

Gene *COMT* e sua possível relação com a esquizofrenia

**Leopoldo Silva de Moraes¹, Marcelina Ribeiro da Silva², Lorena Araújo da Cunha³,
Simone Machado da Rocha⁴, Carlos Alberto Machado da Rocha⁵**

¹ Professor da Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ), Belém, PA

² Acadêmica de Enfermagem da Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ), Belém, PA

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Neurociência e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA

⁴ Licenciada em Ciências Biológicas, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Belém, PA

⁵ Professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Campus Belém, Belém, PA

Autor para correspondência - camrocha@hotmail.com; carlos.rocha@ifpa.edu.br

Palavras-chave: banda 22q11.2, COMT, esquizofrenia, polimorfismo funcional, vias dopaminérgicas



A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave e acomete pessoas de todas as classes sociais. Caracterizado por sintomas positivos como psicose, delírios e alucinações, e sintomas negativos como retraimento social e distanciamento afetivo, que são causados por diversos fatores biopsicossociais; fatores genéticos podem estar intimamente relacionados ao desenvolvimento desta doença. Neste artigo é abordada uma possível relação do gene *COMT* com o aparecimento de alterações cerebrais envolvidas no surgimento da esquizofrenia. O gene *COMT* localiza-se no braço longo do cromossomo 22, codifica a enzima COMT (catecol-O-metiltransferase) que está envolvida na via de degradação de neurotransmissores catecolaminérgicos como a dopamina. O artigo também mostra um polimorfismo funcional deste gene, que afeta a disponibilidade da enzima e, conseqüentemente, altera importantes vias dopaminérgicas. Uma hipótese interessante considera estas alterações como possíveis causas de esquizofrenia.

UMA APRESENTAÇÃO DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um transtorno mental de evolução crônica e desenvolvimento heterogêneo, o que levou pesquisadores a classificá-la como uma síndrome clínica complexa que acomete pessoas de todas as classes sociais. Considerada como o mais grave dos transtornos psiquiátricos e um grande problema de saúde pública, a esquizofrenia apresenta um risco de morbidade de 7,2/1000 pessoas na população mundial, embora ocorram diferenças entre as estimativas de prevalência de países desenvolvidos para países em desenvolvimento (3,3 vs. 2,6 por 1000, respectivamente). Por outro lado, a esquizofrenia é mais incidente nos homens, estimando-se em 1,4:1 a proporção de incidência entre homens e mulheres.

O portador desta desordem mental apresenta diversos sintomas, que podem ser divididos em três categorias: os sintomas positivos manifestam-se como psicose recorrente, que é a "perda de contato com a realidade", consistindo em delírios, alucinações, além de fala e comportamento desorganizados; os sintomas negativos caracterizam a síndrome amotivacional, que inclui retraimento social, distanciamento afetivo e **anedonia**, além de iniciativa e energia diminuídas; finalmente, os sintomas cognitivos são expressos como um amplo conjunto de disfunções cognitivas, incluindo prejuízos na atenção, na velocidade de processamento, no raciocínio, no aprendizado e na memória. Estudos epidemiológicos indicam o risco de suicídio e apontam que a expectativa de vida para pacientes com esquizofrenia é cerca de 20% mais curta em relação à da população em geral.

Em relação às causas, a esquizofrenia é multifatorial, ou seja, um transtorno causado por diversos fatores: biológicos, emocionais ou psíquicos e ambientais ou sociais. Os fatores psicossociais estão ligados ao estado de estresse elevado, situações sociais e emocionais intensas. Os fatores biológicos incluem genética e também aqueles que são devidos a uma lesão ou anormalidade de estruturas cerebrais. Enfim, fatores como biológicos, ambientais ou emocionais quando estimula-

dos desordenadamente, podem desenvolver o quadro patológico da doença.

É possível que vários genes em combinação sejam os responsáveis biológicos por alterações no funcionamento cerebral. O ambiente, ou seja, as relações vitais que a pessoa estabelece podem funcionar como fatores psicossociais estressores que afetam a expressão desses genes, fazendo com que a doença apareça. Assim, os fatores psicológicos ou ambientais não seriam precisamente causadores da esquizofrenia, mas sim fatores de vida que atuariam como gatilhos para o início das alterações cerebrais da doença.

