نشریه فرهنگ و ارتقای سلامت فرهنگستان علوم پزشکی
دوره پنجم، تابستان ۱۴۰۰، شماره دوم، صفحات ۲۲۱ تا ۲۲۷

مروری

اپی‌ژنتیک و نقش آن در اختلالات آلرژی و خودایمنی

حسین اسماعیل‌زاده[1*]، سیدعلی حسین زهرایی[2]، نگار مرتضوی[3]، سیدعلی دستغیب[4]

۱. *نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، esmailzadeh_ho@yahoo.com
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: اپی‌ژنتیک به عنوان تغییرات و اصلاحات ارثی رخ داده در بیان ژن، بدون تغییر واقعی در توالی DNA ژنی، تعریف می‌شود. اصلاحات اپی‌ژنتیکی شامل تغییرات بیوشیمیایی کروماتین، DNA یا هیستون‌ها هستند که از نظر عملکردی به هم مرتبط می‌باشند، اما توالی نوکلئوتیدی ژنوم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند.

روش: در پایگاه‌های داده‌ای Pubmed و Google scholar در بازه زمانی ۲۰ سال اخیر با استفاده از واژه‌های کلیدی "Epigenesis, Autoimmune Diseases and allergic disease" جستجو صورت گرفت و نتایج به وسیله نویسندگان مورد بررسی و تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی مانند آسم، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، لوپوس (SLE) یا آرتریت روماتویید (RA) به دلیل پاسخ ایمنی نامناسب نسبت به آلرژن‌های خارجی بی‌خطر (بیماری آلرژیک) یا علیه آنتی‌ژن‌های خودی بدن (بیماری خودایمنی) ایجاد می‌شوند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک اخیراً بسیار مورد بررسی قرار گرفته‌اند، زیرا این مکانیسم‌ها تحت تأثیر محیط بوده و می‌توانند به شیوه ای مشابه پلی مورفیسم روند بیماری‌ها را تغییر دهند. اصلاحات اپی‌ژنتیکی اثرات مختلف محیطی بر ژنوم را تحت تأثیر قرار می‌دهند یا تحت تأثیر محیط قرار می‌گیرد. همچنین اپی‌ژنتیک می‌تواند در برابر فرآیندهای آلرژی و خود ایمنی محافظت ایجاد کند و هم ممکن است آنها را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری: تغییر در الگوهای متیلاسیون DNA ممکن است استعداد ابتلا به بیماری را قبل از شروع آن پیش‌بینی کند و یا با عدم واکنش به مواد حساسیت‌زا و خود ایمنی ارتباط داشته باشد.

رویکردهای نوین فناوری مانند ویرایش اپی‌ژنتیک و DNAzymes مسیرهای جدیدی را برای درمان بیماری‌های آلرژیک و خود ایمنی فراهم می‌کند. تغییرات اپی‌ژنتیک به واسطه سبک زندگی ناسالم، فشارهای محیطی و آسیب‌های روانی اجتماعی می‌توانند از طریق DNA به نسل‌های بعدی انتقال پیدا کنند.

کلید واژه‌ها: اپی‌ژنتیک، بیماری‌های خودایمن، حساسیت شدید

مقدمه

اپی‌ژنتیک (Epigenetic) به صورت تغییرات ارثی در بیان ژن، بدون تغییر واقعی در توالی DNA ژنی، تعریف می‌شود. عوامل اپی‌ژنتیکی با وجود پایداری شیمیایی، به‌طور بالقوه قابل برگشت هستند و می‌توانند توسط عوامل محیطی تعدیل شوند. تعدادی از مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تغییرات کروماتین را کنترل و تنظیم می‌کنند، و آن را کم و بیش برای رونویسی در دسترس ایجادکنندگان قرار می‌دهند و بنابراین در تعیین سطح بیان ژن‌های مختلف کمک‌کننده هستند.(۱)

روش

در پایگاه‌های داده‌ای Pubmed و Google scholar در بازه زمانی ۲۰ سال اخیر با استفاده از واژه‌های کلیدی "Epigenesis, Autoimmune Diseases and allergic disease" جستجو صورت گرفت و نتایج به وسیله نویسندگان مورد بررسی و تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت.

بحث و نتایج

فلسفه تکامل و اپی‌ژنتیک

نظریه وراثتی یا پس‌زایش یا اپی‌ژنتیک، نظریه‌ای است که به تعامل و

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

تـأثیر دو طرفـه ذخیـره ژنتیـک و بیـان ژنـی از یـک طـرف وعوامـل زیست‌محیطی و رفتاری از طرف دیگر می‌پردازد.

