

Bir Grup Sağlıklı Gönüllüde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Gen Polimorfizmi

Dr. Nurten Erdal¹, Dr. M. Emin Erdal², Dr. Handan Çamdeviren³,
Dr. Tuba Gökdoğan², Dr. Hasan Herken⁴

ÖZET:

BİR GRUP SAĞLIKLI GÖNÜLLÜDE KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ (COMT) GEN POLİMORFİZMİ

Arkaplan ve Amaç: Katekol-O-Metiltransferaz (Catechol-O-methyltransferase ,COMT; EC 2.1.1.6) katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi insanda 22q11.2'de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. COMT gen polimorfizminin şizofreni, bipolar duygulanım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, migren gibi hastalıkların; agresif ve antisosyal davranışların patogenezinde etkili olduğu ve ayrıca astım, Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan katekol içerikli ilaçların metabolizmasında da rol oynadığı bilinmektedir. COMT geni için; 108/158. kodonunda guanin→adenin (G→A) değişimi, valin→metionin değişimine bağlı olarak belirlenen H (High, yüksek aktiviteli) ve L (Low, düşük aktiviteli) alellerin oluşturduğu üç genotip (HH, HL, LL) tanımlanmıştır. COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıkların tanı ve tedavisinde yön gösterici olması bakımından önemlidir. Bu çalışmada COMT geninin toplumumuzdaki yüksek ve düşük aktiviteli alel sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm, akrabalık ilişkisi olmayan 182 sağlıklı Türk denekte Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR, Polymerase Chain Reaction) ve RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: COMT genine ait H ve L alellerinin gen sıklığı sırası ile 0.58 ve 0.42 olarak saptandı. Çalışma grubuna katılan sağlıklı gönüllülerdeki COMT gen polimorfizminin alel dağılımı Hardy-Weinberg dengesinde idi.

Sonuç: COMT geninin polimorfizminin bilinmesinin, nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturması ve ilaç tedavilerine etkisi göz önünde bulundurulduğunda, bazı ruhsal hastalıkların nedenlerinin ortaya konmasına ve ilaç tedavilerinin bireyselleştirilmesine katkısı olabilir.

Anahtar sözcükler: katekol-O-metil transferaz, gen, polimorfizm

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:174-178

ABSTRACT:

THE POLYMORPHISM OF CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE GENE IN A HEALTHY TURKISH SAMPLE

Background and Objective: Catechol methyl-O-transferase (COMT) is an enzyme that has a role in the metabolism of medicine including 'catecholamine'. COMT enzyme is coded a gene localized in 22q11.2 of human. A functional polymorphism on COMT gene results in an alteration of the COMT gene activity. For COMT gene, as a result of (Guanin-Adenin) G-A and valin- methionine alteration in 108/158 codon, three genotypes having H (high activity) and L (low activity) alleles (HH,HL,LL) have been described. It has been known to be effective on pathogenesis of neuropsychiatric disorders, schizophrenia, bipolar affective disorder, Parkinson's disease, obsessive compulsive disorder, migraine, and aggressive-antisocial behavior. In addition it has been known to have role on the metabolism of 'catechol' including medicine that has been used in the treatment of illness as, asthma, and Parkinson's disease. The functional polymorphism of COMT gene is important as it guides to diagnosis and treatment of disorders due to neurotransmitter dysfunction. In this study, we aimed to elucidate allelic distribution of the COMT gene in a healthy people Turkish sample.

Method: This functional polymorphism has been determined in 182 healthy Turkish people having no relationship with each other by using polymerase-chain- reactions (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) methods.

Results: The frequency of H and L alleles of COMT gene are established as 0.58 and 0.42. The allelic distribution of the COMT gene polymorphism here was in Hardy-Weinberg equilibrium.

Conclusion: Knowing the COMT gene polymorphism may contribute to understanding of the etiology of some psychiatric disorders and may help to individualization of the treatment.

Key words: catechol-O- methyltransferase, gene, polymorphism.

