



## IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO POLIMÓRFICA DA CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT): UMA REVISÃO DA LITERATURA

Polymorphic Identification and Characterization of Catechol-O-Methyltransferase (COMT): A Literature Review

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

Anderson Matheus Pereira da Silva<sup>1</sup>, Victoria Brito Evangelista<sup>12</sup>, Ilan Iginio da Silva<sup>3</sup>,  
Vinícius Pereira da Silva<sup>4</sup>, Vinícius Silveira Mendes<sup>5</sup>, Ikaro Alves de Andrade<sup>6</sup>, José Wilson Cosme de Mesquita Júnior<sup>7</sup>,  
Kendric Mariano Damasceno Dias<sup>8</sup>, Katherinne Patrícia Saraiva Iginio Oyarzún<sup>9</sup>,  
Bárbara Priscila Alves De Souza<sup>10</sup>, Caio Samuel de Oliveira Alves<sup>11</sup>, Keyla Liana Bezerra Machado<sup>2</sup>

### RESUMO

A enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) desempenha um papel crucial no metabolismo das catecolaminas, neurotransmissores essenciais para diversas funções cerebrais e periféricas. Objetivo: Este artigo aborda a importância da COMT, destacando sua relevância no tratamento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, bem como sua associação com variações genéticas, especialmente o polimorfismo Val158Met. Metodologia: Através de uma revisão abrangente da literatura, são discutidos aspectos como a estrutura e função da COMT, os efeitos de inibidores da enzima, como tolcapona e entacapona, e as implicações das variações genéticas na resposta terapêutica e predisposição a distúrbios psiquiátricos. Resultados e discussão: Destaca-se a importância da farmacogenômica na personalização do tratamento para doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas. Conclusão: Conclui-se que a pesquisa contínua sobre a COMT é essencial para desenvolver terapias mais eficazes e estratégias de tratamento personalizadas, visando otimizar os cuidados para os pacientes afetados por essas condições.

**Palavras-chave:** Enzima; Neurotransmissores; Tratamento.

### ABSTRACT

The enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT) plays a crucial role in the metabolism of catecholamines, neurotransmitters essential for various brain and peripheral functions. Objective: This article addresses the importance of COMT, highlighting its relevance in the treatment of neurodegenerative and psychiatric disorders, as well as its association with genetic variations, especially the Val158Met polymorphism. Methodology: Through a comprehensive literature review, aspects such as the structure and function of COMT, the effects of enzyme inhibitors such as tolcapone and entacapone, and the implications of genetic variations on therapeutic response and predisposition to psychiatric disorders are discussed. Results and discussion: The importance of pharmacogenomics in customizing treatment for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases is emphasized. Conclusion: It is concluded that continuous research on COMT is essential for developing more effective therapies and personalized treatment strategies, aiming to optimize care for patients affected by these conditions.

**Keywords:** Enzyme; Neurotransmitters; Treatment.

1 Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF

2 Universidade Federal do Piauí – UFPI

3 Faculdade Anhanguera de Brasília

4 Faculdade Anhanguera de Brasília

5 Faculdade Anhanguera de Brasília

6 Faculdade Anhanguera de Brasília

7 Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – (UNILAB)

8 Faculdade Anhanguera de Brasília

9 Faculdade Anhanguera de Brasília

10 Universidade Privada Maria Serrana – UPMS

11 Faculdade Anhanguera de Brasília

12 Faculdade UNIBRAS

### Autor de correspondência

Anderson Matheus Pereira da Silva

Anderson.mhps@icloud.com

DOI: [10.36692/V16N2-53R](https://doi.org/10.36692/V16N2-53R)

## INTRODUÇÃO

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima que desempenha um papel crítico no metabolismo das catecolaminas, neurotransmissores essenciais para diversas funções cerebrais e periféricas. A COMT catalisa a transferência de um grupo metil do S-adenosilmetionina (SAM) para o grupo hidroxila de catecóis, resultando na formação de compostos metilados e inativos. A importância da COMT foi destacada pela identificação da O-metilação de catecolaminas como um processo metabólico crucial para a inativação destes neurotransmissores.