بحث‌برانگیزترین ایده‌ها در این زمینه در شکل‌هـای گونـاگون و زیـر نام‌های متفاوت در سراسر سده‌های نوزدهم و بیستم مورد بحث قرار گرفته است. یک ایده اولیه در میان اظهارات بنیادین در جنـین‌شناسـی، توسـط کال ارنست وان بایردر سال۲۰۰۳ پیشنهاد شد و در گفتمان معاصرتعمیم داده شده است.

اپی‌ژنسیز احتمالاتی

اپی‌ژنسیز (epigenesist) احتمالاتی دیدگاهی است که بیان می‌کند تـأثیر دوطرفه‌ای بر مبنای فرآیند چهار سطحی، بر سـیر تکـاملی یـک ارگانیسـم وجود دارد. این چهار سـطح از تجزیـه تحلیـل‌هـا عبـارت اسـت از فعالیـت محیطی (اجتماعی، فیزیکی و فرهنگی)، رفتار، فرآیندهای عصـبی و تکامـل ژنتیکی. این دیدگاه علاوه بر بررسی تأثیر متقابل این عوامل و ارگانیسـم بـه بررسی تأثیر خود ارگانیسم بر فرآیند تکاملی‌اش نیز تأکید دارد.

با توجه به روان‌شناسی رشد اریک اریکسون ایده‌ای به نام اصل اپی‌ژنتیک را توسـعه داد کـه بیـانگر ایـن اسـت کـه چطـور مـا از طریـق آشکارسـازی شخصیت‌مان در مراحل از پیش تعیین شده و تحـت تـأثیر محـیط زیسـت و فرهنگ اطرافمـان تکامـل یـافتیم. ایـن آشکارسـازی بیولـوژیکی بـا تـأثیرات اجتماعی و فرهنگی در مراحل رشد روانی انجام شـده، کـه «پیشـرفت در هـر مرحله متأثر از موفقیت یا عدم موفقیتمان در مراحل قبلی است.

قضیه اپی‌ژنتیک سیر تکاملی را به عنوان نتیجه یک تبادل دوطرفه در حال انجام بین محیط و وراثت در نظر می‌گیرد.

محدوده تأثیرات محیطی شامل چیزهایی است که ما تحت تربیت پدر و مادر، پویایی خانواده، تحصیل و نحوه برخورد با ویروس‌ها و الاینده‌هـای محیطی و نیز فعل و انفعالات داخل سلولی، کسب می‌کنیم.

نظریه اپی‌ژنتیکی متکی بر محیط رشد (کـه در میـان فرهنـگ‌هـای مختلف متفاوت است) و وراثت به عنوان عوامل مؤثر بر سیر تکاملی افـراد است و با در نظر گرفتن آن‌ها می‌تواند رشد بالقوه‌شان را پیش‌بینی کند در واقع تحت تأثیر شرایط زیست محیطی است.

پایه مولکولی

تغیـرات اپـی‌ژنتیکـی فعالیـت ژن‌هـای خاصـی را کنتـرل مـی‌کنـد. پروتیین‌های کروماتینی متصل به DNA ممکـن اسـت فعـال یـا خـاموش باشند. این دلیلی است که چرا سلول‌های تمایز یافته در جاندار پرسـلولی تنها ژن‌های مورد نیاز برای فعالیت خاص خود را بیان مـی‌کننـد. بعضـی علامت‌های اپی‌ژنتیکی وقتی سلول‌ها تقسیم می‌شـوند بـاقی مـی‌ماننـد و بعضی علامت‌ها هم در حـین تقسـیمات و در طـی تمـایز سـلولی ایجـاد می‌شوند. اکثر تغیرات در طول زندگی یک جاندار اتفاق می‌افتد ولـی اگـر غیرفعال شدن در سول اسپرم یا تخمک که لقـاح مـی‌یابنـد اتفـاق افتـد، برخی تغیرات اپی‌ژنتیکی به نسل بعد منتقل می‌شود.

