



doi • 10.5578/tt.6818
Tuberk Toraks 2014;62(2)165-169
Geliş Tarihi/Received: 07.12.2013 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 16.12.2013

DERLEME
REVIEW

Astım, çevre ve epigenetik

Serap DURU¹
Emine Bahar KURT²

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

ÖZET

Astım, çevre ve epigenetik

Epigenetik, gen ifadesinde DNA'nın baz diziliminin dışındaki kalıcı değişiklikleri ifade etmekte kullanılmaktadır. Son kanıtlar epigenetik mekanizmaların immün yanıt ve astımda rol aldığını göstermektedir. Bu yazının amacı astımdaki temel epigenetik mekanizmaları gözden geçirmektir.

Anahtar kelimeler: Astım, epigenetik, çevre

SUMMARY

Asthma, environment and epigenetic

Epigenetic defines long-lasting changes in gene expression independently from DNA sequence. Current evidence revealed that epigenetic mechanisms may have role into immune response and asthma. The purpose of this article is to review basic epigenetic mechanisms in asthma.

Key words: Asthma, epigenetic, environment

GİRİŞ

Hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan astımın dünyada yaklaşık olarak 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Son yıllarda prevalansı giderek artan astım kronik hava yolu inflamasyonunun sonucu olarak nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissiyle ataklar halinde seyreden bir hastalıktır. Fizyopatogenezi halen tam olarak bilinmeyen astımda poligenik geçişli genetik yatkınlık ve özellikle günümüzde artan çevresel maruziyet etyolojide birlikte rol almaktadır (1). Son yıllarda astımda epigenetik değişikliklerin patogenezdaki rolü üzerinde çalışmalar giderek artmaktadır. Bu nedenle derleme yazımızda astımda görülen epigenetik mekanizmaların önemini vurgulamayı amaçladık.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Serap DURU
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA - TURKEY
e-mail: akcalis@hotmail.com

Epigenetik, genotipik özelliklerden bağımsız olarak gen ekspresyonundaki kalıtsal fenotipik değişikliklerin incelenmesi olarak adlandırılmaktadır (2,3). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, histon asetilasyonu ve RNA ile indüklenen sessizleşme (RNA-induced silencing) gibi epigenetik mekanizmalar gen ifadesini farklılaştırmaktadır (4,5). Epigenetik mekanizmalar DNA ve histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, genlerin transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif olmalarını sağlarlar. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının geri dönüşümlü epigenetik kalıpla kromatinin dinamik yapısı kontrol edilmektedir (6). DNA metilasyonu, hücre fonksiyonlarını değiştiren bir metil grubunun kovalent şekilde DNA metiltrensferaz katalizinde bir sitozinfosoguanin (CpG) dinükleotidindeki sitozinin 5 karbonundan yapıya eklenmesidir. CpG alanlarının metillenmesi o genin sürekli sessiz kalmasına neden olmaktadır. İnsanda başlıca epigenetik değişiklik, CpG dinükleotitleri içinde bulunan sitozinlerin metilasyonudur (7). DNA metilasyonu transkripsiyon başlangıç bölgesini etkileyerek gen ifadesini değiştirebilir. Allerjik, aspirin ile ilişkili astım ve persistan wheezingde astım ile ilişkili genlerde DNA'da hipo ve hipermetilasyon alanları saptanmıştır (8).