ESQUIZOFRENIA E GENÉTICA

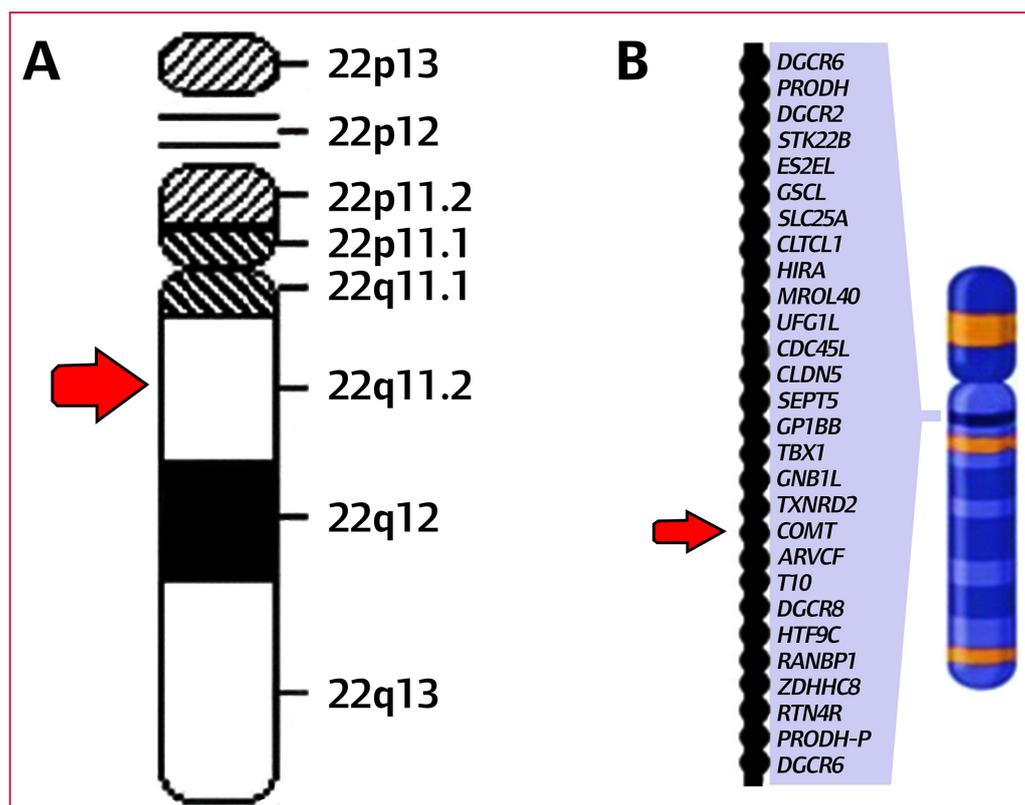
A observação de maior número de casos de esquizofrenia em certas famílias levou os pesquisadores a sugerirem que os componentes genéticos estão intimamente relacionados à **etiopatogenia** da doença. Em estudo recente, divulgado na revista *Nature* (KAHN et al., 2015), os pesquisadores compararam o genoma de 37 mil pessoas com a patologia e outras 113 mil sem o transtorno. Nessas análises, as variações genéticas que aparecem significativamente mais vezes nas pessoas com o transtorno são consideradas "associadas" ao distúrbio.

Os estudos nessa área já permitiram a identificação de numerosas regiões do genoma humano que mantêm alguma relação com a esquizofrenia. Embora ainda sejam lentos, o maior valor desses avanços refere-se à esperança de que venham a ajudar no desenvolvimento de tratamentos mais bem direcionados e, com isso, mais eficazes. Uma das regiões já identificadas no genoma é a banda 22q11.2, ou seja, um pequeno trecho do braço longo do cromossomo 22 (Figura 1). Os genes localizados nesta região, que potencialmente podem estar envolvidos na gênese da esquizofrenia, são relacionados ao neurodesenvolvimento e à maturação cerebral. A **deleção** de 22q11.2 representa o principal fator de risco conhecido para o desenvolvimento da esquizofrenia. Estima-se que 25% das crianças que apresentem esta deleção desenvolverão esquizofrenia na adolescência ou na idade adulta.