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:174-178

GİRİŞ

Katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi, katekolaminleri ve katekolamin içeren ilaçları S-adenozil L-metionine bağlı olarak metil konjugasyon yoluyla

inaktif hale getirir (1-3). COMT enzimi endojen maddelerin metabolizmasında olduğu kadar hipertansiyon, astım ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan katekol içerikli ilaçların metabolizmasında da önemli bir rol oynar. COMT enzimi çeşitli memeli dokularında, meme, en-

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik¹ Tıbbi Biyoloji ve Genetik² Biyoistatistik³ Anabilim Dalı, MERSİN,
⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep - Turkey.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Hasan Herken, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep-Turkey
Telefon / Phone: +90 (342) 336 54 00/365 Faks / Fax: +90 (342) 336 54 05 Elektronik posta adresi / E-mail address: hasanherken@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Kasım 2002 / November 12, 2002

dometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarlarda yer alır (4-6). Bu enzim membrana bağlı (M-COMT) ya da eriyebilir (S-COMT) formlarda bulunabilir. Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları, iki farklı transkripsiyon başlama bölgesine sahip olan ve insanda 22q11.2 bölgesine yerleşmiş olan gen tarafından kodlanır (7). COMT enzim aktivitesi insanda karaciğer ve eritrositlerde genetik olarak polimorfiktir (5,8,9). Bu genetik polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Bu polimorfizm aynı zamanda COMT terminal instabilitesinde bireysel varyasyonlarla ilişkilidir. COMT enzim aktivite farklılığı; membrana bağlı formunun (M-COMT) 158., sitoplazmada çözülmüş formunun (S-COMT) 108. kodonundaki guanin adenin (G→A) değişimi valin→metionin değişimine yol açmaktadır. 108/158 kodonunda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek afiniteli COMT formunun (H), metionin bulunması durumunda ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu (L) meydana getirmektedir (2, 3, 10, 11). İki alel (Val108/158 veya H ve Met 108/158 veya L) ve üç genotip (Val158/Val158 veya H/H, Val158/Met158 veya H/L ve Met158/Met158 veya L/L) tanımlanmıştır (12). COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm enzim aktivitesinde 3-4 katlık farklılıklara neden olmaktadır. Plasenta ve HepG2 hepatoma hücreleri olmak üzere iki farklı DNA kaynağından elde edilen insan COMT gen dizisi 1 bp'lik farklılık gösterir ve DNA dizisinde yeni Nla III kesim bölgesi oluşturur (12). Bu aminoasit değişikliğinin insanlarda yüksek (COMT Val/Val, COMT Val/Met) ve düşük (COMT Met/Met) enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizmin şizofrenide, bipolar duygulanım bozukluğunda, migrende, agresif ve antisosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve Parkinson hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve irksal farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir (13-21). Bazı çalışmalarda ise anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun kliniğini etkilediği ileri sürülmüştür (14, 22-28). Yine şizofrenlerde L (düşük aktiviteli) alelini taşıyanların ailelerinde daha yüksek oranda şizofreni öyküsü olduğunu bildirilmiştir. (29). Yine L alelini taşıyanlarda bipolar I bozukluğun sıklığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yanı sıra ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (30-32). Papolos ve ark (1998) (15) ve Kirov ve ark (1999) (33) L alelini taşıyanların daha çok ultra-hızlı tipte (bipolar I) klinik gösterdiklerini öne sürmüşlerdir. Ohara ve ark. (1998) (34) ise unipolar depresyonlu hastaların daha çok L aleli taşıdıklarını bildirmişlerdir. Woo ve ark. (2002) (35) ise L/L genotipine sahip olan bireylerin daha çok panik bozukluk tanısı aldıklarını ve bu hastalardan L/L genotip yapısına sahip olanların tedaviye daha kötü yanıt verdiklerini göstermişlerdir. Son çalışmanın sonuçları COMT gen polimorfizminin bazı hastalıklara yatkınlığı arttırdığını ve panik bozukluğun seyri etkilediğini göstermesi yönünden önemlidir. Ayrıca bu genin polimorfizmi katekol içeren ilaçların metabolizmasını etkilediği için, düşük veya yüksek aktiviteli aleli taşıdığı bilinmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

Bu nedenle, bu çalışmada COMT gen polimorfizminin toplumumuzdaki sağlıklı kişilerdeki düşük ve yüksek aktivite- li alel frekansının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu, fiziksel ve ruhsal bir hastalığı olmayan sağlık çalışanlarından oluşturuldu. Aralarında akrabalık ilişkisi bulunanlar, alkol ve sigara bağımlılığı olanlar, gönüllü olmayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 182 sağlıklı, gönüllü denekten EDTA'lı kan örnekleri alındı. DNA, tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi.

