



doi • 10.5578/tt.7882
Tuberk Toraks 2016;64(1):47-52
Geliş Tarihi/Received: 10.11.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 12.05.2015

DERLEME
REVIEW

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epigenetik ve güncel tedavi yaklaşımları

Serap DURU¹

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

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epigenetik ve güncel tedavi yaklaşımları

DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve kodlanmayan RNA gibi epigenetik mekanizmalar kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) patogenezinde rol oynayabilir. KOA'da epigenetik ile ilgili çalışmalar patogeneze ışık tutabilir ve yeni hedef tedaviler geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu yazıda KOA'da epigenetik mekanizmalar ve güncel tedavi yaklaşımlarının sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Epigenetik, KOA, tedavi

SUMMARY

Epigenetic and current treatment approaches in chronic obstructive pulmonary disease

Epigenetics mechanisms such as DNA methylation, histone acetylation and non-coding RNAs may play a role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Researchs with regard epigenetic in COPD can shed light on pathogenes and may be relevant in the development of novel targeted therapies. The aim of this article is to review epigenetic mechanisms new treatments approaches in COPD.

Key words: Epigenetic, COPD

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önde gelen sağlık sorunları arasındadır. Tüm dünyada mortalite nedenleri içinde 3. sıraya yerleşen KOA, Hastalık Yüklü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında 9. sırada yer almaktadır (1,2). 2020 yılına yaklaştıkça KOA için dünyadaki ölüm oranının yıllık 6 milyon üzerinde olması beklenmektedir (3). Genetik yatkınlık ve çevresel uyaranlar sonucunda

gelişen KOA'nın patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres, proteaz-antiproteaz dengesi, apoptozis gibi pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Gen-çevre etkileşimi, KOA'taki prognozu belirlemede oldukça önemlidir. Genetik kodu yani DNA baz dizilimini

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

değiştirmeksizin, gen ifadesinde uzun süreli değişikliklere yol açan farklı süreçleri ifade etmekte kullanılan epigenetik mekanizmalarda KOAH'ın seyrine etki etmektedir (4). Güncel çalışmalar ile epigenetiğin yalnızca gelişim esnasında değil, erişkin yaşamda da gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde rol oynadığının ortaya konması KOAH gibi kompleks hastalıkların gerek oluşumunun açıklanmasında gerekse tedavisinde yeni ufuklar açabilir (5,6).

Bu yazıda, KOAH'lı hastalarda epigenetik düzenlemeler ve bunları hedef alan tedavi stratejileri değerlendirilmiştir.

Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik mekanizmalar, geri dönüşümlü olmaları ve DNA baz dizilimini farklılaştırmamaları nedeniyle genetik değişimlerden ayrılırlar. Ancak genlerin sessizleşmesine (silencing) neden olup o geni inaktive edici bir mutasyon ve delesyon yapmış gibi davranarak nesilden nesile aktarılabiliyorlar. Bu durumu doğrudan ve dolaylı olarak gen ifadesini değiştirerek yaparlar. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, RNA ile indüklenen sessizleşmeden oluşan (RNA-induced silencing) epigenetik mekanizmalar çevresel koşulların değiştirilmesi, medikal tedaviler ile geri dönüşümlü hale getirilebilir (7). Kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar doğrudan, post-transkripsiyonel (DNA'dan RNA elde edildikten sonraki) olanlar ise dolaylı gen ifadesi değişiklikleridir. Doğrudan modifikasyonlar, histon yapısındaki kovalent değişiklikler ya da DNA metillenmesi ile sağlanır. Epigenetik mekanizmalar ile kontrol edilen bir hücredeki DNA ve histon proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşan nükleozomun sıklığı çekirdekdeki transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimini, dolayısıyla gen ifadesini belirler (8). Histon proteinlerinin amino terminal sonlarında yer alan amino asitlere asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubiquitinasyon veya sumolasyon gibi grupların kovalent bağlanmasıyla oluşan doğrudan değişiklikler nükleozom yapısının sıklığını değiştirerek gen ifadesi düzenlerler (9). Histona metil ve asetil grupları histon metil transferaz (HMT) ve histon asetil transferaz (HAT) enzimleri ile eklenirken histon demetilaz (HDM) ve histon deasetilaz (HDAC) ile uzaklaştırılır (10). Bu enzimler kromatin yapısını modifiye ederek inflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenlerler (11,12). DNA'da oluşan genomik hiper ya da hipometilasyonlar hücre düzeyinde fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. CpG adacıklarında görülen DNA metillenmesi transkripsiyon faktörlerin tanıma bölgelerini değiştirir. Sonuçta bu faktörlerin bağlanması engellenip gen ifadesi baskılan-