فاکتورهای مؤثر بر رونویسی کمی وجود دارند کـه قـادر بـه توضـیح تمـام خصوصـیات سـلول باشـند. در حقیقـت، اپـی‌ژنتیـک مـی‌توانـد محدودیت‌هایی را داشته باشد که این محدودیت‌هـا تنهـا بـا تـوالی DNA قابل توضیح نیست. اپی‌ژنتیک می‌تواند به شناسایی اثرات مولکولی عوامل محیطی کمک کند. (۵-۲)

مبانی اپی‌ژنتیک

متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون

اصـلاحات اپـی‌ژنتیکـی تغییـرات بیوشـیمیایی کروماـتین، DNA یـا هیستون‌ها هستند که از نظر عملکردی به هم مرتبط می‌باشند، اما تـوالی نوکلئوتیدی ژنوم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. اگرچه تصور می‌شود که آنها به برخی از فرایندهای دیگر مانند ترمیم DNA کمک می‌کننـد. تغییـرات اپی‌ژنتیکی به دلیل تأثیرات آنها بر دسترسی برخی از مکان‌های ژنومی به آنزیم‌های رونویسـی و در نتیجـه بیـان بیشـتر آنهـا شـناخته مـی‌شـوند. متیلاسیون DNA به افـزودن پیونـد کووالانسـی از یـک گـروه متیـل، در نوکلئوتید سیتوزین متعلق به دینوکلئوتید CpG به نام (سـایت CpG) کـه یک توالی DNA است که در آن یک نوکلئوتید سیتوزین به‌طـور مسـتقیم توسط یک نوکلئوتید گوانین دنبال می‌شود. سایت‌های CpG اغلب جزایـر CpG را تشکیل می‌دهند، که به‌طور معمول بر یک عنصر تنظیم‌کننده ژن و رونویسی آن تأثیر می‌گذارند که به عنوان مثـال مـی‌تـوان پروموتـور یـا تقویت‌کننده (enhancer) را نام برد(۶-۸).

استیلاسیون هیستونی که مستقل از موقعیت اسید آمینه لیزین می‌باشـد، با ژن‌هـای بـالقوه فعـال یـا عناصـر تنظـیم‌کننـده آنهـا ارتبـاط دارد (۹و۱۰). هیستون‌ها می‌توانند در باقی مانده‌های لیزین یـا آرژنـین متیلـه شـوند و ایـن واکنش توسط متیل ترانسفرازهای هیستون کاتالیز مـی‌شـود. چگـونگی تـأثیر متیلاسیون هیستون بر تراکم کروماتین و بیان ژن به محل بـاقی مانـده اسـید آمینه و گروه‌های متیل اضافه شـده بسـتگی دارد (۱۱و ۱۲-۱۸). متیلاسـیون DNA و تغییرات هیستون به طور متقابل با هم تعامل می‌کنند (۱۹).

MicroRNA

علاوه بر مکانیسم‌های کلاسیک اپی‌ژنتیک شامل متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون برخی از عناصر کنترل‌کننـده پـس از رونویسـی ماننـد microRNA (miRNA)ها به عنوان تنظـیم‌کننـده‌هـای مهـم اپـی‌ژنتیکـی شناخته شده‌اند (۲۰، ۲۱).

ترکیب خاموش‌کننده نشأت گرفته از RNA

(The RNA induced silencing complex) به‌نوبه خود توسط miRNAهـا

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

جدول ۱- نتایج مطالعات شناسایی ارتباط اپی‌ژنتیک و بیماری‌ها

درماتیت آتوپیک	مطالعه مورد شاهدی	TSLP gene: هیپومتیلاسیون کراتینوسیت‌ها در بیماران درماتیت اتوپیک با افراد سالم مقایسه شده است
آسم	دوقلوی همسان	Treg and T effector cells impairment: در دوقلوهای همسان با آسم کاهش متیلاسیون ژن‌های فوق وجود داشت
آسم	مطالعه مورد شاهدی	STAT5A: متیلاسیون همراه با کاهش عملکرد و بروز ژن
مالتیپل اسکلروزیس	مطالعه مورد شاهدی	HLA-DRB1: متیلاسیون
روماتوئید ارتریت	مطالعه مورد شاهدی	MHC: متیلاسیون
لوپوس	مطالعه مورد شاهدی	miRNA: متیلاسیون
دیابت نوع ۱	دوقلوی همسان	متیلاسیون نواحی مختلف

هدایت می‌شود تا به‌طور خاص mRNAها را هدف قرار دهند که این مسئله منجر به تجزیه یا تخریب مولکول mRNA متصل یا سرکوب ترجمه آن با کاهش سرعت فعل و انفعالات ریبوزومی می‌شود.

میزان اثر خاموش کردن به سطح مکمل بین miRNA و mRNA مورد نظر بستگی دارد (۲۲-۲۷).