Moleküler analiz

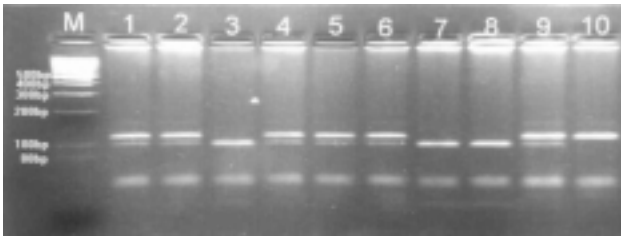
COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm PCR-RFLP yöntemiyle, Genotipler ise agaroz jel elektroforezi ve jel görüntüleme sistemi kullanılarak belirlendi. COMT geni (accession no.Z26491) 1947 pozisyonundaki G→A değişimine bağlı olarak meydana gelen polimorfizm, Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism PCR-RFLP) yöntemiyle belirlendi. PCR işlemi için, polimorfizmi içeren 185 bp'lik bölge 5'-GGAGCTGGG-GGCCTACTGTG-3' (forward) ve 5'-GGCCCTTTTCCAGGTCTGACA-3' (reversed) primerleri kullanılarak çoğaltıldı. PCR ortamı; 20-100ng DNA, 100mm dNTPs, 20 pmol primerlerden her biri, 1mM MgCl₂, 20 mM Tris-HCl pH 8.6, 50 mM KCl, %0.2 (w/v) bovine serum albumin ve 1U Taq polimerase (MBI Fermentas) olacak şekilde 25 ml'lik hacimde tam otomatik bir thermal cycler (Techne Genius) ile gerçekleştirildi. PCR şartları; 94°C'de 3 dakika ilk denaturasyon, 35 siklus 94°C'de 1 dakika denaturasyon, 60°C'de 1 dakika primer bağlanma (annealing) ve 72°C'de 1 dakika sentez (extension), daha sonra 72°C'de 7 dakika son sentez (final extension) şeklinde gerçekleştirildi. RFLP işlemi; PCR ürünü 10 ml'si 5 U Nla III (BioLabs Inc.) Restriksiyon enzimiyle 37°C'de 3 saatte gerçekleştirildi. RFLP sonucu, 0.5 mg/ml ethidium bromide içeren, % 4'lük NuSieve 3:1 Agarose (FMC BioProducts) jelde 120 Voltta 20-30 dakikalık elektroforez işleminden sonra gözlemlendi. Tüm değerlendirmelerde 100 bp'lik marker (100 bp DNA Ladder, MBI Fermentas) kullanıldı. UV ışık kullanılarak jel görüntüleme sistemiyle (Vilber Lourmat) genotipler belirlendi. Buna göre; 114, 36 ve 35 bp'lik sonuçlar, COMT-LL genotipi; 96, 35, 36 ve 18 bp'lik sonuçlar COMT-HH genotipi ve 114, 96, 36, 35 ve 18 bp'lik sonuçlar COMT-HL genotipi olarak değerlendirildi. Genotipleme, deneklerin durumunu (yaş, cinsiyet vs.) bilme- yen araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Her bir genotipin görülme sıklığı yüzde değer olarak hesaplandı. Her bir alele ait gen frekansları bulunarak çalışılan popülasyonun denge kontrolü Hardy-Weinberg ve ki-kare testleri ile belirlendi.

Tablo 1. COMT genine ait genotiplerin dağılımı ve alel frekansları

| Genotipler | Gözlenen frekanslar (%) | Beklenen frekanslar | X ² | P (SD=1) | Aleller | Alel frekansları |
|------------|-------------------------|---------------------|----------------|----------|---------|------------------|
| H/H | 63 (34.60) | 61.22 | 0.56 | 0.45 | H | 0.58 |
| H/L | 84 (46.15) | 88.67 | | | L | 0.42 |
| L/L | 35 (19.23) | 32.11 | | | | |



Şekil 1. COMT Gen polimorfizmine ait genotip örnekleri. M; DNA 100 bp marker (DNA Ladder MBI, Fermentas); 10 nolu örnek; HH, 1, 2, 4, 5, 6 ve 9 nolu örnekler HL, 3,7 ve 8 nolu örnekler LL genotipine ait örnekler.

