

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL

CAROLINA DE NICOLA BASSAN

TDAH e a sua correlação com o gene COMT

Ituiutaba - MG

2024

CAROLINA DE NICOLA BASSAN

TDAH e a sua correlação com o gene COMT

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da  
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção  
do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Karen Calábria

Ituiutaba - MG

2024

CAROLINA DE NICOLA BASSAN

TDAH e a sua correlação com o gene COMT

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas

Ituiutaba, xx outubro de 2024.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciana Karen Calábria (Doutorado - UFU)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gabriela Lícia Santos Ferreira (Doutorado - UFU)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Carla Patrícia Bejo Wolkers (Doutorado - UFU)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, irmão e cunhada que nunca mediram esforços para me entregar um ensino de qualidade, além de todo o incentivo recebido, que foi essencial para realizar esse trabalho.

Aos meus amigos por toda ajuda e companheirismo, em todas as áreas da minha vida durante toda a minha graduação.

À minha orientadora Luciana Karen Calábria por todo o conhecimento, esforço e paciência que me proporcionou durante o trabalho.

## **APRESENTAÇÃO**

O formato deste Trabalho de Conclusão de Curso cumpre as normas aprovadas pelo Curso de Ciências Biológicas do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia (Portaria COBIP N° 18, de 13 de setembro de 2023).

Este trabalho foi redigido no formato de artigo científico, em português, representando o estudo na íntegra e será submetido à Revista Multidisciplinar em Saúde (<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem>) somente após as considerações dos membros da banca examinadora e correções sugeridas, se houver.

## RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do desenvolvimento neurológico relacionado ao comportamento e ao autocontrole, o qual afeta diretamente a atenção, hiperatividade e a impulsividade, sintomas que são encontrados na infância e que podem persistir até na fase adulta. Sendo caracterizado como um transtorno multifatorial e poligênico, o TDAH está intimamente ligado ao transporte e receptores dopaminérgico e serotoninérgico, e um dos genes candidatos a susceptibilidade do seu desenvolvimento é o *COMT*. Este gene é responsável por codificar e regular a expressão da proteína com função enzimática catecol-*O*-metiltransferase que atua na transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal, relacionando-se diretamente com a disponibilidade de dopamina. Assim, este estudo investigou as características genéticas e bioquímicas de COMT de *Homo sapiens* utilizando ferramentas de biologia computacional e revisão bibliográfica, na tentativa de correlacionar o gene e a proteína expressa com o TDAH. Os dados levantados *in silico* não confirmam sua relação com o TDAH, nem mesmo em relação aos fármacos indicados para o tratamento do transtorno ou tendo a COMT como alvo. Estudos futuros são necessários para correlacionar aspectos estruturais das isoformas da COMT (S e MB) e suas variantes com o TDAH.

**Palavras-chave:** Catecol-*O*-metiltransferase. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Biologia computacional.

## ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder related to behavior and self-control, directly affecting attention, hyperactivity and impulsivity. These symptoms manifest in childhood and can persist into adulthood. Characterized as a multifactorial and polygenic, ADHD is closely linked to the dopamine and serotonin transporters and receptors. One susceptibility gene involved in its development is *COMT*. This gene encodes and regulates the catechol-O-methyltransferase enzyme, which plays a role in dopamine transmission in the prefrontal cortex, thereby influencing dopamine availability. This study investigated genetic and biochemical characteristics of *Homo sapiens COMT* using computational biology tools and literature review, aiming to correlate the gene and expressed protein with ADHD. *In silico* data did not confirm its association with ADHD, nor with drugs indicated for its treatment or targeting *COMT*. Future studies are needed to correlate structural aspects of *COMT* isoforms (S and MB) and their variants with ADHD.

**Keywords:** Catechol-O-methyltransferase. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Computational biology.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O gene COMT codifica a proteína com função enzimática catecol-O-metiltransferase (COMT, EC 2.1.1.6) responsável por catalisar a transferência de um grupo metil de S-adenosilmetionina para catecolaminas, incluindo os neurotransmissores dopamina, adrenalina e noradrenalina (Axelrod; Tomchick, 1958). A enzima COMT participa da transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal (Karoum; Chrapusta; Egan, 1994) e os seus altos níveis foram relatados nos tecidos periféricos, enquanto os baixos níveis estão expressos no cérebro (Myöhänen; Schendzielorz; Männistö, 2010).