با توجه به اهمیت بیولوژیکی، miRNAها در آسیب‌شناسی‌های مختلف انسانی نقش داشته‌اند (۲۸) که شامل بیماری‌های آلرژیک نیز می‌شود و در آنها نقش miRNA به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۹-۳۴)

و جای تعجب نیست اگر تجزیه‌وتحلیل miRNAها به یک ابزار مهم تشخیصی در آلرژی و اتوایمیون تبدیل شود (۳۵-۳۷).

کلیات ارتباط اپی‌ژنتیک با بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی

بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی مانند آسم، مولتیپل اسکلروزیس (MS) یا آرتریت روماتویید (RA) به دلیل پاسخ ایمنی نامناسب نسبت به آلرژن‌های خارجی بی‌خطر (بیماری آلرژیک) یا علیه آنتی‌ژن‌های خودکار بدن (بیماری خودایمنی) ایجاد می‌شوند. درحالی‌که بخشی از مشکل اساسی در این بیماری‌های ایمنی پیچیده، عوامل ژنتیکی است، که به‌تنهایی قادر به توضیح کامل شیوع روزافزون آنها نیستند، زیرا عوامل محیطی نیز دخیل هستند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به‌تازگی بسیار مورد بررسی قرار گرفته‌اند، زیرا این مکانیسم‌ها تحت تأثیر محیط بوده و می‌توانند به شیوه‌ای مشابه پلی‌مورفیسم بیماری‌ها را تغییر دهند.

برای شناسایی مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و عوامل محیطی کنترل‌کننده پاسخ ایمنی در بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی، چندین مطالعه بر روی انسان و در مدل‌های حیوانی انجام شده است.

تجزیه و تحلیل اپی‌ژنتیکی در مطالعات case/control ژن‌های خاصی را شناسایی می‌کند که تحت اصلاح اپی‌ژنتیک قرار می‌گیرند.(جدول ۱)

بیماری‌های آلرژی و اپی‌ژنتیک

بیماری‌های آلرژی طیف گسترده‌ای از تظاهرات و شرایط بالینی را نشان می‌دهند. گروه عمده آنها به واسطه ی ایمونوگلوبولین (IgE) رخ می‌دهد و به‌طور معمول به عنوان اختلالات آتوپیک شناخته می‌شوند. این موارد شامل آسم برونش آلرژیک (تظاهرات اصلی در ریه و مجاری هوایی تحتانی)، رینیت آلرژیک تب یونجه (دستگاه تنفسی فوقانی)، التهاب ملتحمه آلرژیک (چشم)، درماتیت آتوپیک و اگزمای پوستی و آلرژی غذایی (دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی) می‌باشد. اگرچه هر بیمار طیف مخصوصی از این شرایط را در طول عمر خود نشان می‌دهد؛ اما این الگوها به خوبی شناخته شده است (۳-۵)

بیماری‌های اپی‌ژنتیک و خودایمنی

به دلیل تأثیرات محیطی با افزایش سن حالات اپی‌ژنتیکی تغییر می‌کنند و می‌توانند مختل شوند که می‌تواند توضیحی در مورد ارتباط تجربی مشاهده شده بین عوامل محیطی، پیری و توسعه بیماری‌های خود ایمنی ارائه دهد (۳۸) علاوه بر این، با غیرفعال‌سازی کروموزوم X که یک رویداد اصلی اپی‌ژنتیکی می‌باشد استعداد زنان برای ابتلای بیشتر به بیماری‌های خودایمنی ممکن است تا حد زیادی توضیح داده شود. (۳۹)(جدول ۲)

بر خلاف تغییرات ژنتیکی که دائمی هستند و در هنگام عبور از germline، همه سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، اصلاحات مربوط به ژن‌ها و سلول‌ها در بیماری‌های خود ایمنی برگشت‌پذیر هستند که از جمله این سلول‌ها می‌توان به سلول‌های CD4þT اولیه، سلول‌های نظارتی Treg و سلول‌های B در SLE (۴۰و۴۱) لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های مفصلی در RA و لنفوسیت‌ها و لنفوسیت بروبلاست‌های پوستی در بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک (SSc) اشاره کرد.(۴۲و۴۳)

تغییرات اپی‌ژنتیکی همچنین بیماری‌های خودایمنی اختصاصی اندام مانند دیابت نوع ۱، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (ITP) و بیماری سلیاک تحت تأثیر قرار می‌دهد. این تغییرات اپی‌ژنتیکی محدود به بیماری‌های خودایمنی ایدیوپاتیک نیست زیرا بعضی از بیماری‌های خودایمنی تحت تأثیر مواد شیمیایی و دارویی نیز هستند. (۴۴)(جدول ۳)

