COMT-Profil – Genetik & Epigenetik

Hintergrund und diagnostische Bedeutung der COMT-Haplotypanalyse

NEU: mit Bestimmung der COMT-Promotormethylierung

Einführung

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) inaktiviert die Catecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sowie die Catecholöstrogene (2- und 4-Hydroxyöstrogene). Methylgruppendonor ist S-Adenosylmethionin (SAM), Cofaktor ist Magnesium. Die COMT-Aktivität prägt damit Stressverarbeitung, präfrontale Dopaminverfügbarkeit, Schmerzempfindlichkeit und Östrogenabbau – und sie verbraucht Methylgruppen aus dem Methylierungszyklus.

Die Enzymaktivität wird auf zwei Ebenen festgelegt: genetisch durch drei gekoppelte Polymorphismen, die zu Haplotypen mit hoher, mittlerer oder niedriger Aktivität kombinieren, und epigenetisch durch die Methylierung der Promotorregion, die bestimmt, wie stark das Gen tatsächlich abgelesen wird. Neu bestimmt MMD zusätzlich zur Genotypisierung die COMT-Promotormethylierung. Damit wird aus der lebenslang festen Anlage ein Befund zum aktuellen, veränderlichen Regulationszustand.

Klinische Einsatzgebiete

- Chronischer Stress, Erschöpfung, verminderte Stressresilienz
- Innere Unruhe, Reizüberflutung, Schlafstörungen
- Erhöhte Schmerzempfindlichkeit, chronische Schmerzsyndrome
- Konzentrations- und Stimmungsstörungen, ADHS-Begleitdiagnostik
- Hormonabhängige Beschwerden, Fragen des Östrogenabbaus
- Störungen des Methylierungsstoffwechsels (mit MTHFR)
- Planung einer Therapie mit Methylgruppendonatoren
- Therapie mit catecholischen Substanzen (z. B. L-DOPA)
- Prävention, Healthy Aging und Longevity-Medizin
- Verlaufskontrolle epigenetisch wirksamer Interventionen

Büroanschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Breiter Weg 10A
39104 Magdeburg

Telefon:
(0391) 5353797

E-Mail:
mmd@mmd-web.de

Laboranschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Im ZENIT II
Brenneckestr. 20
39118 Magdeburg

Telefon:
(0391) 6117 209

E-Mail:
labor@mmd-web.de

Geschäftsführer:
Prof. Dr. habil. Brigitte König
Rüdiger Berndt

www.mmd-labor.de

Praktischer Nutzen in der ärztlichen Anwendung

- **Haplotyp statt Einzel-SNP**: Die gemeinsame Auswertung von rs4633, rs4818 und rs4680 erfasst auch den Haplotyp mit der niedrigsten Aktivität, der bei alleiniger Val158Met-Bestimmung übersehen wird.
- **Anlage und aktueller Zustand**: Genotyp (unveränderlich) und Promotormethylierung (veränderlich) zeigen gemeinsam, ob die genetische Anlage aktuell verstärkt oder ausgeglichen wird.
- **Therapielenkung**: Entscheidungshilfe für den Einsatz von Methylgruppendonatoren und Magnesium, für Stress- und Östrogenmanagement sowie für die Dosierung catecholischer Substanzen.
- **Verlaufskontrolle**: Im Gegensatz zum Genotyp ist die Methylierung beeinflussbar und kann unter Therapie wiederholt bestimmt werden – messbare Veränderung statt Annahme.

COMT-Genetik – die Haplotypanalyse

Die drei Polymorphismen liegen in enger genetischer Kopplung und werden gemeinsam als **Haplotyp** interpretiert. Entscheidend ist die Kombination: Die stille Variante rs4818 verändert die Faltung der mRNA und damit die Proteinmenge stärker als der Aminosäureaustausch Val158Met. Die drei Haplotypen LPS, APS und HPS (low, average, high pain sensitivity) unterscheiden sich deutlich in der Enzymaktivität (Nackley et al., Science 2006).

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Val158Met *rs4680 · GE1.1 · EDTA*	c.472G>A; p.Val158Met (Aminosäureaustausch)	Met-Allel: thermolabiles Enzym mit bei Homozygotie etwa 3- bis 4-fach geringerer Aktivität; höhere präfrontale Dopaminverfügbarkeit, geringere Stresstoleranz
His62His *rs4633 · GE1.1 · EDTA*	c.186C>T (synonym)	Eng mit rs4680 gekoppelt (T-Allel überwiegend mit Met); Baustein der Haplotypdefinition
Leu136Leu *rs4818 · GE1.1 · EDTA*	c.408C>G (synonym)	Beeinflusst mRNA-Sekundärstruktur und Translationseffizienz; G-Allel kennzeichnet den Haplotyp mit der höchsten Aktivität (LPS), C-Allel zusammen mit Val den Haplotyp mit der niedrigsten (HPS)
Komplettpaket *GE1.1 · EDTA · empfohlen*	rs4680, rs4633, rs4818	Haplotypbestimmung LPS (hohe), APS (mittlere) und HPS (niedrige Aktivität); Grundlage der funktionellen Einordnung und Voraussetzung für die Interpretation der Methylierung