A COMT participa das vias do metabolismo da tirosina em seis reações diferentes (Figura 1), sendo as irreversíveis na conversão da dopamina em 3-metoxitiramina; noradrenalina em L-nor-metanefrina; adrenalina em L-metanefrina; 3,4-diidroxifeniletilenoglicol em 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenoglicol; 3,4-diidroxifenil-acetato em homovanilato; e a reversível 3,4-diidroximandelato em 3-metoxi-4-hidroximandelato (KEGG, 2024a).

Ademais, a COMT participa da metabolização da dopamina em 3-metoxitiramina e do ácido-3,4-diidroxifenilacético em ácido homovanílico nas células gliais. No neurônio pré-sináptico a COMT participa da mesma reação logo que a dopamina é recaptada pelo seu transportador na fenda sináptica (Figura 2) (KEGG, 2024b).

Evidências recentes sugerem uma deficiência na expressão de COMT associada à pré-eclâmpsia (Kanasaki *et al.*, 2008), Doença de Parkinson (Lu *et al.*, 2013), depressão (Opmeer *et al.*, 2010; Antypa; Drago; Serretti, 2013), bipolaridade (Hosang *et al.*, 2017), esquizofrenia (Rangel; Santos, 2013) e TDAH (Rommelse *et al.*, 2010). Em alguns casos raros, a deleção do cromossomo no qual está o gene COMT pode estar relacionada com o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) associado com o Transtorno do Espectro Autista (Niklasson *et al.*, 2009).

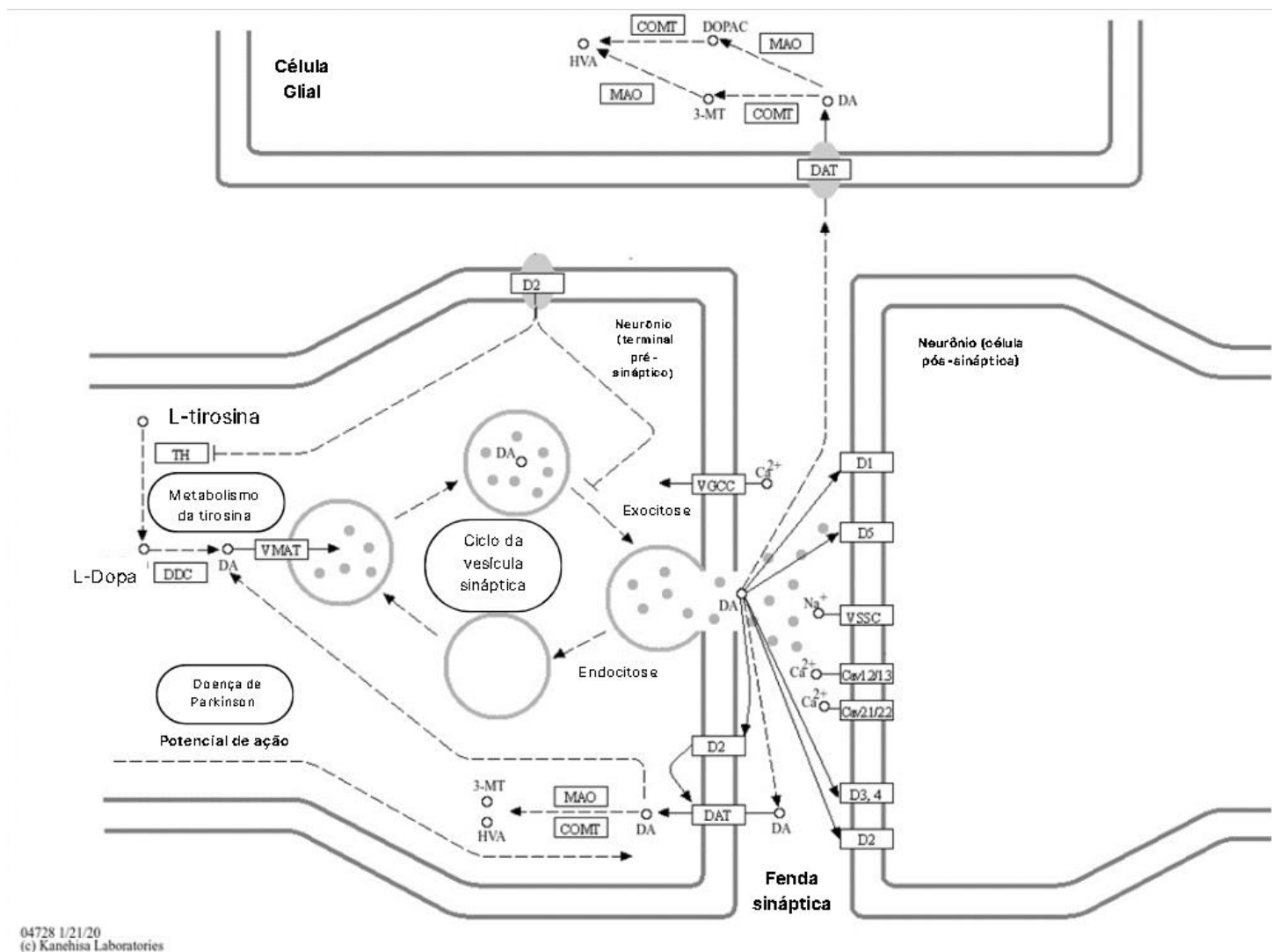
O TDAH é uma síndrome complexa e heterogênea com etiologia multifatorial, sendo um dos mais comuns distúrbios neurocomportamentais encontrados na infância, podendo continuar na idade adulta (Henríquez-Henríquez *et al.*, 2010; Ortega-Roja *et al.*, 2017), com 5 a 8% de crianças diagnosticadas no mundo (WHO, 2019).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais define o TDAH como altos níveis de desatenção e hiperatividade e impulsividade de comportamentos, tendo vários fatores de risco associados e classificados como temperamentais, ambientais, genéticos e fisiológicos, além dos modificadores do curso (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Entretanto, atualmente é reconhecido como um transtorno do desenvolvimento neurológico, que influencia no comportamento (Antai-Otong; Zimmerman, 2016).