maktadır. Gen ekspresyonunun kontrolünü sağlayan en önemli histon modifikasyonu asetilasyondur. Geri dönüşümlü histon asetilasyonunda negatif yüklü asetil grubunun histon proteininin amino kuzyruk bölgesindeki pozitif yüklü lizin aminoasitine eklenmesi ile pozitif yük nötralize olarak kromatinde gevşeme meydana gelmektedir. Böylece Nükleer Faktör kappa B (NF-κB)'nin de dahil olduğu transkripsiyon faktörlerinin hedef genlerin promotor bölgelerine ulaşabilmesini sağlamakta ve transkripsiyonel aktivatör proteinler için bağlanma bölgesi oluşmaktadır. Deasetilasyon ise heterokromatin oluşturarak kromatinin tekrar sıkı sarılmasına ve transkripsiyonun baskılanmasına neden olmaktadır (13).

Diğer bir epigenetik mekanizma olan protein kodlamayan RNA'lar (miRNA) gen ifadesini post-transkripsiyonel parçalanma veya protein ekspresyonunun transkripsiyonel baskılanması ile durdurmaktadır.

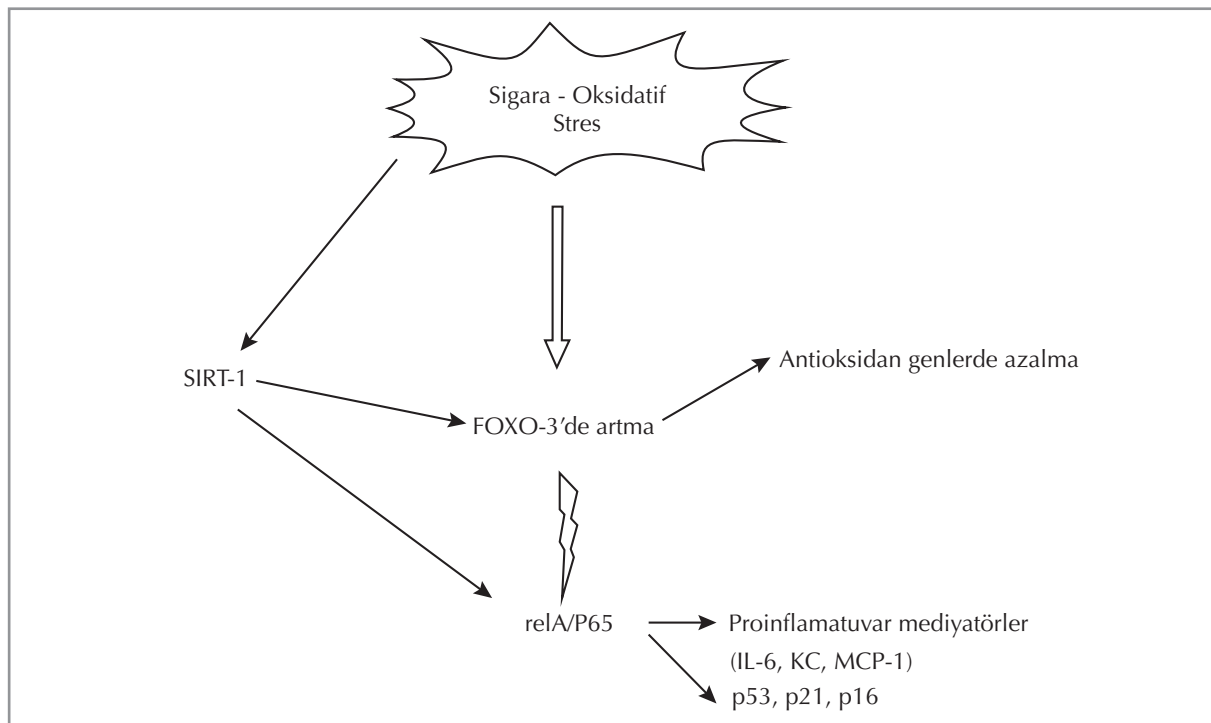
Son yıllarda, KOAH'lı olguların %1-2'sine yol açtığı iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliği dışındaki epigenetik mekanizmalar ile ilgili araştırmalar artmaktadır (14). Epigenetik bozuklukların KOAH'a neden olabilmesi için başta sigara dumanı olmak üzere pek çok çevresel etkene maruziyet gerekmektedir. Çevresel etkenler epigenetik değişikliklere yol açarak KOAH patogenezini şekillendirmektedir. DNA ve histondaki modifikasyonlar sigara ve diğer kimyasal maddeler, beslenme durumu gibi çevresel faktörler nedeniyle gelişebilir. Sigara içenlerin %15-20'sinde KOAH görülmektedir. Bu durum çevresel etkenlere epigenetik yatkınlığı destekler niteliktedir. Histon asetilasyon-deasetilasyon dengesinde önemli rol oynayan HDAC2 enzimi KOAH'ta proinflamatuvar sitokinlerin kontrolünde anahtar enzimdir (15). KOAH'ta azalan HDAC aktivitesi, artan