

Algemene achtergrondtekst farmacogenetica – Catechol-O-methyltransferase (COMT)

Laatst gewijzigd: 21 december 2021

Begrippen in de farmacogenetica

Het **genotype** is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu. Deze informatie bevindt zich in de genen, in het DNA dat bestaat uit nucleotiden. Het deel van het DNA met informatie voor één specifieke erfelijke eigenschap wordt **gen** genoemd. Het DNA is verdeeld in chromosomen die meestal in paren voorkomen. Dit betekent dat een individu van de meeste genen twee exemplaren (twee **allelen**) bezit. Elk allel is gelegen op één van de chromosomen van een chromosomenpaar.

Het **fenotype** geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Dit kan de functionaliteit van een eiwit (bijvoorbeeld het enzym of de receptor) betreffen, maar ook de verschijningsvorm van een ziekte. Het fenotype vloeit voort uit het genotype dat men bezit, de mate van expressie van het desbetreffende gen en de combinatie met omgevingsfactoren bijvoorbeeld comedicaatie, voeding en ziekte-toestanden.

Van DNA dat codeert voor een eiwit kunnen variaties bestaan in de bevolking. Variaties kunnen ertoe leiden dat allelen coderen voor niet of minder actieve eiwitten. De eenvoudigste vorm van variaties zijn '**single-nucleotide polymorphisms**' (**SNP's**), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één nucleotide verschilt. Als een genvariant bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, spreekt men van een genetisch **polymorfisme**. **Wildtype** is de benaming voor het meest voorkomende actieve allel. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

Veranderde enzymactiviteit en klinische gevolgen

COMT is betrokken bij het katabolisme van catecholamines, zoals dopamine en noradrenaline in zenuwcel-synapsen. Het inactieve catecholamines door deze te methyleren. COMT is met name van belang voor het dopamineniveau in de prefrontale cortex, aangezien dit gebied weinig dopaminetransporters bevat, die dopamine uit de synaptische spleet verwijderen. Omdat hoge dopamineniveaus in de prefrontale cortex een negatieve feedback geven op dopamine in andere delen van de hersenen, beïnvloedt COMT indirect waarschijnlijk ook dopamineniveaus elders in de hersenen.

Het COMT-gen heeft twee transcriptiestartpunten en codeert daardoor voor twee eiwitten: een lange membraan-gebonden variant en een 50 aminozuren kortere, oplosbare variant, die in het cytoplasma voorkomt. Bij de aminozuurnummering wordt in de regel de nummering van de lange, membraangebonden variant gevolgd. Het corresponderende nummer voor de korte variant is 50 kleiner.

Het COMT-polymorfisme dat leidt tot vervanging van valine op positie 158 door methionine (Val158Met) resulteert in een enzym met een 2-4x zo lage activiteit. Hierdoor neemt de dopamineconcentratie in met name de prefrontale cortex toe. Dit kan leiden tot een verbetering van functies als attentie, organisatie en planning en kan ook invloed hebben op impulsiviteit. Dit kan invloed hebben op de subcorticale dopaminerge neurotransmissie vanwege de prefrontale dopaminerge negatieve controle van deze neurotransmissie.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor COMT het geteste individu bezit. De COMT-allelen hebben een naam die bestaat uit de aminozuurverandering (Met voor het variantallel of Val voor het wildtype allel) eventueel voorafgegaan door het codonnummer in de lange enzymvariant (158Val of 158Met voor het polymorfisme Val158Met).

Behalve op basis van de aminozuurverandering kunnen polymorfismen en allelen ook worden weergegeven op basis van de nucleotideverandering of op basis van rs-nummers. Omdat in de literatuur alle drie systemen voorkomen, is in tabel 1 de nomenclatuur volgens deze drie systemen weergegeven.

Tabel 1. Overzicht van het belangrijkste COMT-polymorfisme

Nucleotidepolymorfisme	rs-nummer	Eiwitpolymorfisme
472G>A	rs 4680	Val158Met

Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

Gegevens over de prevalentie van de genotypes en de etnische variatie in de allelfrequentie van het belangrijkste COMT-polymorfisme Val158Met zijn hieronder weergegeven.

In de Kaukasische populatie komen beide allelen ongeveer even vaak voor. In Nederland is 30% homozygoot voor het Met-allel en 50% heterozygoot. Homozygoten voor het Val-allel vormen hier met 20% de kleinste bevolkingsgroep.

Bij Oost-Aziaten en Afrikanen is de frequentie van het Met-allel duidelijk lager dan bij Nederlanders en andere Europeanen. Bij Zuid-Aziaten en Zuid-Amerikanen lijkt de frequentie van het Met-allel hier tussenin te zitten. Gevonden genotype- en allelfrequenties per bevolkingsgroep zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

bevolkingsgroep	gebied of subgroep	prevalentie genotype (%) [#]			allelfrequentie (%)
		Val/Val	Val/Met	Met/Met	Met
Kaukasisch		18-32	49	18-34	43-58
	Nederland	20	50	30	55
	Finland	20	50	30	55
	Europa zonder Finland	23	50	27	52
Aziatisch		41-67	30-46	3-13	18-36
	Oost-Azië	53	40	7	27
	Zuid-Azië	31	49	19	44
Afrikaans		38-86	13-47	0,5-14	7-38
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	48	43	10	31
Zuid-Amerikaans		44-98	2-45	0,01-12	1-34
	Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit	36	48	16	40
Asjkenazisch joods		29	50	21	46

[#] De prevalenties van de genotypes zijn berekend uit de gevonden allelfrequenties.

Literatuur

- Napolitano A et al. The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. J Neural Transm 1995;45:S35-45.
- Lachman HM et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics 1996;6:243-50.
- Lotta T et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. Biochemistry 1995;34:4202-10.
- Palmatier MA et al. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. Biol Psychiatry 1999;46:557-67.
- Huppertz C et al. The dopaminergic reward system and leisure time exercise behavior: a candidate allele study. Biomed Res Int 2014;2014:591717.
- genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.