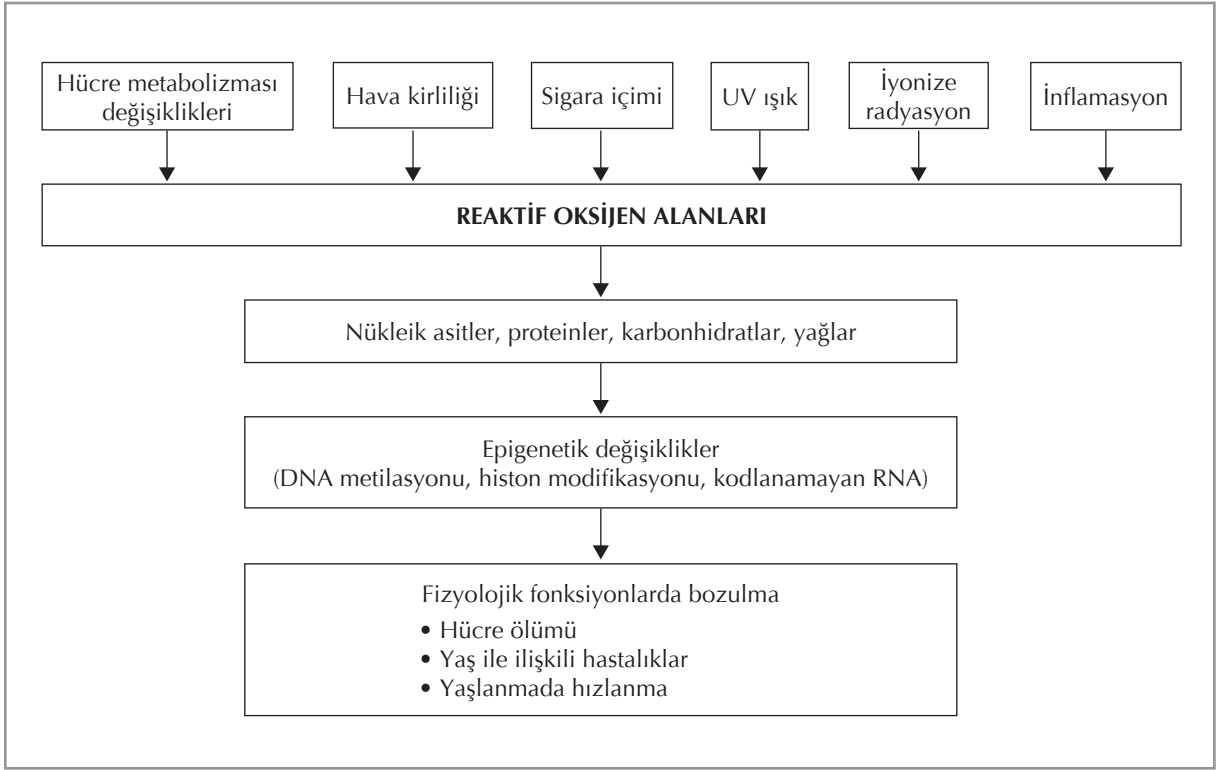
Histon modifikasyonları, metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubikutinasyon/sumolasyon ve ADP-ribozilasyonudur (9). Metilasyon histonlarda lizin ve arjininin azot atomlarında post-translasyonel olarak gerçekleşen bir modifikasyondur. Lizin metilasyonu, nükleozom değişikliklerini sağlayan kromatinin remodelingine neden olurken, arjinin metilasyonu ise histon asetilasyonu ile birlikte çeşitli genlerin transkripsiyonel aktivitesiyle ilişkilidir.

Asetilasyon ile kromatin katlanmalarının değişimi ve aktif kromatin oluşumu ifade edilirken, deasetilasyon ile kromatinin sıkıca sarılarak genlerin inaktif duruma geçmesi ifade edilmektedir. Fosforilasyon histon H3'ün aminoterminalinde bulunan 10. pozisyonundaki serin'in fosforillenmesi, ubikutinasyonu artan gen ifadesiyle ilişkili iken, histon sumolasyonu ise azalmış gen ifadesi ile ilişkilidir (10). ADP-ribozilasyonu ise DNA hasarına karşı oluşan hücresel cevaptaki post-translasyonel bir modifikasyondur (11). Negatif yüklü poli-ADP-riboz zinciri DNA ile histonlar arasındaki etkileşimi azaltarak, kromatinde bölgesel açılmalara neden olmaktadır. Kodlanmayan RNA histon modifikasyonu ve DNA metilasyonunu