BULGULAR

COMT geninin 108/158. kodonundaki G→A değişimi, Valin→Metionin değişimine bağlı olarak belirlenen H ve L alellerinin oluşturduğu genotipleme sonucuna göre; 63 (% 34.60) bireyin H/H, 84 (% 46.15) bireyin H/L ve 35 (% 19.23) bireyin L/L genotipinde olduğu saptandı. Genotip

dağılımı ve her bir alele ait gen frekansları hesaplandı. İncelenen popülasyonun COMT geni polimorfizmi bakımından Hardy-Weinberg dengesinde olduğu sonucuna varıldı. Araştırılan popülasyonda H alelinin gen frekansı 0.58, L alelinin gen frekansı ise 0.42 olarak hesaplandı (Tablo 1). Bazı bireylere ait COMT geni fonksiyonel polimorfizmini içeren elektroforez örnekleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

COMT geninin fonksiyonel polimorfizminde; H (ısıya dayanıklı, yüksek aktiviteli COMT formu) ve L (ısıya dayanıksız, düşük aktiviteli COMT formu) alellerinden oluşan üç genotip tanımlanmıştır. L/L genotipi düşük enzim aktivitesi göstererek katekolamin metabolizması yavaşlamakta; H/H ve H/L genotipi ise hızlı enzim aktivasyonu göstererek katekolamin metabolizması hızlanmaktadır. Bu nedenle L/L genotipinde bulunan bir bireyde, H/H ve H/L genotipine göre daha çok katekolamin bulunmaktadır. Genotiplere göre katekolamin metabolizmasında meydana gelen değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir (13). Bu çalışmada,