NEU: COMT-Epigenetik – die Promotormethylierung

Das COMT-Gen besitzt zwei Promotoren: Der proximale Promotor steuert die lösliche Form S-COMT, die vor allem in Leber, Niere und Blut den Abbau von Catecholaminen und Catecholöstrogenen übernimmt; der distale Promotor die membrangebundene MB-COMT, die vor allem im Gehirn exprimiert wird. Die Methylierung der Promotor-CpG-Region reguliert, wie viel Enzym gebildet wird. Sie ist abhängig vom Methylgruppen-Status, von chronischem Stress, Hormonen, Entzündung und Alter – und damit therapeutisch zugänglich.

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Promotor-methylierung *GE1.1 · EDTA · NEU*	Methylierungsgrad (%) definierter CpG-Positionen der S-COMT-Promotorregion in Leukozyten-DNA	Hypermethylierung: verminderte Transkription, langsamerer Abbau – verstärkt eine genetisch niedrige Aktivität bzw. dämpft eine hohe. Hypomethylierung: gesteigerte Expression, schnellerer Abbau von Catecholaminen und Catecholöstrogenen, höherer SAM-Verbrauch
Gesamtprofil *Komplettpaket + Methylierung*	Haplotyp und Promotormethylierung aus einer EDTA-Probe	Funktioneller COMT-Status: Anlage und aktuelle Regulation in einem Befund; empfohlen für die Therapieplanung und als Ausgangswert für Verlaufskontrollen
Ergänzend *GE1.5 · GE1.7 · EDTA*	MTHFR (rs1801133, rs1801131); MAO-A und MAO-B	MTHFR: Bereitstellung von Methylgruppen für SAM und damit für die COMT-Reaktion; MAO-A/-B: zweiter Abbauweg der Catecholamine – gemeinsam ergibt sich das Bild des Neurotransmitter-Abbaus

Befundlogik

Genotyp und Methylierung werden gemeinsam interpretiert. Der Haplotyp beschreibt die Ausgangslage, die Promotormethylierung den aktuellen Regulationszustand. Erst die

Kombination zeigt, ob eine genetisch niedrige Aktivität funktionell ins Gewicht fällt oder ausgeglichen wird – und ob eine genetisch hohe Aktivität aktuell gebremst wird.

Haplotyp	Promotormethylierung	Einordnung
HPS / APS *niedrige–mittlere Aktivität*	erhöht	Additive Verminderung: höchste Wahrscheinlichkeit eines funktionell langsamen Abbaus von Catecholaminen und Catecholöstrogenen; Stress- und Östrogenbelastung besonders beachten
HPS / APS *niedrige–mittlere Aktivität*	normal / erniedrigt	Genetische Anlage wird aktuell teilweise ausgeglichen; Verlauf unter Belastung beobachten
LPS *hohe Aktivität*	erhöht	Hohe Grundaktivität aktuell epigenetisch gedämpft
LPS *hohe Aktivität*	normal / erniedrigt	Schneller Catecholaminabbau, hoher SAM-Verbrauch; Methylgruppenversorgung prüfen

Die Promotormethylierung im Blut ist ein peripherer Marker der S-COMT-Regulation. Sie liefert keine diagnosedefinierenden Grenzwerte, sondern eine funktionelle Einordnung im klinischen Kontext und eine messbare Grundlage für die Verlaufskontrolle. Rückschlüsse auf die zerebrale MB-COMT sind nur eingeschränkt möglich.

Präanalytik – kurz

Genotypisierung und Promotormethylierung werden aus derselben EDTA-Vollblutprobe (7,5 ml) bestimmt; das Röhrchen wird unzentrifugiert und ungekühlt über Nacht versandt. Die Genotypisierung ist einmalig erforderlich; die Methylierung kann als Verlaufsparameter wiederholt werden, z. B. nach 3–6 Monaten Therapie. Als genetische Untersuchung unterliegt die COMT-Analyse dem Gendiagnostikgesetz: Aufklärung und schriftliche Einwilligung sind vor der Untersuchung erforderlich (Rückseite des Auftragsformulars).

Fazit

Das COMT-Profil verbindet die genetische Anlage mit dem aktuellen epigenetischen Regulationszustand. Die Haplotypanalyse erkennt auch Konstellationen, die eine Einzel-SNP-Bestimmung übersieht; die neue Promotormethylierung zeigt, ob diese Anlage aktuell wirksam ist – und macht den Effekt therapeutischer Maßnahmen messbar.

Auftragsformular GE1 – Funktionelle Genetik (https://www.mmd-labor.de/de/service/Auftragsformulare/)