Anedonia é a perda do interesse e afastamento de todas as atividades prazerosas.

Etiopatogenia é a análise das causas ou do processo de desenvolvimento de uma doença.

Deleção é a perda de um segmento do material genético de um cromossomo. O tamanho da deleção pode variar de um único nucleotídeo a seções maiores que um gene.

**Figura 1.**

A Banda 22q11.2. Em (A) são mostradas as bandas do cromossomo 22 com a seta indicando a localização da banda 22q11.2. Em (B) um idiograma do cromossomo 22, apresentado o *COMT* e outros genes da banda 22q11.2.

Transmissores

catecolaminérgicos são substâncias químicas do grupo das catecolaminas, que atuam na comunicação entre células do sistema nervoso.

O GENE *COMT* E A ENZIMA *COMT*

O gene *COMT* é um dos principais candidatos a fenótipos psiquiátricos. Ele codifica uma enzima envolvida na via da degradação de **transmissores catecolaminérgicos** ou catecolaminas de forma que a variação na sua atividade pode ter efeitos específicos no córtex pré-frontal (como, por exemplo, no mecanismo de transmissão da dopamina) e na memória de trabalho (memória de curto prazo).

A sigla *COMT* para o gene (*COMT* para a enzima) refere-se ao nome da enzima: catecol-O-metiltransferase. Localizado no braço longo do cromossomo 22, o gene *COMT* é constituído por cerca de 28.369 kb (entre os pares 19.941.607 e 19.969.975). O gene contém seis éxons, dos quais os éxons 1 e 2 são não-codificantes (Figura 2). No éxon 3 localizam-se os códons MB-ATG e S-ATG, responsáveis pelo início da tradução

das duas formas da enzima: *COMT* ligada à membrana (Membrane-bound *COMT* = MB-*COMT*) e *COMT* solúvel (Soluble *COMT* = S-*COMT*). Assim, o gene expressa duas espécies de mRNA, cujos transcritos primários medem 1,6 e 1,9 kb e apresentam distribuição diferente nos tecidos. A expressão dos transcritos é regulada por dois promotores. O promotor P1 expressa o transcrito menor de um modo tecido-específico e o mRNA, mais curto, produz apenas o polipeptídeo S-*COMT*. O promotor P2 é responsável pela expressão do transcrito mais longo (MB-*COMT*) e capaz de sintetizar ambas as isoformas da enzima.

Portanto, duas versões da enzima *COMT* são feitas a partir do gene *COMT*. A forma mais longa, chamada de catecol-O-metiltransferase ligada à membrana (MB-*COMT*), é produzida principalmente por células nervosas no cérebro. Essa isoforma apresenta peso molecular de ~30 kDa, com 271 resíduos de aminoácidos e foi escolhida

como a sequência canônica. Outros tecidos e órgãos, incluindo o sangue, o fígado e os rins, produzem uma forma mais curta da enzima

chamada catecol-O-metiltransferase solúvel (S-COMT), com 221 resíduos de aminoácidos e peso molecular de ~25 kDa.