Tablo 2. Farklı hastalık ve popülasyonlarda genotip dağılımı ve alel frekansları

| Popülasyon | Gruplar | Toplam | Genotip Frekansı | | | Alel Frekansı | | Kaynak |
|---------------------------|----------|--------|------------------|-----------|-----------|---------------|------|--------|
| | | | H/H | H/L | L/L | H | L | |
| Tayvan | Kontrol | 191 | 117(0.61) | 63(0.33) | 11(0.06) | 0.77 | 0.23 | 24 |
| | PH | 222 | 125 (0.56) | 79 (0.36) | 18 (0.08) | 0.74 | 0.26 | |
| Çin | Kontrol | 62 | 37 (0.60) | 19 (0.30) | 6 (0.10) | 0.75 | 0.25 | 25 |
| | PH | 70 | 44 (0.63) | 21 (0.30) | 5 (0.07) | 0.78 | 0.22 | |
| Japon | Kontrol | 153 | 74(0.48) | 70(0.46) | 9(0.06) | 0.71 | 0.29 | 25 |
| | PH | 109 | 46 (0.42) | 47 (0.43) | 16 (0.15) | 0.64 | 0.36 | |
| Japon | Kontrol | 156 | 69 (0.44) | 76 (0.49) | 11 (0.07) | 0.69 | 0.31 | 25 |
| | PH | 176 | 100 (0.57) | 62 (0.35) | 14 (0.08) | 0.74 | 0.26 | |
| Hind-Avrupa kökenli beyaz | Kontrol | 173 | 40 (0.23) | 88 (0.51) | 45 (0.26) | 0.48 | 0.52 | 25 |
| | PH | 139 | 32 (0.23) | 70 (0.50) | 37 (0.27) | 0.48 | 0.52 | |
| Hind-Avrupa kökenli beyaz | Kontrol | 439 | 112(0.26) | 220(0.50) | 107(0.24) | 0.51 | 0.49 | 26 |
| | PH | 213 | 50 (0.23) | 106(0.50) | 57(0.27) | 0.48 | 0.52 | |
| Hind-Avrupa kökenli beyaz | Kontrol | 106 | 25 (0.24) | 52(0.49) | 29(0.27) | 0.49 | 0.51 | 8 |
| | Over CA | 108 | 27(0.25) | 54 (0.50) | 27 (0.25) | 0.50 | 0.50 | |
| Hind-Avrupa kökenli beyaz | Kontrol | 148 | 49(0.33) | 73(0.49) | 26(0.18) | 0.58 | 0.42 | 12 |
| | OKB | 73 | 14(0.19) | 36(0.49) | 23(0.32) | 0.44 | 0.56 | |
| Finlandiya | Kontrol | 66 | 14(0.21) | 30(0.46) | 22(0.33) | 0.44 | 0.56 | 16 |
| | PH | 158 | 39(0.25) | 80(0.50) | 39(0.25) | 0.50 | 0.50 | |
| Japon | Kontrol | 165 | 79(0.48) | 63(0.38) | 23(0.14) | 0.67 | 0.33 | 27 |
| | Meme CA | 150 | 60(0.40) | 72(0.48) | 18(0.12) | 0.64 | 0.36 | |
| ABD Siyah | Kontrol | 263 | 111(0.42) | 118(0.45) | 34(0.13) | 0.65 | 0.35 | 2 |
| | Meme CA | 265 | 130 (0.49) | 106(0.40) | 29(0.11) | 0.69 | 0.31 | |
| Beyaz | Kontrol | 379 | 83(0.22) | 190(0.50) | 106(0.28) | 0.47 | 0.53 | |
| | Meme CA | 389 | 105 (0.21) | 183(0.41) | 101(0.26) | 0.50 | 0.50 | |
| Türk | Kontrol | 64 | 22(0.34) | 30(0.47) | 12(0.19) | 0.58 | 0.42 | 17 |
| | Migren | 62 | 9 (0.14) | 40 (0.64) | 13 (0.21) | 0.47 | 0.53 | |
| Türk | Kontrol | 66 | 22(0.33) | 30(0.46) | 14(0.21) | 0.56 | 0.44 | 28 |
| | Vitiligo | 50 | 12 (0.24) | 27 (0.54) | 11 (0.22) | 0.50 | 0.50 | |
| Bu çalışma | Kontrol | 182 | 63(0.35) | 84(0.46) | 35(0.19) | 0.58 | 0.42 | |

PH: Parkinson Hastalığı, OKB:Obsesif Kompulsif Bozukluk, CA: Karsinom

COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi sağlıklı bireylerde çalışıldı. Çalışma grubunda H alelinin gen frekansı 0.58, L alelinin gen frekansı 0.42 olarak hesaplandı. Ülkemiz ve diğer ülkelerdeki bu gene ait hasta ve sağlıklı kontrollere ait frekanslar Tablo 2'de verilmiştir.

COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi bakımından toplumumuzun Amerika, Avrupa ve Hind-Avrupa kökenli beyaz toplumlara daha yakın; Japon, Çin ve Tayvan gibi uzak doğu kökenli toplumlara daha uzak olduğu görülmektedir. Fonksiyonel polimorfizm bakımından Doğulu toplumlarda düşük aktiviteli alelin daha az, yüksek aktiviteli alelin daha fazla sıklıklarda olduğu; Hind-Avrupa kökenli beyaz toplumlarda ise bu eğilimin daha normale doğru kayma eğilimi gösterdiği anlaşılmaktadır. Sağlıklı kontrol gruplarının gen frekanslarına dayanarak bazı hastalıklara bazı etnik grupların daha yakın olabileceği sonucunu çıkartamayız. Çünkü bir genin polimorfizminin o toplumda bir hastalığa yatkınlık oluşturup oluşturmadığının gösterilebilmesi için, aynı etnik ve coğrafi bölgeden alınan kontrol grubundan anlamlı bir şekilde farklılık göstermesi gerek-

mektedir.