kolaylaştırarak, gen ifadelerinin susturulmasını indükleyebilir (12). Kalıtsal ya da kazanılmış bu epigenetik mekanizmalar genler ve çevresel etkileşimin bir sonucudur. Meydana gelen değişiklikler organizmayı doğrudan etkilemekte ancak DNA dizisinde bir değişikliğe yol açmamaktadır. Kazanılan epigenetik özellikler bireyin tüm yaşamı boyunca korunmaktadır. Bu özelliklerde meydana gelebilecek değişiklikler konjenital bozukluklara, kanser gibi çeşitli hastalıklara yatkınlığa yol açmaktadır. Bazı diyetler, ilaçlar, yaşlanma, hastalıklar epigenetik destabilizasyona yol açabilir (13).

Astımda CD4⁺ T helper 2 (Th2) hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, nötrofiller inflamasyonda rol oynamaktadır (14,15). Allerjenin solunum yoluyla vücuda alınması ile antijen sunan dendritik hücrelerden salınan IL-25 ve IL-33 aracılığıyla CD4⁺ T lenfositler Th2 fenotipine modifiye olur ve bu hücrelerden IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 salgılanır. Th2 hücreler salgıladığı sitokinler ile rol alan diğer hücrelerin inflamasyon bölgesine gelmesine neden olur. Th2'den salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla plazma hücreleri B lenfositlere dönüşerek IgE sentezi gerçekleşir. Ayrıca, interferon-gama ve IL-2 gibi diğer TH1 sitokinlerin salınımı da baskılanır. Son yıllarda Th17'nin keşfi nötrofilik astım üzerinde ışık tutmuştur. CD4⁺ T lenfositlerin Th2 ve Th17 fenotipine dönüşmesi astım ve diğer hava yolu disfonksiyonlarına yol açmaktadır. Allerjen spesifik IgE reseptörü taşıyan mast hücreleri tekrar antijen ile karşılaşma sonucunda başta histamin olmak üzere lökatrien, prostoglandinlerin salınımı sonucunda inflamasyonu başlatır. Ortamdaki makrofajlarda inflamasyonda rol alan hücrelerdir. İnflamatuvar olaylar sonucunda "remodeling" adı verilen bazal membran kalınlaşması, yeni vasküler ve sinir yapılarının oluşumu, goblet hücre hiperplazisi gibi ekstraselüler matriksin yeniden yapılandırılması meydana gelmektedir.

İlk kez 1942 yılında Waddington tarafından gen çevre etkileşiminden söz edildiğinden beri bu konuda yapılan araştırmalarda pek çok çevresel faktörün reaktif oksijen alanlarıyla ilişkili olarak nükleik asit, protein, karbonhidrat ve yağlarda yapısal bozukluklar ile epigenetik etkilerini meydana getirdiği düşünülmektedir (16). Şekil 1'de başlıca çevresel faktörler ve etkileri görülmektedir (17). Güncel yayınlar astım oluşum basamaklarında epigenetik defektlerin rolünü ortaya koymaktadır. Epigenetik mekanizmalar ile regüle edilen astım ile ilişkili pek çok gen olduğu bilinmektedir. Gestasyonel dönemde Th2 fenotipine



Şekil 1. Çevresel etkenler ve epigenetik değişiklikler.

dönüşümde görülen hipermetilasyon allerjik hava yolu hastalıkları riskini artırmaktadır (18). Yaşlanmada DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunda değişikliklere yol açabilir (19). Sigara içimi alveoler makrofajlarda tüm histon deasetilaz (HDAC) ve HDAC2 aktivitesini baskılayarak inflamatuvar mediyatörlerin (GM-CSF, IL-8, IL-1 β , TNF- α) ekspresyonunu artırmaktadır (20). Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde annenin sigara içmesinin çocuklarda astıma yatkınlığı artırdığı görülmüştür (21,22). Ayrıca, folat ve metiyonin gibi metil donörlerinin diyetdeki yetersizliği global bir hipometilasyona yol açarak astım oluşumuna katkıda bulunabilir.