NF-κB aktivitesi ve gen ekspresyonu patogeneizde rol almaktadır (16,17). Sigara içen hastalarda içmeyenlerle karşılaştırıldığında HDAC2'da meydana gelen azalma dengenin asetilasyona doğru kaymasına neden olmaktadır (18). Yapılan bir çalışmada steroid direncine yol açtığı düşünülen HDAC2 aktivitesinin KOAH'lı hastalarda hava yolları ve periferik akciğerde azaldığı saptanmıştır (17). Anti-aging molekülü olan sirtuin ailesi NAD+ bağımlı bir histon desetilazdır. Sirtuin 1 (SIRT1), histon proteinleri (H3 ve H4), transkripsiyon faktör gibi non histon proteinler, FOXO, p53, RelA/p65 gibi sinyal proteinleri deasetile eder. Yapılan çalışmalarda sigara için KOAH'lı hastalarda SIRT1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (12,19) (Şekil 1). İnsan monosit hücre kültüründe sigara ile ilişkili SIRT1 gen ekspresyonunun azalması, NF-κB aktivasyonunda artış proinflamatuvar gen transkripsi-

yonu ile sonuçlanır (12). Şekil 2'de sigara maruziyetinin DNA üzerindeki epigenetik etkisi gösterilmiştir. Özellikle nikotine akut ve kronik olarak maruz bırakılan deney hayvanlarında epigenetik değişiklikler olduğu, DNA'dan RNA sentezine etki eden fos-1, delta fos B ve Jun gibi transkripsiyon faktörlerinin sentez hızının değiştiği gösterilmiştir (20). Ayrıca mukus hipersekresyonuna yol açan musin genlerin metilasyonu (MUC2, MUC5B) KOAH'ta görülen epigenetik mekanizmalardan bir diğeridir (21). Proinflamatuvar cevapta rol alan oksidatif stres, kromatin remodelinini ve sinyal transdüksiyonunu modüle etmektedir. Sigara dumanının her bir puff'ında serbest oksijen radikal (ROS) kaynağı olan 1015 serbest radikal, 4700 farklı kimyasal bileşik bulunmaktadır. Bu ROS'lar oksidatif stresin temel kaynağıdır ve hücrede lipid ve nükleik asitlerle etkileşime girerek hücrenin yapısını bozmaktadır.