Figura 2- Participação da COMT na sinapse dopaminérgica



Fonte: Adaptado de KEGG (2024b).

Diferentes estudos ômicos já foram realizados na investigação do TDAH, incluindo o de Pivac *et al.* (2011) que revelou associação de TDAH com alterações na glicemia plasmática e proteínas glicadas. Por outro lado, o metaboloma da urina indicou alteração de moléculas envolvidas em diferentes vias metabólicas, incluindo a biossíntese de catecolaminas, entretanto sem menção a COMT (Tian *et al.*, 2022).

Apesar dos genes candidatos para o TDAH já terem sido revelados e estarem relacionados ao transporte dopaminérgico e serotoninérgico, como: receptores dopaminérgicos, COMT e monoamino oxidase (Rommelse *et al.*, 2010), ainda não há estudos que confirmem a relação entre todos esses genes (Franke; Neale; Faraone, 2009).

A relação entre o gene COMT e o TDAH mostra-se contraditória em diversas pesquisas. Eisenberg *et al.* (1999) apresentam uma associação provisória entre os tipos de TDAH impulsivo-hiperativo (e combinados) e o genótipo COMT, com algum grau de heterogeneidade genética comportamental subjacente ao fenótipo de TDAH. Para a associação baseada em família, a análise do Risco Relativo de Haplótipo (HRR) da transmissão do alelo dos pais para os descendentes foi possível observar uma associação significativa do polimorfismo COMT e TDAH, indicando a transmissão preferencial do alelo COMT Val de alta atividade enzimática para descendentes com TDAH. No entanto, ao examinar os genótipos, nenhuma associação significativa foi observada entre o genótipo COMT e TDAH, embora um excesso do genótipo Val/Val tenha distinguido os descendentes. Assim, sugere-se que o alelo COMT Val de alta atividade (e o genótipo Val/Val) está associado ao fenótipo de TDAH impulsivo-hiperativo.

Por outro lado, estudo de Caspi *et al.* (2008) revelou que a heterogeneidade, em termos de comportamento antissocial, entre crianças com TDAH diagnosticado está desassociada das variações no gene COMT.