Sonuç olarak; katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında önemli olan COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm, enzim aktivitesinde 3-4 katlık farklılıklara neden olmaktadır (18). Katekol içeren ilaçların parçalanmasında görev alan bir enzim olan COMT enziminin toplumlararası farklılık göstermesi nedeni ile yüksek aktiviteli alel oranı yüksek olan toplum ve bireylerde katekol içeren ilaç tedavileri uygulandığında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilir. Düşük aktiviteli alel sıklığı yüksek olan toplum ve bireylerde ise daha düşük doz ilaçla tedavi olanağı vardır. Bu nedenle, bazı nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisinin anlaşılmasında, tanısında ve tedavisinde bu enzimin fonksiyonel polimorfizminin bilinmesi önemlidir. Dopaminerjik sistem üzerinden etkili ilaçlar kullanırken hastaların COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi bakımından hangi genotipte olduğunun bilinmesi bize; hastalığın seyrinin önceden öngörülebilmesi, tedavide kullanılan ilaç dozunun düzenlenebilmesi ve ilaç dozlarının bireyselleştirilebilmesine olanak sağlaması açısından önemlidir.

Kaynaklar:

- Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999;59:4870-4875.
- Millikan RC, Pittman GS, Tse CK, Duell E, Newman B, Savitz D, Moorman PG, Boissy RJ, Bell DA. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 1998;19:1943-1947.
- Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1998;58:2107-2110.
- Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Nakashima H, Omae K, Watanabe M, Hibi T, Kitajima M. Progression of human breast cancers to the metastatic state is linked to genotypes of catechol-O-methyltransferase. *Cancer Lett* 2000;150:23-31.
- Paguet B, Fortier PK, Heroux J, Thibodeau PA, Wagner R, Liu J, Cantin A. Estrogen metabolism in lymphangiomyomatosis: catechol-o-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax* 2000;55:574-578.
- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:843-854.
- Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Golgberg R, Kucherpalati R, Papolos DF. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:468-472.
- Goodman JE, Lavigne JA, Hengstler JG, Tanner B, Helzlsouer KJ, Yager JD. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is not associated with ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;3:1373-1376.
- Thompson PA, Ambrosone C. Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;27:125-134.
- Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Hosoda K, Nakashima H, Omae K, Watanabe M, Hibi T, Kitajima M. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Lett* 2000;151:87-95.
- Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, Watson MA, Hoffman S, Comstock GW, Yager JD. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997;57:5493-5497.
- Karayorgou M, Altelmus M, Galke BL, Goldman D, Murphit DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-4575.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-256.
- Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cordna AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley G, Scamber P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153:268-270.
- Papolos DF, Veit S, Faedde GL, Saito T, Volavka J. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998;4:346-349.

16. Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics* 1997;7:65-71.
17. Erdal ME, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;94:193-196.
18. Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman HM. Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41:493-495.
19. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association of catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:835-837.
20. Lachman HM, Kelsoe J, Moreno, Katz S, Papolos DF, Lachman HM. Lack of association of catechol-O-methyltransferase (COMT) functional polymorphism in bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 1997;7:13-17.
21. Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kocila S. Catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000;14:73-78.
22. Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomp PA, Christensen H, Radgers B, Tan X, Easteal S. COMT and DRD3 polymorphism, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *Am J Med Genet* 2000;7:102-107.
23. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11:105-109.
24. Wu R M , Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF and H. D. Chern HD. The COMT L allele modifies the association between MAO-B polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001; 56:375-382.
25. Tai CH, Wu RM. Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's Disease. *Review Acta Med Okayama* 2002;56:1-6.
26. Hernan MA, Checkoway H, Brien RO, Mallen PC, Vivo ID, Colditz GA, Hunter DJ, Kelsey KT and Ascherio A. MAO-B intron 13 and COMT codon 158 polymorphism, cigarette smoking, and the risk of PD. *Neurology* 2002; 58:1381-1387.
27. Matsuo NHK, Mizutani KTM, Iwata H, MiuraTIS, Oya H, Obata Y. Limited association between a catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2001; 6:13-18.
28. Tursen U, Kaya I, Erdal ME, Derici E, Gunduz O, Ikizoglu G. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002;294:143-146.
29. Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D. Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:299-303.
30. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet* 1998;8:221-225.
31. Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G, Deng H, Liu J, Murray R, Liu X, Collier DA. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997;7:34-39.
32. Biomed European Bipolar Collaborative Group. No association between bipolar disorder and alleles at a functional polymorphism in the COMT gene. *Br J Psychiatry* 1997;170:8-13.
33. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:342-345.
34. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ohara K. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 1998;9:1305-1308.
35. Woo JM, Yoon KS, Yu BH. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1785-1787.