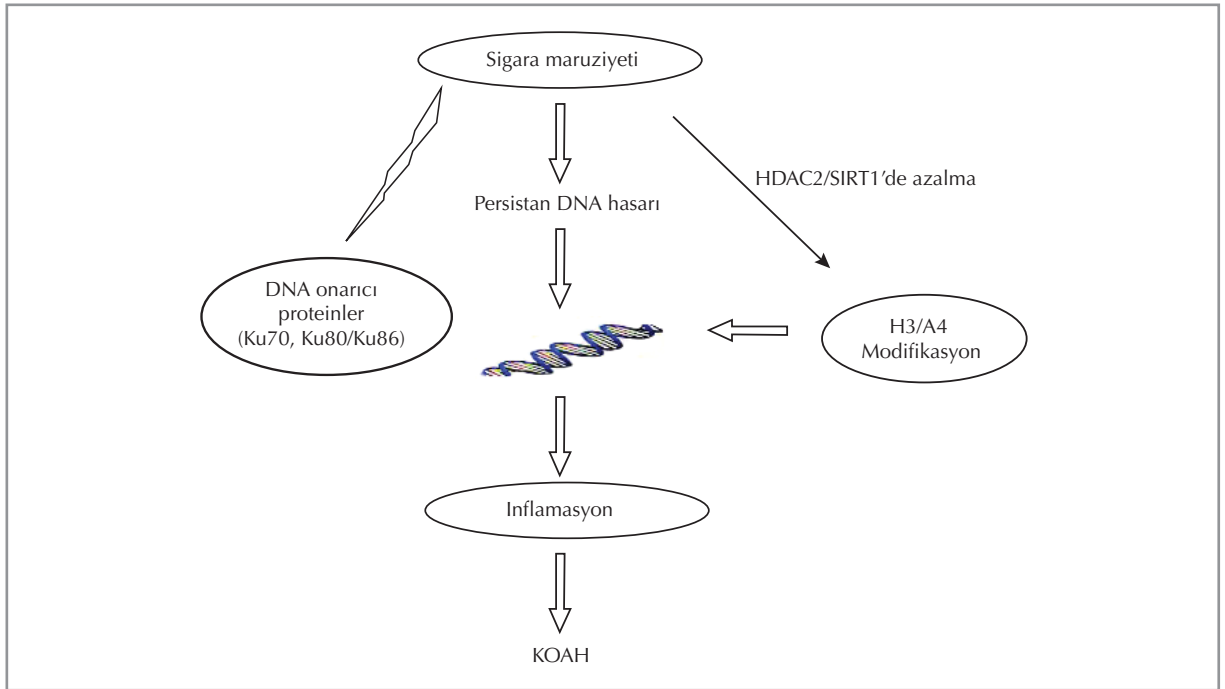
Artan oksidatif stres nedeniyle azalan HDAC aktivitesi inhale steroide tam yanıt alınamama ile ilişkilendirilmektedir (22). KOAH'lı hastalarda tedavideki yanıt-sızlık musküler disfonksiyona yol açarak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuçta oksidatif stres KOAH'ta musküler disfonksiyona neden olabilir (23).

KOAH'ta Epigenetik Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde sigara kullanımı ve KOAH'ın patogenezinde epigenetik mekanizmaların önemi giderek artmakta ve bu durum yeni tedavi seçenekleri için bize umut vermektedir. KOAH'ta gerek diyet gerekse medikal tedavi olarak alınan bazı kimyasal bileşikler epigenetik tedavi yaklaşımları olarak gündemdedir. Tablo 1'de KOAH'ta epigenetik tedavi yaklaşımları gösterilmiştir. Eskiden bu yana kullanılan teofilin, fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe ederek hücre içinde cAMP ve cGMP düzeylerini azaltıp bronkodilatasyon yapmaktadır. Teofilin transkripsiyon düzeyinde, NF- κ B'in nükleusa translokasyonunu önlemektedir. Ayrıca terapötik dozda HADC aktivitesini oksidan aktive fosfoinozidit 3 kinaz yoluyla (PI3K δ) artırarak inflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (24,25). Düşük doz teofilinin HADC aktivitesini artırarak steroidlerin antiinflamatuvar etkilerini düzenlediği gösterilmiştir (26). Ford ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada teofilin ve inhale steroid kombinasyonunun KOAH'lı hastalarda inflamasyonu azaltabileceği görülmüştür (27). Curcumin (zerdeçal), daha çok köri sosunda kullanılan bir polifenoldür. Oksidatif stres ve sigara nedeniyle azalan HADC aktivitesini normal bir seviyeye getirerek steroid etkisini artırabilir (28). Teofilin ve curcumin, alveoler makrofajlarda sigara dumanı/oksidan-kaynaklı IL-8 salını-



Şekil 1. Sigara /oksidatif stresin SIRT1 aktivitesine etkisi. (IL-6: İnterlökin-6, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1).