A utilização de drogas farmacológicas e terapia comportamental são úteis no tratamento das crianças portadoras de TDAH, sendo que os estimulantes derivados de metilfenidato ou de anfetaminas são os mais utilizados na terapêutica medicamentosa (Franca *et al.*, 2021). Tanto os estimulantes (metilfenidato e anfetaminas), quanto os não estimulantes (atomoxetina e agonistas  $\alpha$ -2 de liberação prolongada - guanfacina e clonidina) são aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento do TDAH (Sharma; Couture, 2014).

Neste sentido, apesar de existirem diversas investigações sobre os sinais e sintomas do TDAH e a validação do polimorfismo Val158Met do COMT ligado ao TDAH, estes estudos são encontrados isoladamente, se fazendo necessário reunir suas informações em um tratado único, revelando sua caracterização genética e bioquímica e correlação mais ampla com o

TDAH. Essas informações poderão auxiliar em diagnósticos mais precisos e tratamentos farmacológicos mais adequados do TDAH.

## 2 METODOLOGIA

Para análise *in silico*, plataformas e bancos de dados livres foram utilizados buscando pelo nome do gene ou da enzima, ou ainda utilizando a sequência de aminoácidos no formato FASTA. As características do gene COMT de *Homo sapiens* quanto a sua localização no cromossomo e número de pares de base foram obtidas nos bancos de dados NCBI - *National Center of Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e UniProt - *UniProt Knowledgebase* (<https://www.uniprot.org/>), enquanto a expressão diferencial do RNAm foi levantada no *The Human Protein Atlas* (<https://www.proteinatlas.org/>) e o mapeamento de fenótipos foi realizado no OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man* (<https://www.omim.org/>).

As características bioquímicas da proteína COMT de *Homo sapiens* quanto a sua família (Interpro - <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>), sua composição em aminoácidos na sequência primária (PredictProtein - <https://predictprotein.org/> e ProtParam - <https://web.expasy.org/protparam/>), tipos e número de arranjos na estrutura secundária (PsiPred - <http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>) e estrutura tridimensional (AlphaFold - <https://alphafold.ebi.ac.uk/>) foram obtidas a partir de consulta em bancos de dados e softwares de livre acesso. Os sítios e domínios ligantes foram levantados no Prosite (<https://prosite.expasy.org/>) e a validação dos sítios de fosforilação foi realizada no NetPhos 3.1 (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetPhos-3.1/>) considerando escore acima de 0,550.

Finalmente, a localização subcelular foi conseguida por meio do PSORTII - *Protein Subcellular Localization Prediction Tool* (<https://psort.hgc.jp/form2.html>) e as vias de sinalização, rotas metabólicas foram obtidas a partir do KEGG - *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (<https://www.kegg.jp/kegg/kegg2.html>) e o levantamento dos fármacos envolvidos no tratamento do TDAH foi realizado no banco de dados DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gene *COMT* de *Homo sapiens*, oficialmente nomeado como catecol-O-metiltransferase tem como código de acesso o ID 1312 no NCBI, ID P21964 no Uniprot e ID 116790 no OMIM. O gene está localizado no cromossomo 22q11.21 e possui oito éxons, com dois fenótipos relacionados, para o transtorno de pânico e a esquizofrenia. A principal expressão em RNAseq está descrita na placenta, seguida da glândula adrenal, ovário, pulmão, bexiga urinária e esôfago. Contudo, a expressão diferencial da proteína em órgãos e tecidos foi descrita com ênfase no cerebelo, rim, bexiga urinária, epidídimo, placenta e pele.

Sua proteína enzimática expressa possui código NP\_000745.1 no NCBI. No Interpro, a COMT é caracterizada por pertencer à superfamília das metiltransferases dependentes de S-adenosil-L-metionina (IPR029063). Com um total de 271 aminoácidos em sua composição, tendo como majoritários a leucina (15,5%), valina (8,5%), alanina e glicina (7,7%, cada).

A sequência secundária e a estrutural tridimensional predita no AlphaFold (AF-P21964-F1) estão demonstradas na figura 3. Ressalta-se que não há um consenso em relação à quantidade de arranjos, uma vez que no Psipred está descrito a presença de 10 arranjos alfa-hélice, oito conformação-beta e 19 dobra-beta, enquanto no PredictProtein são 9 arranjos alfa-hélice, sete conformação-beta e 17 dobra-beta.