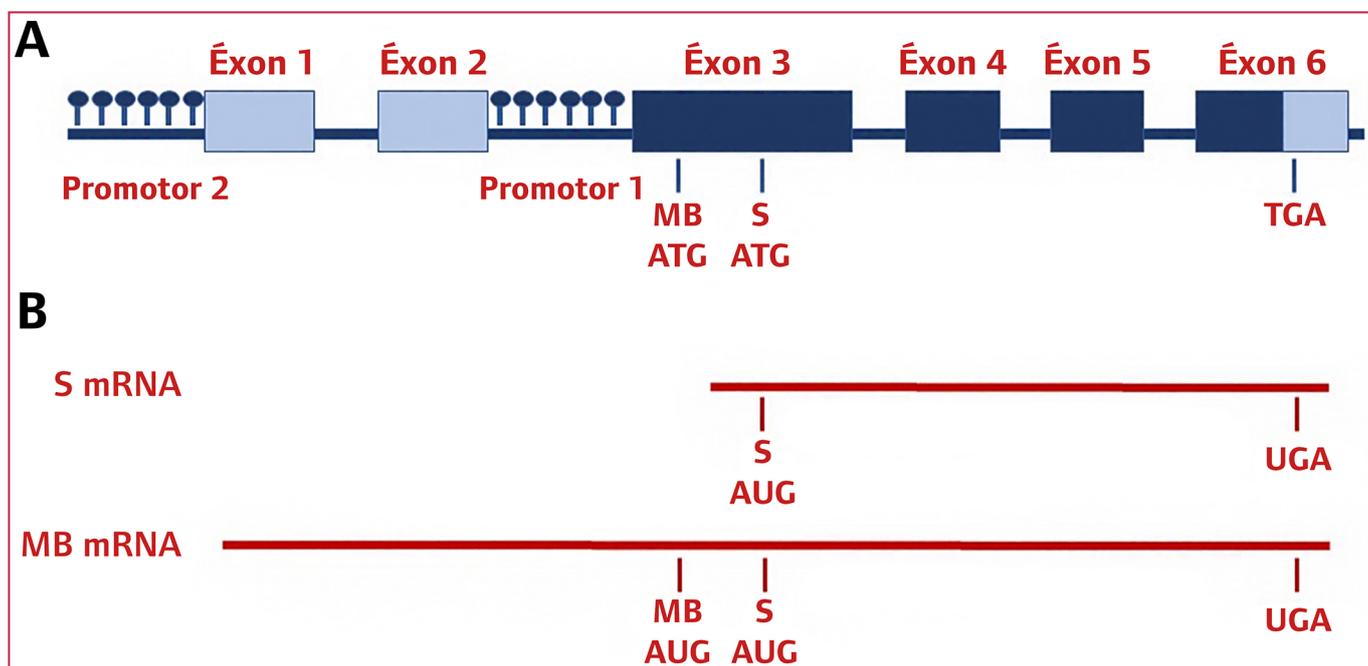


Figura 2. Gene *COMT* e seus transcritos. (A) Representação da organização de éxons e íntrons do gene (sem obediência de escala). As linhas representam íntrons e as caixas representam éxons. (B) As duas espécies de mRNA.

As catecolaminas são aminas derivadas do aminoácido tirosina. Seu nome refere-se à presença de um grupo catecol (grupo benzeno com duas hidroxilas laterais). As mais conhecidas são a dopamina, noradrenalina e adrenalina (ou epinefrina), consideradas aminas biogênicas, ou seja, aminas biologicamente ativas. Dopamina e noradrenalina funcionam como neurotransmissores no cérebro. Além disso, a medula adrenal também sintetiza noradrenalina e adrenalina.

A inativação das catecolaminas ocorre por dois tipos de reação: desaminação oxidativa, catalisada pela monoaminoxidase (MAO); O-metilação, catalisada pela COMT. A COMT tem como cofator o íon Mg^{++} e catalisa um processo de degradação extraneuronal pela transferência de um grupo metil de S-adenosilmetionina (SAM) para um grupo hidroxila em um núcleo de catecol (Figura 3).

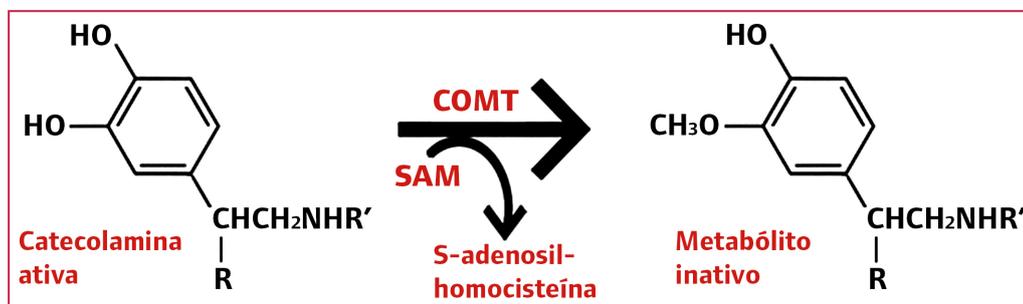


Figura 3. Reação de O-metilação de catecolamina. A enzima COMT catalisa a transferência de um metil da SAM para uma hidroxila do núcleo catecol.