Astımda epigenetik değişikliklere yol açan çevresel etkenler ve etkilediği genler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Epigenetik mekanizmalar ile oluşan kromozomal kararsızlık yalnızca astımda değil kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer kanserleri gibi pek çok akciğer hastalığında gündemdedir. Epigenetik mekanizmalar ve gen ifadesi üzerindeki etkilerinin net bir şekilde ortaya konması ümit edilen gelecek günlerde astım gibi pek çok hastalığın erken tanı ve tedavisi mümkün olabilecektir.

SONUÇ

Gebelikte başlayan immün ve nöroendokrin sistemi etkileyen çevresel faktörler histon modifikasyonları ve DNA metilasyonundaki değişiklikler gibi epigenetik mekanizmalar astım oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İleriki yıllarda yapılacak araştırmalar hangi epigenetik mekanizmaların astımda görevli genleri düzenlediğini tam olarak anlamamızı sağlayabilir.

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu hedef alan tedavi stratejileri astımın önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar getirebilir. Sonuç olarak pek çok hastalıkta olduğu gibi astımın sırrı da epigenetik mekanizmalar içinde saklı gibi görünmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalar epigenetiği tam olarak çözmeyi sağlayacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

Tablo 1. Astıma yol açan çevresel etkenler

| Çevresel faktörler | Epigenetik etkiler |
|---|---|
| Sigara içimi | Alveoler makrofajlarda tüm histon deasetilaz (HDAC) ve HDAC2 aktivitesini baskılar (20) |
| Annenin sigara içmesi | Bronşiyal epitel hücrelerinde miRNA ekspresyon değişikliği (23) |
| Partiküler madde (PM), dizel egzoz partikülü (DEP) maruziyeti | Glutasyon-S-Transferaz (GTTM1, GTT1 delesyonu, GSTP1 ve Nrf2 genlerinde polimorfizm) (21,22) |
| Maternal PAH (poliaromatik hidrokarbon) maruziyeti | Çocuklarda AluYb8, LINE1 dizilişinde hipometilasyonu (24) |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> allerjisi | Regülatuar T hücre (Treg) fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olarak FOXP3 hipermetilasyonu (25) NOS1, NOS2A, NOS3 hipermetilasyonu (26) |
| Prenatal di-klordifenil-dikloroetilen (DDE) | ACSL3 promotöründe hipermetilasyon (27), miRNA değişikliği |
| Nitrojen dioksit (NO ₂) maruziyeti | CYP26A1 promotöründe hipermetilasyon allerjik astım ve aspirinle indüklenen astım (28) |
| Atopi | ALOX12 hipermetilasyonu (29) |
| Benzaprin (BaP) | ADRB2 hipermetilasyonu (30) |
| Çiftçilik ve endotoksin maruziyeti | MSDA2 hipermetilasyonu (31) |
| Gebelikte fazla vitamin D alımı | CpG adalarında global DNA metilasyonunu azaltır (32) |
| Gebelikte az folik asit alımı | ORMDL1-3, CH13L1, STAT6, CD14'de hipometilasyon, IgE regülasyonunda değişiklik (RAD50, IL13, IL4 hipermetilasyonu) |
| Ev tozu allerjisi | T hücre düzenleyici aktivitede değişiklik (RUNX3, FOXP3) (33) |
| Nitrojen dioksit (NO ₂) | İnsan vitamin D reseptör geninde H4 metilasyonu (34,35) |
| Ozon | T süpresör hücre ilişkili transkripsiyon faktör 3 (RUNX3)'de dahil pek çok gende DNA hipometilasyonu (36) |
| | PTDGR'de hipometilasyonu (37) |
| | ADRB2 hipermetilasyonu (38) |
| | DNA metilasyonu (39) |