A COMT é uma enzima muito importante no sistema nervoso e sua regulação por modificações pós-traducionais pode impactar na sua função. A sua forma fosforilada pode estar presente no cérebro e pode indicar alguma regulação da COMT (Øverbye; Seglen, 2009), uma vez que a presença de COMT em frações solúveis e sedimentáveis sugere que a forma enzimática seja classificada por tamanho e não por localização.

A localização subcelular foi predita, sendo majoritária no citoplasma (34,8%) e no núcleo (21,7%). Estudo de Grossman *et al.* (1985) revelou a atividade de COMT na membrana externa mitocondrial de hepatócitos, porém a enzima já foi localizada também no citosol de células hepáticas e renais (Rao *et al.*, 2007), e na membrana plasmática e retículo endoplasmático de neurônios (Gnegy, 2012). Isso demonstra que possivelmente a COMT possua isoformas que estão distribuídas em localizações subcelulares dependendo do tipo celular e tecidual.

A COMT apresenta três intervalos de sítios de miristoilação, sendo eles entre os aminoácidos 70-75, 116-121 e 256-261. A predição desta modificação pós-traducional não pode ser validada por ausência de ferramenta de bioinformática. A miristoilação é uma modificação irreversível que ocorre principalmente em proteínas citoplasmáticas (Ramazi; Zahiri, 2021) que desempenham papel importante na estabilização da maturação da estrutura





A participação da COMT na biossíntese do hormônio esteroide foi indicada pelo KEGG. A COMT participa do metabolismo oxidativo do  $17\beta$ -estradiol. A molécula é parcialmente convertida em estrona e seus metabólitos principais gerados são 2-hidroxi- $17\beta$ -estradiol e 2-hidroxiestrona (2-HO-E2/-E1) (Gerstner *et al.*, 2008). A COMT atua no metabolismo destes substratos gerando 2-metoxiestradiol ou 4-metoxiestrona, respectivamente (Liehr; Roy, 1990; Liehr; Ricci, 1996; Hill *et al.*, 2012). A regulação da enzima COMT é diretamente influenciada pela ação do estrogênio, o qual inibe a transcrição do gene por meio de dois elementos presentes no promotor de COMT (Xie; Ho; Ramsden, 1999; Jiang *et al.*, 2003; Weinshilboum, 2006).

Apesar do KEGG revelar que o TDAH está ligado ao metabolismo da dopamina e da serotonina, não foi possível encontrar relação direta da COMT com o metabolismo desses neurotransmissores, a não ser quanto ao metabolismo da tirosina (Figura 1).

O levantamento de indicações farmacológicas para o TDAH no DrugBank utilizando como busca “ADHD” revelou 16 drogas, sendo elas amitriptilina, amfetamina, atomoxetina, bupropiona, clonidina, dexmetilfenidato, dextroamfetamina, guanfacina, imipramina, lisdexamfetamina, metamfetamina, metilfenidato, modafinil, selegilina, serdexmetilfenidato e viloxazina. No entanto, ao levantar as drogas que tem como alvo a COMT, outras 27 drogas foram listadas, sendo três com ação farmacológica comprovada (entacapona, opicapona e tolcapona), três sem ação comprovada (epinefrina, fenitoína e metildopa) e as demais com ação farmacológica desconhecida (3,4-diidroxil-2-nitrofenil-fenil-metanona, 2-metoxiestradiol, 3,5-dinitrocatecol, 7,8-diidroxil-4-fenil-2H-cromo-2-one, ademetionina, apomorfina, BIA, estrogênios conjugados, dietilestilbestrol, dobutamina, dopamina, equinacósida, estradiol, etinilestradiol, isoprenalina, micafungina, N-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurina-9-il)-3,4-diidroxioxolana-2-il]prop-2-enil]-2,3-diidroxil-5-nitrobenzamida, nialamida, nilidrina e propionato de testosterona).

Curiosamente, os fármacos indicados para TDAH e os alvos que interferem na ação da COMT não possuem correlação. Apesar disso, o uso de metilfenidato no tratamento do TDAH está de acordo com a alta atividade da enzima COMT que reduz os níveis sinápticos, aumentando a captação de dopamina, já que essa droga eleva os níveis desse neurotransmissor, inibindo o transportador de dopamina e, assim, bloqueando a sua recaptação (Eisenberg *et al.*, 1999).