As reações catalisadas pelas enzimas MAO e COMT podem ocorrer em qualquer sequência e seus produtos finais são excretados na urina como ácido homovanílico

(HVA), produzido a partir da dopamina, e ácido vanilmandélico (VMA), produzido a partir da noradrenalina e adrenalina (Figura 4).

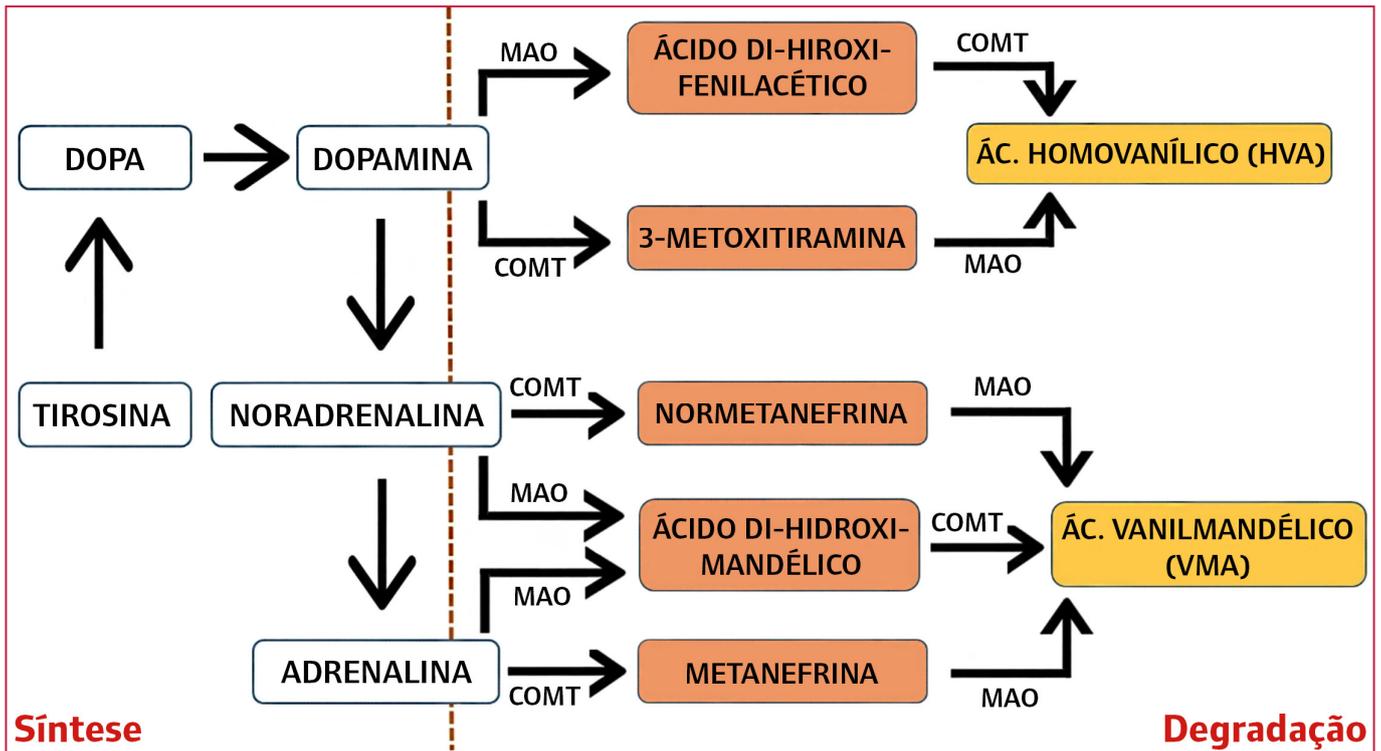


Figura 4. Síntese e degradação de catecolaminas. Os catabólitos ácido homovanílico (HVA) e ácido vanilmandélico (VMA) são excretados na urina.