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2012.
2. Feinberg A. The Epigenetics of cancer etiology. *Cancer Biology* 2004;14:427-32.
3. Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D (eds). *Epigenetics*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
4. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004;429(6990):457-63.
5. Waggoner D. Mechanisms of disease: epigenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:7-14.
6. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006;174:341-8.
7. Etseller M, Herman J. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002;196:1-7.
8. Devries A, Vercelii D. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep. *Abstract Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:183-9.
9. Lu Q, Qiu X, Hu N, Wen H, Su Y, Richardson B. Epigenetics, diseases and therapeutic interventions. *Ageing Research Reviews* 2006;5:449-67.
10. Santos-Rosa H, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2381-402.
11. Morin V, Diaz F, Montecino M, Fothergill-Gilmore L, Puchi M, Imschenetzky M. Poly (ADP-ribosylation) protects maternally derived histones from proteolysis after fertilization. *Bochem J* 1999;343:95-98.
12. Peedicayil J. Epigenetic therapy-a new development in pharmacology. *Indian J Med Res* 2006;123:17-24.
13. Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Fallin MD, Irizarry RA, Aspelund T, Cui H, et al. Intraindividual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA* 2008;299:2877-83.
14. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
15. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;12:95-102.

16. Waddington CH. Theepigenotype. *Endeavour* 1942;1:18-20.
17. Cencioni C, Spallotta F, Martelli F, Valente S, Mai A, Zeiher AM, et al. Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases. *Int J Mol Sci* 2013;28:17643-63.
18. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1295-301.
19. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10604-9.
20. Cosío BG, Mann B, Ito K, Jazrawi E, Barnes PJ, Chung KF, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 141-7.
21. Henderson AJ, Newson RB, Rose-Zerilli M, Ring SM, Holloway JW. Maternal Nrf2 and glutathione-S-transferase polymorphisms do not modify associations of prenatal tobacco smoke exposure with asthma and lung function in school-aged children. *Thorax* 2010;65:897-902.
22. Hylkema MN, Blacquiere MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:660-2.
23. Schembri F, Sridhar S, Perdomo C, Gustafson AM, Zhang X, Ergun A, et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2319-24.
24. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7.
25. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:845-52.
26. Breton CV, Salam MT, Wang X, Byun HM, Siegmund KD, Gilliland FD. Particulate matter, DNA methylation in nitric oxide synthase, and childhood respiratory disease. *Environmental Health Perspectives* 2012;120:1320-6.
27. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS one* 2009;4:e4488.
28. Pascual M, Suzuki M, Isidoro-Garcia M, Padron J, Turner T, Lorente F, et al. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma. *Epigenetics* 2011;6:1131-7.
29. Morales E, Bustamante M, Vilahur N, Escaramis G, Montfort M, de Cid R, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:937-43.
30. Fu A, Leaderer BP, Gent JF, Leaderer D, Zhu Y. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1575-81.
31. Ferreira MA, Oates NA, van Vliet J, Zhao ZZ, Ehrich M, Martin NG, et al. Characterization of the methylation patterns of MS4A2 in atopic cases and controls. *Allergy* 2010;65:333-7.
32. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68:355-64.
33. Teneng I, Montoya-Durango DE, Quertermous JL, Lacy ME, Ramos KS. Reactivation of L1 retrotransposon by benzo(a)pyrene involves complex genetic and epigenetic regulation. *Epigenetics* 2011;6:355-67.
34. Paul G, Brehm J, Alcorn J, Holguin F, Aujla S, Celedón J. Vitamin D and asthma. *Am J Respir and Crit Care Med* 2012;15:124-32.
35. Sundar IK, Rahman J. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. *Front Pharmacol* 2011;2:1-10.
36. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl-donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-9.
37. Isidoro-Garcia M, Sanz C, Garcia-Solaesa V, Pascual M, Pescador DB, Lorente F, et al. PTGDR gene in asthma: a functional, genetic, and epigenetic study. *Allergy* 2011;66:1553-62.
38. Fu A, Leaderer BP, Gent JF, Leaderer D, Zhu Y. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1575-81.
39. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008;266:6-11.