#### **4 CONCLUSÃO**

Os dados levantados descrevem as características genéticas e bioquímicas de COMT de *Homo sapiens*, mas não confirma sua relação com o TDAH, nem mesmo em relação aos fármacos indicados para o tratamento do transtorno ou tendo a COMT como alvo. Estudos futuros são necessários para correlacionar aspectos estruturais das isoformas da COMT (S e MB) e suas variantes com o TDAH.

**REFERÊNCIAS**

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DMS-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014, 948p.

ANTAI-OTONG, D.; ZIMMERMAN, M. L. Treatment Approaches to Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Nursing Clinics of North America*, v. 51, n. 2, p. 199-211, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2016.01.005>.

ANTYPA, N.; DRAGO, A.; SERRETTI, A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 37, n. 8, p. 1597-1610, 2013. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.006).

AXELROD, J.; TOMCHICK, R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 233, n. 3, p. 702-705, 1958. DOI: [10.1016/S0021-9258\(18\)64731-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64731-3).

CASPI, A. *et al.* A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, v. 65, n. 2, p. 203–210, 2008b. DOI: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.24>.

CHIDA, T. *et al.* N-Myristoylation is essential for protein phosphatases PPM1A and PPM1B to dephosphorylate their physiological substrates in cells. *The Biochemical Journal*, v. 449, n. 3, p. 741–749, 2013. DOI: [10.1042/BJ20121201](https://doi.org/10.1042/BJ20121201).

EISENBERG, J. *et al.* Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity val allele with adhd impulsive-hyperactive phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, v. 88, n. 5, p. 497–502, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19991015\)88:5%3C497::AID-AJMG12%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19991015)88:5%3C497::AID-AJMG12%3E3.0.CO;2-F).

KAROUM, F.; CHRAPUSTA, S. J.; EGAN, M. F. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple twopool model. *Journal of Neurochemistry*, v. 63, n. 3, p. 972-979, 1994. DOI: [10.1046/j.1471-4159.1994.63030972.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63030972.x).

FRANCA, E. J. *et al.* Importância do diagnóstico precoce em crianças com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade: revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/reac.e7818.2021>.

FRANKE, B.; NEALE, B. M.; FARAONE, S. V. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics*, v. 126, p. 13–50, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0663-4>.

GERSTNER, S. *et al.* The influence of metabolism on the genotoxicity of catechol estrogens in three cultured cell lines. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 52, n. 7, p. 823–829, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700489>,

GNEGY, M. E. Catecholamines. In: SIEGEL, G. J. *et al.* (org.). Basic Neurochemistry. 8. ed. [S.l.]: Elsevier, 2012, p. 283-299. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00014-6>.

GROSSMAN, M. *et al.* Soluble and particulate forms of rat catechol-O-methyltransferase distinguished by gel electrophoresis and immune fixation. *Journal of Neurochemistry*, v. 44, n. 2, p. 421-442, 1985 DOI: 10.1111/j.1471-4159.1985.tb05432.x.

HENRIQUEZ-HENRIQUEZ, M. *et al.* Modelos neurocognitivos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus implicaciones en el reconocimiento de endofenotipos. *Revista de Neurologia*, v. 50, n. 2, p. 109-116, 2010. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5002.2009082>.

HILL, L. D. *et al.* Catechol-O-methyltransferase (COMT) single nucleotide polymorphisms and haplotypes are not major risk factors for polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 350, n. 1, p. 72–77, 2012. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.022.

HOSANG, G. M. *et al.* Stressful life events and catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in bipolar disorder. *Depression and Anxiety*, v. 34, n. 5, p. 419-426, 2017. DOI: 10.1002/da.22606.

JIANG, H. *et al.* Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*, v. 45, n. 7, p. 1011–1018, 2003. DOI: 10.1016/s0028-3908(03)00286-7.

JIN, J.; PAWSON, T. Modular evolution of phosphorylation-based signalling systems. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, v. 367, n. 1602, p. 2540–2555, 2012. DOI: 10.1098/rstb.2012.0106.

KANASAKI, K. *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*, v. 453, p. 1117–1121, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06951>.