RELAÇÃO DE COMT COM A ESQUIZOFRENIA

Uma vez que a enzima COMT desempenha um importante papel no catabolismo de neurotransmissores catecolaminérgicos ao nível dos terminais sinápticos, o desequilíbrio em suas taxas pode levar a uma desordem hormonal e fisiológica capaz de dificultar a discriminação ideal dos dados da realidade.

O nível de dopamina na área pré-frontal está intimamente associado à ação da enzima COMT. Alterações genéticas, lesões ou anormalidades de estruturas cerebrais podem afetar a disponibilidade da enzima. Com a redução de COMT surgem efeitos hiperdopaminérgicos; o excesso de COMT promove os efeitos hipodopaminérgicos (Figura 5).

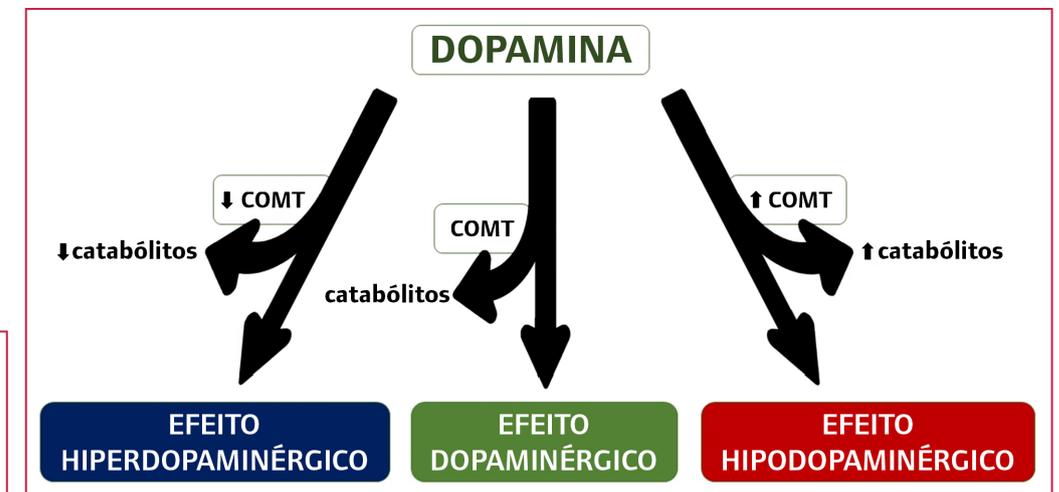


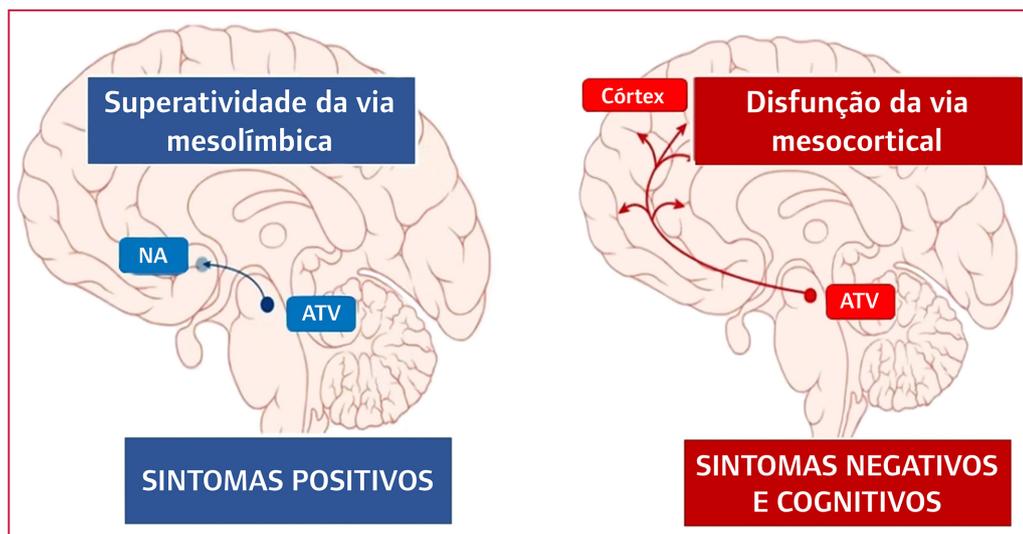
Figura 5. Atividade e degradação da dopamina. Variações na disponibilidade da enzima COMT afetam o nível de atividade da dopamina.