A atividade da COMT tem implicações diretas no tratamento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. A inibição da COMT é uma estratégia terapêutica relevante para aumentar a disponibilidade de dopamina em pacientes com doença de Parkinson<sup>2</sup>. E também, a variação genética na COMT, especialmente o polimorfismo Val158Met, influencia significativamente a resposta a medicamentos e a predisposição a distúrbios mentais<sup>10</sup>.

Este estudo visa abordar a necessidade premente de compreender as variações genéticas na Catecol-O-Metiltransferase (COMT) e seu impacto na resposta individual. Em particular, destina-se a fornecer aos profissionais de saúde o conhecimento sobre as variantes polimórficas, objetivando ferramentas e conhecimentos necessários para a aplicação

eficaz da farmacoterapia. Torna-se imperativo compreender como as variações genéticas na COMT podem influenciar a metabolização e a resposta do organismo a essas substâncias.

Por meio da identificação e caracterização polimórfica da COMT, este estudo busca a intervenção baseada em evidências científicas que possam melhorar o tratamento adequado e, conseqüentemente, reduzir as taxas de morbidade e mortalidade associadas à ineficácia terapêutica. Além disso, a pesquisa nesta área pode contribuir significativamente para a prevenção, conscientização e educação pública, garantindo a segurança e o bem-estar de portadores de patologia que são tratados com fármacos metabolizados por essa via metabólica.

Assim, a investigação sobre a COMT e suas variantes genéticas assume um papel crucial na compreensão dos mecanismos subjacentes à resposta e no desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas.

## JUSTIFICATIVA

A COMT tem implicações significativas na farmacologia e medicina, especialmente no tratamento de doenças como Parkinson e vários distúrbios psiquiátricos. O entendimento detalhado de sua estrutura e mecanismo de ação é essencial para o desenvolvimento de inibidores seletivos que podem melhorar as terapias atuais<sup>2</sup>. Além disso, a variação genética na COMT tem sido associada a diferentes respostas a medicamentos, destacando a importância da farmacogenômica<sup>7</sup>.

## METODOLOGIA

Esta revisão se baseia em uma análise abrangente da literatura disponível sobre a COMT. As fontes incluem artigos científicos, revisões e bases de dados de farmacogenômica.

A busca bibliográfica dos artigos foi realizada no período de janeiro de 2024 a abril de 2024, foram utilizadas referências primárias e secundárias de publicações entre 1958 e 2018, obtidas através de plataformas como PubMed e ScienceDirect. A seleção dos artigos considerou a relevância e a contribuição para o entendimento da estrutura, função, inibição e implicações clínicas da COMT.

Em decorrência da seleção da amostra, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: trabalhos de revistas internacionais, disponíveis na íntegra, no idioma inglês, e que atenderam ao objetivo proposto. Já os critérios de exclusão definidos foram: trabalhos incompletos, duplicados em mais de uma base de dados, monografias e dissertações. A partir do levantamento de dados nas bases científicas, totalizaram-se 67 estudos na literatura, dos quais 22 atenderam aos filtros e critérios de elegibilidade definidos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 11, e, após a leitura na íntegra, foram selecionados 9 artigos para compor a amostra final.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A estrutura tridimensional da COMT, revelou um domínio estrutural  $\alpha/\beta$ , essencial para a ligação ao cofator SAM. O íon  $Mg^{2+}$  é crítico para a orientação do substrato no sítio ativo, facilitando a transferência do grupo metilo do SAM para o grupo hidroxila do substrato catecólico. Estudos de clonagem e expressão da COMT mostraram a presença de duas isoformas principais: a solúvel (S-COMT) e a ligada à membrana (MB-COMT), cada uma com localizações celulares e funções específicas<sup>8</sup>.

Inibidores da COMT, como tolcapona e entacapona, são amplamente utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Esses compostos atuam bloqueando a O-metilação da dopamina, aumentando sua disponibilidade no sistema nervoso central e melhorando os sintomas motores dos pacientes. Estudos comparativos indicam que a tolcapona possui uma maior eficácia em prolongar a ação da levodopa, embora esteja associada a um perfil de efeitos colaterais mais severos em comparação com entacapona<sup>2</sup>.