Şekil 2. Sigaraya bağlı DNA üzerindeki epigenetik değişiklikler.

Tablo 1. HDAC aktivitesi ve steroid direncinin kontrolü

Molekül	HDAC aktivitesi	Steroid etkisi ve inflamasyon
Curcumin	HDAC2 fosforilasyon, karbonilasyon ve degradasyonunun inhibisyonu	Kortikosteroid etkisini geri kazandırır.
Sulforafan	HDAC2 nitrosilasyon ve degradasyonunun inhibisyonu	KOAH'ta alveoler makrofajlarda deksametazonun direncini düzeltir.
Nortriptilin	HDAC aktivitesini artırır.	Kortikosteroid etkisini geri kazandırır.
Teofilin	HDAC aktivitesini artırır.	Kortikosteroid etkisini geri kazandırır.
Eritromisin	HDAC1, HDAC2 ve HDAC3 redüksiyonunu inhibe eder.	NF-κB aktivitesini inhibe eder.
Baisalin	HDAC2 fosforilasyonunun inhibisyonu	Steroid direncini önler.
Salmeterol, formoterol	HDAC aktivitesini geri kazandırır.	İnflamatuvar cevabı inhibe ederler.
Bromodomain	HDAC aktivitesini geri kazandırır.	İnflamatuvar cevabı inhibe eder.

HDAC: Histon deasetilaz, NF-κB: Nükleer Faktör kappa B.

mını baskılayarak glukokortikoid duyarlılığı azaltabilir (29). NF-κB-bağımlı pro-inflamatuvar genlerin düzenlenmesinde önemli bir rol alan Nrf2 aktivatörü sulforafan turp ve brokolide bulunur (30). HDAC2 nitrosilasyon ve degradasyonunun inhibisyonunu önleyerek KOAH'ta alveoler makrofajlarda deksametazonun direncini düzeltir. Trisiklik antidepresan nortriptilin HDAC aktivitesini artırarak kortikosteroid etkisini geri kazandırır (31). Eritromisin, HDAC1, HDAC2 ve HDAC3 redüksiyonunu, NF-κB aktivitesini inhibe eder (32). Flavonoid olan baisalin HDAC2 fosforilasyonunun inhibisyonu ile steroid direncini

önlemektedir (33). Uzun etkili bronkodilatörler salmeterol, formoterol HDAC aktivitesini geri kazandırarak inflamatuvar cevabı inhibe ederler. (34).

SIRT1'in fosforilasyonunu inhibe eden yeni farmakolojik tedaviler KOAH'lı hastalarda inflamasyonu iyileştirebilir ancak steroid direncini düzeltmedeki etkileri henüz bilinmemektedir (35). KOAH'ta oksidatif stresle artan ve IL-1 tarafından uyarılan IL-6, IL-8 (KC) ekspresyonu bromodomain ve ekstraterminal proteinlerce (BET) baskılanarak antiinflamatuvar tedavi sağlanabileceği söylenmiştir (36).

