HTTLPR polimorfizmine ait genotiplerin dağılımı çoklu lojistik regresyon modeli ile incelendiğinde L/S genotipinde olan bireyler L/L genotipine sahip bireylere oranla 1.01 kat daha fazla Parkinson hastalığına maruz kalma riskine sahipken bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.9819$). Ayrıca S/S genotipine sahip bireyler L/L genotipindeki bireylere oranla 1.10 kat daha fazla risk taşımalarına karşılık bu risk de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.8699$).

TARTIŞMA

Farklı popülasyonlarda SERT geninin intron 2'sindeki VNTR polimorfizmi sağlıklı bireylerde çalışılmıştır. Almanya'da gen frekansları 12 aleli için % 54.1, 10 aleli için % 44.5 ve 9 aleli için % 1.4 olarak; İspanya'da 12 aleli için % 66.05, 10 aleli için % 32.1 ve 9 aleli için de % 1.85; Avrupa kökenli Amerikalılarda 12 aleli için % 63, 10 aleli için % 34 ve 9 aleli için % 3; Afrika kökenli Amerikalılarda 12 aleli için % 75, 10 aleli için % 24 ve 9 aleli için de % 1 olarak hesaplanmıştır^(11,15). Bu çalışmadaki kontrol gruplarına ait VNTR polimorfizmi alellerinin dağılımı (% 63.9 oranında 12 aleli ve % 36.1 oranında da 10 aleli) Avrupa kökenli Amerikalılarda yapılan sağlıklı bireylerdeki dağılımla yakın benzerlik göstermektedir. 5-HTTLPR polimorfizmi de farklı popülasyonlarda çalışılmış olup elde edilen gen frekansları: Almanya'da L aleli için % 60, S aleli için % 40 olarak; İtalya'da L aleli için % 57, S aleli için % 43 olarak; İngiltere'de L aleli için % 55, S aleli için % 45 olarak; Avrupa kökenli

Amerikalılarda L aleli için % 53, S aleli için % 47; Fransa'da L aleli için % 61, S aleli için 39 olarak; Libya'da L aleli için % 52, S aleli için % 46 olarak; Tunus'da L aleli için % 53, S aleli için % 46 olarak; Fas'da L aleli için % 51, S aleli için % 49 olarak ve İsrail'de L aleli için % 44, S aleli için % 56 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir^(11,15,16). Bu çalışmada yapılan 5-HTTLPR polimorfizminin alellerinin kontrol

grubundaki dağılımı, özellikle İtalya ve Almanya'daki sağlıklı bireylerdeki alellerin dağılımı ile benzerlik göstermektedir. Avusturya popülasyonunda, PD ile SERT geni intron 2 VNTR polimorfizminin arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak üzere yapılan bir çalışmada; hasta grubunda % 63.6 oranında 12 aleli, % 33.1 oranında 10 aleli ve % 3.3 oranında da 9 aleli dağılımı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise % 57.5 oranında 12 aleli, % 40.3 oranında 10 aleli ve % 2.2 oranında da 9 aleli dağılımı saptanmıştır. Genotip dağılımı hasta grubunda; % 41.4 oranında 12/12, % 41.9 oranında 12/10, % 11.1 oranında 10/10, % 2.5 oranında 12/9, % 2.0 oranında 10/9 ve % 1 oranında da 9/9 dağılımı saptanmıştır. Kontrol grubundaki genotip dağılımı ise; % 36.0 oranında 12/12, % 42.0 oranında 12/10, % 18.5 oranında 10/10, % 1.5 oranında 12/9, % 1.0 oranında 10/9 ve % 1.0 oranında da 9/9 dağılımı elde edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bizim yaptığımız çalışmadaki 12 alelinin frekansı bu çalışmadaki değerden yüksek çıkmıştır. Ayrıca 12/12 genotipine sahip hastaların oranı Avusturya popülasyonundaki 12/12 genotipine sahip hastaların oranından fazla çıkmış olup bu farklılıkların popülasyonların farklı olmasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Serotonin transporter radyoligand kullanılarak yapılan bir pozitron emisyon tomografisi çalışması serotonin transporterlerinin dopamin transporterlerinde olduğu gibi sitriatonda azaldığını ve bu azalmanın hastalık evresiyle ilişkili olduğu göstermiştir⁽¹⁸⁾. PH'da serotoninergik sistemin etkilenmiş olduğuna ilişkin giderek artan sayıda araştırma olmasına rağmen bu etkilenmenin SERT genine ait varyasyonlar ile ilişkili olmadığı söylenebilir.

Bu çalışmada araştırılan genlerdeki varyasyonlar ile PH riski arasında bir ilişki saptanamamıştır. Örneklem sayısı hem hasta hem kontrol bireylerinde görece az olması bu çalışmanın bir limitasyonudur ve daha fazla sayıda hasta ve kontrol bireyi ile yapılacak bir çalışmanın sonuçlarının farklılık gösterme olasılığı vardır. Sonuç olarak serotonin transporter genine ait iki farklı polimorfizmin Türk toplumunda Parkinson hastalığına yatkınlıkta bir rolü olmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. de Rijk MC, Tzourio C, Breteller MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez PS, Manubens JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson collaborate study. European community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997;62:10-15.
2. Warner TT, Schapira AHV. Genetic and enviromental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(suppl 3):S16-S25.
3. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Deheija A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Pappetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047
4. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Deheija A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998b;395:451-452.
5. Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism. *Mov Disord* 2002;17:645-656.
6. Kitada TS, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608
7. Bonifati V, Rizzo P, vanBaren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MCJ, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259
8. Mössner R, Henneberg A, Schmitt A, Syagailo YV, Grassle M, Hennig T, Simantov R, Gerlach M, Riederer P, Lesch KP. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001;6:350-352.
9. Herken H, Erdal ME, Aynacioglu AS, Barlas O, Cataloluk O, Esgi K, Brockmoller J, Kaiser R: Frequency of the 17-bp variable number of tandem repeat polymorphism in Turkish schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 2002; 58:99-100.
10. Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2002; 7:1780-1784.
11. Klauck SM, Pautska F, Benzer A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism. *Hum Mol Genet*, 1997;6:2233-2235.
12. Serretti A, Cristina S, Lilli R, Cusin C, Enrico Lattuada, Lorenzi C, Corradi B, Grieco G, Costa A, Santorelli F, Barale F, Nappi G, Smeraldi E. Family based association study of 5-HTTLPR, TPH, MAO-A and DRD4 Polymorphism in mood disorders. *Am J Med Genetics*, 2002;114:361-369.
13. Blakely RD, Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*, 1994;196:263-281.
14. Gibb WR. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J* 1988;64:345-351.
15. Gelertner J, Kranzler H, Coccaro EF. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American Subjects. *Am J Psychiatry*, 1998;155:1332-1338.
16. Collier DA, Stober G, Li T. A novel functional polymorphism with in the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1996;1:453-460
17. McCann SJ, McManus EM, Johnson AG, Mellick GD, LeCouteur DG, Pond SM. The serotonin transporter gene and Parkinson's disease. *Eur Neur* 2000;44:108-111.
18. Kerényi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Hilton J, Wong DF, Szabo Z. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1223-9