Uma hipótese interessante considera que uma das possíveis causas da esquizofrenia envolve o metabolismo e neurotransmissão de dopamina por comprometimento de certas vias dopaminérgicas (Figura 6). O mal funcionamento da **via dopaminérgica mesolímbica** pode estar vinculado ao aparecimento dos sintomas positivos da esquizofrenia (delírios, alucinações, pensamento

desordenado); enquanto que as alterações na **via dopaminérgica mesocortical** podem estar relacionadas aos sintomas negativos (redução do afeto, anedonia, iniciativa diminuída) e cognitivos. Os sintomas positivos parecem estar associados ao excesso de dopamina e os sintomas negativos e cognitivos a uma redução.

A **via dopaminérgica mesolímbica**, uma das quatro maiores vias dopaminérgicas do cérebro, também chamada via de recompensa, é uma via que se inicia na área tegmental ventral (no centro do mesencéfalo) e forma conexão com o sistema límbico através do núcleo accumbens.

A **via dopaminérgica mesocortical** é uma via neuronal que conecta a área tegmental ventral (no centro do mesencéfalo) ao córtex cerebral, em particular aos lobos frontais. É essencial para a função cognitiva do córtex pré-frontal dorsolateral e provavelmente está envolvida em aspectos de motivação e resposta emocional.



O gene *COMT* contém um **polimorfismo** que causa, na posição 158 do polipeptídeo (enzima *COMT*), a mudança de aminoácidos valina (Val) por metionina (Met), que promove modificação da atividade enzimática: a *COMT* com valina na posição 158 (*COMT*-Val) mostra uma capacidade de degradação pós-sináptica de dopamina cerca de 4 vezes maior que *COMT*-Met. Assim, o **polimorfismo funcional** Val¹⁵⁸Met no gene *COMT* afeta a regulação de dopamina, pois nos indivíduos homocigotos para o alelo Val (Val-Val), chamados inativadores rápidos, a enzima é eficaz no catabolismo da dopamina. Em contraste, a homocigose para o alelo Met (Met-Met), nos indivíduos chamados de inativadores lentos, favorece a ocorrência de efeitos hiperdopaminérgicos, possivelmente relacionados a sintomas positivos da esquizofrenia. Finalmente, indivíduos heterocigóticos (Val-Met) têm catabolismo intermediário entre os dois primeiros.

Ainda hoje, são controversos os resultados dos estudos abordando a relação de *COMT*