Sonuçta KOAH'ta epigenetik mekanizmalar çevresel etkenlerle gen ifadesini değiştirmektedir. KOAH'ta epigenetik mekanizmaların patogenezdaki rolünü anlamaya yönelik çalışmalar tedavisi stratejilerinin planlanmasına katkı sağlayacaktır. HDAC2 ekspresyonunu hedef alan tedavi yaklaşımları KOAH'lı hastalarda inflamasyonu önlemede umut vermektedir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonlarını ve inflamatuar gen ekspresyonlarını etkileyecek yeni geliştirilecek tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- Türk Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı koruma, tanı ve tedavi raporu. 2014;1-72.
- Yao Hongwei, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;254:72-85.
- Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *J Cell Physiol* 2009;219:243-50.
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.
- Metivier R, Gallais R, Tiffoche C, Le Péron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 2008;452:45-50.
- Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones AP. Epigenetics in Human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004;429:457-63.
- Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003;421:448-53.
- Renthal W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Mol Med* 2008;14:341-50.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:355-67.
- Urnov FD, Wolffe AP. Chromatin remodeling and transcriptional activation: The cast (in order of appearance). *Oncogene* 2001;20:2991-3006.
- Rajendrasozhan S, Yang SR, Edirisinghe I, Yao H, Adenuga D, Rahman I. Deacetylases and NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: epigenetics in pathogenesis of COPD. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:799-811.
- Peterson LC, Laniel M. Histones and histone modifications. *Curr Biol* 2004;14:546-51.
- Tobin MJ, Cook PJJ, Hutchison DCS. Alpha 1-antitrypsin deficiency: The clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. *Brit J Dis Chest* 1983;77:14-27.
- Chen Y, Huang P, Ai W, Li X, Guo W, Zhang J, et al. Histone deacetylase activity is decreased in peripheral blood monocytes in patients with COPD. *J Inflamm (Lond)* 2012;9:10.
- Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, et al. Increased expression of NF- κ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:556-63.
- Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967-76.
- Szulakowski P, Crowther AJ, Jimenez LA, Donaldson K, Mayer R, Leonard TB, MacNee W, et al. The effect of smoking on the transcriptional regulation of lung inflammation patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:41-50.
- Sundar IK, Yao H, Rahman I. Oxidative stress and chromatin remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and smoking-related diseases. *Antioxid Redox Signal* 2013 20;18:1956-71.
- Taki FA, Pan X, Zhang B. Chronic nicotine exposure systemically alters microRNA expression profiles during post-embryonic stages in *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Physiol* 2014;229:79-89.
- Vincent A, Perrais M, Desseyn JL, Aubert JP, Pigny P, Van Seuning I. Epigenetic regulation (DNA methylation, histone modifications) of the 11p15 mucin genes (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) in epithelial cancer cells. *Oncogene* 2007;26:6566-76.
- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009;373:1905-17.
- Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:477-88.
- Barnes PJ. Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Horizons. Proc Am Thorac Soc* 2005;2:t334-9.
- Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004;200:689-95.
- Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes PJ, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J Exp Med* 2006;203:7-13.
- Ford PA, Durham AL, Russell RE, Gordon F, Adcock IM, Barnes PJ. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest* 2010;137:1338-44.

28. Meja KK, Rajendrasozhan S, Adenuga D, Biswas SK, Sundar IK, Spooner G, et al. Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:312-23.
29. Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, Casolari P, Jazrawi E, Barnes PJ, et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:542-8.
30. Yang SR, Wright J, Bauter M, Seweryniak K, Kode A, Rahman I. Sirtuin regulates cigarette smoke induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:567-76.
31. Mercado N, To Y, Ito K, Barnes PJ. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase-delta. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:465-70.
32. Li M, Zhong X, He Z, Wen M, Li J, Peng X, et al. Effect of erythromycin on cigarette-induced histone deacetylase protein expression and nuclear factor-kappaB activity in human macrophages in vitro. *Int Immunopharmacol* 2012;12:643-50.
33. Li L, Wu J, Liu B, Sun J, Gong W, Sun J, et al. Baicalin is anti-inflammatory in cigarette smoke-induced inflammatory models in vivo and in vitro: A possible role for HDAC2 activity. *Int Immunopharmacol* 2012;13:15-22.
34. Yao H, Rahman I. Role of histone deacetylase 2 in epigenetics and cellular senescence: implications in lung inflammaging and COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;303:557-66.
35. Sakao S, Tatsumi K. The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:1056-63.
36. Khan YM, Kirkham P, Barnes PJ, Adcock IM. Brd4 is essential for IL-1 β -induced inflammation in human airway epithelial cells. *PLoS One* 2014;23;9:e95051.