O polimorfismo Val158Met da COMT, que resulta em uma substituição de valina por metionina na posição 158, é um dos fatores genéticos mais estudados em relação à atividade enzimática da COMT. Esta variação afeta a estabilidade térmica da enzima, com a variante Met exibindo menor atividade enzimática. Consequentemente, indivíduos com o alelo

Met tendem a ter níveis mais altos de dopamina no córtex pré-frontal, o que está associado a diferenças na função cognitiva e à susceptibilidade a distúrbios psiquiátrico<sup>4</sup>.

A farmacogenômica da COMT também revela que as variações genéticas podem influenciar a resposta terapêutica a inibidores da COMT, destacando a necessidade de abordagens personalizadas no tratamento de doenças neuropsiquiátricas<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

A catecol-O-metiltransferase (COMT) desempenha um papel fundamental na regulação dos níveis de catecolaminas, neurotransmissores essenciais para diversos processos fisiológicos e patológicos. A compreensão detalhada de sua estrutura e função é essencial para o desenvolvimento de inibidores eficazes e terapias personalizadas, levando em consideração as variações genéticas individuais.

Portanto, a pesquisa contínua sobre a COMT, que inclui a exploração de novos inibidores e a análise farmacogenômica, é crucial para aprimorar as estratégias terapêuticas e otimizar os tratamentos para doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas.

## REFERÊNCIAS

1. Bonifati, Vincenzo; Meco, Giuseppe. New, Selective Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors as Therapeutic Agents in Parkinson's Disease. \*Pharmacology & Therapeutics\*, v. 81, n. 1, p. 1-36, jan. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(98\)00032-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(98)00032-1).

2. Bonifácio, Maria João; Palma, P. Nuno; Almeida, Luís; Soares-da-Silva, Patrício. Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. \*CNS Drug Reviews\*, v. 13, n. 3, p. 352-379, set. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00020.x>.

3. Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B. C. (Org.). \*As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman\*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

4. Chen, Jingshan; Lipska, Barbara K.; Halim, Nader; Ma, Quang D.; Matsumoto, Mitsuyuki; Melhem, Samer; Kolachana, Bhaskar S.; Hyde, Thomas M.; Herman, Mary M.; Apud, Jose. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. \*The American Journal Of Human Genetics\*, v. 75, n. 5, p. 807-821, nov. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1086/425589>.

5. Chong, Derek J.; Suchowersky, Oksana; Szumlanski, Carol; Weinsztilboun, Richard M.; Brant, Rolin; Campbell, Norm R. C. The Relationship between COMT Genotype and the Clinical Effectiveness of Tolcapone, a COMT Inhibitor, in Patients with Parkinson's Disease. \*Clinical Neuropharmacology\*, v. 23, n. 3, p. 143-148, maio 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

6. Gabriel, E. A.; Montevilla, F. M.; Chida, V. V.; Dias, F. N.; Montoya, C. V.; Otsubo, H., et al. Experimental research with synthetic copolymer coated cardiopulmonary bypass circuits: inflammatory and thrombogenicity analysis. *Artif Organs* [Internet]. 2012 [cited 2013 Mar 21];36(1):110-4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1594.2011.01291.x/pdf>.

7. Hosák, Ladislav. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. \*European Psychiatry\*, v. 22, n. 5, p. 276-281, jul. 2007. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.02.002>.

8. Lundström, Kenneth; Tenhunen, Jukka; Tilgmann, Carola; Karhunen, Tuula; Panula, Pertti; Ulmanen, Ismo. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. \*Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Protein Structure And Molecular Enzymology\*, v. 1251, n. 1, p. 1-10, ago. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-4838\(95\)00071-2](http://dx.doi.org/10.1016/0167-4838(95)00071-2).

9. Nissinen, Erkki; Männistö, Pekka T. Biochemistry and Pharmacology of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors. \*International Review Of Neurobiology\*, p. 73-118, 2010. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-381326-8.00005-3>.

10. Tunbridge, Elizabeth M.; Harrison, Paul J.; Weinberger, Daniel R. Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: val158met and beyond. \*Biological Psychiatry\*, v. 60, n. 2, p. 141-151, jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.024>.

11. Rede Nacional de Farmacogenética/Farmacogenômica. COMT. Disponível em: [http://www.refargen.org.br/article.php?id\\_article=56](http://www.refargen.org.br/article.php?id_article=56). Acessado em: 02 dez. 2024.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.