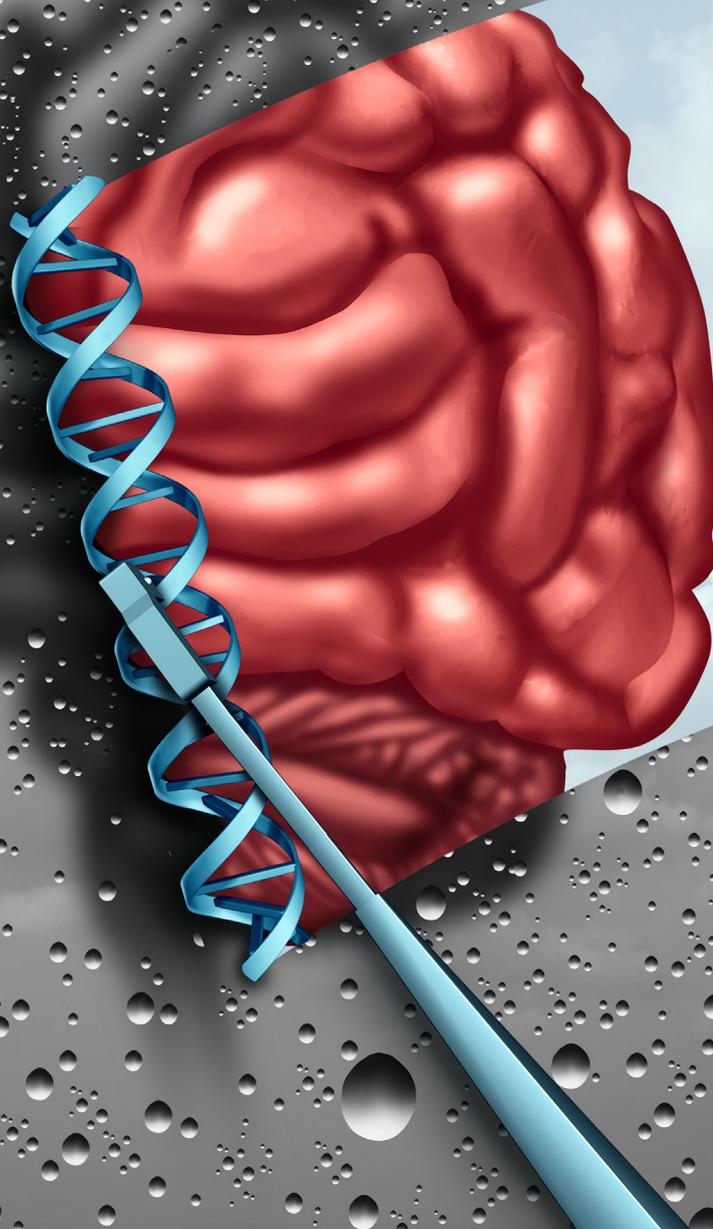
com a esquizofrenia. A etiologia multifatorial, aliada à complexidade fenotípica dentro do quadro clínico, dificulta a obtenção de fortes conclusões sobre a *COMT* na esquizofrenia. No entanto, pesquisas emergentes que levam mais em conta todos esses níveis de complexidade estão começando a fornecer um apoio promissor, mas longe de definitivo, para a visão de que a *COMT* influencia a suscetibilidade a pelo menos algumas formas de psicose.

Além de um possível papel na gênese da esquizofrenia, tem sido demonstrada grande probabilidade de relação entre polimorfismos do gene *COMT* e a suscetibilidade ao transtorno obsessivo-compulsivo, depressão e transtorno bipolar. Finalmente, o cenário mais provável pode ser assim resumido: o gene *COMT* mantém alguma relação com certas desordens psiquiátricas, como a esquizofrenia, e tudo indica que na patogênese da esquizofrenia, além do gene *COMT*, ocorrem contribuições variáveis de alguns outros genes envolvidos.

Figura 6. Vias dopaminérgicas relevantes para os sintomas da esquizofrenia. ATV = área tegmental ventral; NA = núcleo accumbens.

Polimorfismo é a existência de duas ou mais variantes genéticas em uma população de indivíduos em que, no mínimo, duas delas têm frequências acima de 1%.

Polimorfismo funcional corresponde ao tipo de polimorfismo que comprovadamente influencia as funções dos genes.



REFERÊNCIAS

- EGAN, M. F.; GOLDBERG, T. E.; KOLACHANA, B. S.; CALLICOTT, J. H.; MAZZANTI, C. M.; STRAUB, R. E.; GOLDMAN, D.; WEINBERGER, D. R. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *PNAS*, v. 98, n.12, p. 6917–6922, 2001.
- HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. *Bioquímica Ilustrada*. 5a edição. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- KAHN, R. S.; SOMMER, I. E.; MURRAY, R. M.; MEYER-LINDENBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; CANNON, T. D.; O'DONOVAN, M.; CORRELL, C. U.; KANE, J. M.; OS, J. V.; INSEL, T. R. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. v. 1, n. 15067, p. 1–23, 2015.
- WILLIAMS, H. J.; OWEN, M. J.; O'DONOVAN, M. C. Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia? *Schizophr Bull*. v. 33, n. 3, p. 635–641, 2007.