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Metabolismo da tirosina, 2024a. Disponível em: <https://www.kegg.jp/pathway/map00350+K00545>. Acesso em: 01 maio 2024.

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Sinapse dopaminérgica, 2024b. Disponível em: <https://www.kegg.jp/pathway/map04728+K00545>. Acesso em: 01 maio 2024.

LIEHR, J. G.; RICCI, M. J. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, n. 8, p. 3294–3296, 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.8.3294.

LIEHR, J. G.; ROY, D. Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 8, n. 4, p. 415–423, 1990. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90108-u.

LECHUN, L. *et al.* The COMT Val158Met polymorphism as an associated risk factor for Parkinson's disease in Asian rather than Caucasian populations. *Neurology India*, v. 61, n. 1, p. 12-16, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.108121>.

MYÖHÄNEN, T. T.; SCHENDZIELORZ, N.; MÄNNISTÖ, P. T. Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *Journal of Neurochemistry*, v. 113, n. 6, p. 1632-1643, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06723.x>.

NIKLASSON, L.; RASMUSSEN, P.; ÓSKARSDÓTTIR, S.; GILLBERG, C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, v. 30, n. 4, p. 763–773, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.10.007>.

OPMEER, E. M.; KORTEKAAS, R.; ALEMAN, A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*, v. 92, n. 2, p. 112-133, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.003>.

ORTEGA-ROJAS, J. *et al.* Estudio de variantes de los genes BDNF, COMT, DAT1 y SERT en niños colombianos con déficit de atención. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, v. 46, n. 4, p. 222-228, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.08.006>.

ØVERBYE, A.; SEGLEN, P. Phosphorylated and non-phosphorylated forms of catechol O-methyltransferase in rat liver, brain and other tissues. *The Biochemical Journal*, v. 417, n. 2, p. 535-545, 2009. DOI: 10.1042/BJ20081284.

ØVERBYE, A.; FENGSRUD, M.; SEGLEN, P. O. Proteomic analysis of membrane-associated proteins from rat liver autophagosomes. *Autophagy*, v. 3, n. 4, p. 300–322, 2007. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.3910>.

PIVAC, N. *et al.* Human plasma glycome in attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders. *Molecular and Cellular Proteomics*, v. 10, n. 1, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1074/mcp.m110.004200>.

RAMAZI, S.; ZAHIRI, J. Post-translational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. *Database: the journal of biological databases and curation*, v. 2021, p. 1-20, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/database/baab012>.

RANGEL, B. L.; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia, revisão de literatura. *Revista UNINGÁ Review*, v.16, n. 3, p. 27-31, 2013. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1477>. Acesso em: 7 mai. 2024.

RAO, F. *et al.* Catecholamines, Pheochromocytoma, and Hypertension: Genomic Insights. In: LIP, G. Y. H.; HALL, J. E. (eds.). *Comprehensive hypertension*. 3. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007, p. 895-911. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03961-1.50075-1>.

ROMMELSE, N. N. J. *et al.* Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, v. 19, n. 3, p. 281-295, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0092-x>.

SHARMA, A.; COUTURE, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, v. 48, n. 2, p. 209-225, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028013510699>.

TIAN, X. *et al.* Urinary Metabolomic Study in a Healthy Children Population and Metabolic Biomarker Discovery of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in Psychiatry*, v. 20, n. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.819498>.

WEINSHILBOUM, R. M. Pharmacogenomics: catechol O-methyltransferase to thiopurine S-methyltransferase. *Cellular and molecular neurobiology*, v. 26, n. 4–6, p. 539–561, 2006. DOI: 10.1007/s10571-006-9095-z.

WHO. World Health Organization. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2019. Disponível em: [https://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB\\_leaflet\\_2019\\_mnh\\_214\\_en.pdf?ua=1&ua=1](https://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB_leaflet_2019_mnh_214_en.pdf?ua=1&ua=1). Acesso em: 27 abr. 2023.

WRIGHT, M. H. *et al.* Protein myristoylation in health and disease. *Journal of Chemical Biology*, v. 3, n. 1, p. 19–35, 2010. DOI: 10.1007/s12154-009-0032-8.

XIE, T.; HO, S. L.; RAMSDEN, D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Molecular pharmacology*, v. 56, n. 1, p. 31–38, 1999. DOI: 10.1124/mol.56.1.31.