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

جدول ۲- ژنتیک و اپی‌ژنتیک کروموزوم X (۴۵-۵۰ و ۴۰)

شانس اتوایمیون	بیماری	نقص کروموزوم X
۸۵-۹۵ درصد	ترنر	45X0
لوپوس	کلاین فلتر	45xxy
۴ درصد	سندرم تریپل x	45xxx
MS	اختلال تخمدان زودرس	نقص ساختار یا مونوزومی
۷۰ درصد	ویسکوت الدریچ	Xp11.2
۸۰-۹۰ درصد	اختلال ایمنی انتروپاتی اندوکرین (IPEX)	Xp11.3
لوپوس	گرانولوماتوز مزمن	Xq21.2
۱۵ درصد	بروتون	Xq21.1
۲۵ درصد	سندرم افزایش ایمونوگلوبین ام	Xq26
لوپوس	لوپوس	Xq28
لوپوس	Demethylation CD40L	Xq28 methylation

جدول ۳- داروهای اپی‌ژنتیک و بیماری‌های خودایمنی (۵۱ و ۵۲)

سایر بیماری‌ها	بیماری‌های اتوایمیون	هدف	دارو
کانسر	بررسی مدل حیوانی (روماتیسم و لوپوس)	هیستون دامیناز کلاس I	vorinastat
بیماری‌های اعصاب	بررسی مدل حیوانی(روماتیسم و لوپوس)	هیستون دامیناز کلاس IV, I, II	Valproic acid
کانسر	بررسی مدل حیوانی(روماتیسم)	هیستون دامیناز کلاس I, II	FK-228
کانسر	بررسی مدل حیوانی(روماتیسم)	هیستون دامیناز کلاس I	MS-275
کانسر	بررسی سلولی	هیستون دامیناز کلاس I	SK-7041
کانسر	تست نشده	هیستون دامیناز کلاس I	MC-1855
کانسر	تست نشده	مهار گروه متیل در دهنده	SAM
کانسر	تست نشده	مهار سیستیل متیونین	Substitued adenine analogue
کانسر	مدل حیوانی	مهار ارنیتین دکربوکسیلاز	Difluromethylornitine
کانسر و سندرم میلوپراکسیداز	ممنوعیت تست	نامشخص	5azacytidine

لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE)

وضعیت التهابی/خود ایمنی سیستمیک لوپوس که به عنوان یک بیماری خودایمنی شاخص در نظر گرفته می‌شود و با پاتوفیزیولوژی بسیار پیچیده خود و در نتیجه طیف وسیع علائم و تفاوت‌های بین فردی قوی مشخص می‌شود که تشخیص و درمان این بیماری ناتوان‌کننده را دشوار می‌کند. هرچند تمام بیماران SLE تشخیص داده شده براساس تظاهرات بالینی و معیارهای دسته‌بندی ACR بیماری خودایمنی کلاسیک را تجربه نمی‌کنند.

حدود ۱ الی ۴ درصد از بیماران SLE وضعیت مونوژنیک دارند که با پاسخ اینترفرون تایپ ۱ مشخص می‌شود از جمله کمبود کمپلمان و اینترفرونوپاتی نوع ۱ اولیه که حداقل در ابتدای بیماری، با معیارهای بیماری خودایمنی تناسب بیشتری دارد. درحالی‌که این بیماری‌ها خیلی نادر هستند ولی بیماری‌های مونوژنیک در مورد پاتوفیزیولوژی مولکولی فرم‌های شایع‌تر SLE مطالب زیادی به ما آموخته‌اند.

بیان اینترفرون ۱ اولیه و ثانویه یک پیوند قوی را میان سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در SLE نشان می‌دهد.

پاتوفیزیولوژی SLE به‌طور کامل شناخته شده نیست. ولی شواهد محکمی وجود دارد که نشان‌دهنده دخالت تغییرات اپی‌ژنتیک در ساخت لفوسیت‌های افکتور، تنظیم نامناسب بیان سایتوکاین‌ها و آسیب بافتی است.

مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک لنفوسیت‌های افکتور یا عملکردی

در SLE تغییرات اپی‌ژنتیک در عملکرد سلول‌های ایمنی، نقش دارند. اولین داده‌ها در مورد دخالت وقایع اپی‌ژنتیک در SLE در بررسی متیلاسیون DNA به دست آمد. به‌طور احتمالی قوی‌ترین شاهدی که نقش متیلاسیون DNA را به عنوان علت در SLE مشخص می‌کند از مقایسه مستقیم PBMC (سلول‌های خون محیطی) در دوقلوهای مونوزیگوت همسان به دست آمده که از نظر پیشرفت SLE ناهمگون هستند؛ این مقایسه نشان داد که درقل مبتلا به SLE، در مقایسه با قل سالم، ۴۹ منطقه دچارهایپو متیلاسیون DNA شده‌اند، دلایل کاهش متیلاسیون مشاهده شده در سلول‌های ایمنی بیماران SLE گوناگون بوده و به عوامل محیطی بستگی دارد از جمله تماس با اشعه ماورا بنفش، عفونت‌های ویروسی، عوامل فردی، علل ژنتیک، از جمله هایپر و هایپومتیلاسیون، داروها از جمله داروهای مورد استفاده در بیماری‌های روماتیسمی‌که بر روی متیلاسیون DNA مؤثر هستند. (۶۵-۵۳)

نتیجه‌گیری

با وجود درک کم وقایع اپی‌ژنتیکی نقشی پررنگ واصلی در پاتوفیزیولوژی شرایط خود ایمنی/التهابی دارند. بزرگ‌ترین شواهد در این

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

زمینه برای متیلاسیون CpG DNA وجود دارد، به دنبال آن اصلاحات هیستون و RNAهای غیرکدکننده هستند. با این حال، ما درحال‌حاضر فقط شروع به درک وقایع اپی‌ژنتیکی کرده‌ایم و اینکه اپی‌ژنتیک با په مکانیسمی باعث ایجاد بیماری می‌شود. رمزگشایی کامل عوامل اپی‌ژنتیک مرتبط با بیماری با این واقعیت که اپی‌ژنتیک پیچیده است و در ترکیب با علائم اپی‌ژنتیکی دیگر عمل می‌کند بسیار مشکل است.

برخی از تغییرات اپی‌ژنتیکی علل اساسی و درگیری آنها در پاتوفیزیولوژی اختلالات خودایمنی پذیرفته شده است، بقیه تغییرات ممکن است نتیجه التهاب مداوم ویک رویداد ثانویه در سیستم خودایمنی/ التهابی سیستمیک باشد. با این وجود، تغییرات اپی‌ژنتیکی ثانویه می‌توانند هنوز پاسخ‌های التهابی و هدف‌گذاری درمانی را تغییر داده و به کنترل التهاب و آسیب بافتی کمک کنند.

با این حال، غیر از سرطان، «درمان‌های اپی‌ژنتیک» در حال حاضر به عنوان «داستان علمی» در زمینه ایمونولوژی و روماتولوژی باقی مانده است به این دلیل که برنامه‌های کاربردی هدفمند درحال‌حاضر در دسترس نیستند، تغییرات اپی‌ژنتیکی پیچیده است، و رویکردهای بی‌هدف با تغییرات کل ژنوم مرتبط هستند که ممکن است عوارض جانبی قابل توجهی ایجاد کند یا حتی بیماری را بدتر کند. بنابراین، تحقیقات آینده ایجاد درک کامل‌تری از عوامل اپی‌ژنتیکی در التهاب و تنظیم نامناسب سیستم ایمنی بدن، و همچنین علل مولکولی زمینه‌ای را تضمین می‌کند. فقط یک تصویر کامل از اپی‌ژنتیک در التهاب سیستمیک به ما کمک می‌کند تا: پاتوفیزیولوژی دقیق شرایط خودایمنی/ التهابی را درک کنیم؛ علل مولکولی برای تظاهرات بالینی متغیر، شدت بیماری و پیامدها در افراد متفاوت از نظر فنوتیپی را درک کنیم؛ و اهداف جدیدی در تحقیقات برای نشانگرهای زیستی و درمان‌های هدف محور و شخصی شده ارائه کنیم.(۶۶)

شیوع و تداوم بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم و آلرژی غذایی درحال‌حاضر افزایش چشمگیری داشته است. اصلاحات اپی‌ژنتیکی اثرات مختلف محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (یا تحت تأثیر قرار می‌گیرد)، هم از آلرژی محافظت می‌کند و هم حساسیت را به بیماری‌های آلرژیک منتقل می‌کند. تغییر در الگوهای متیلاسیون DNA ممکن است حساسیت به بیماری را پیش از شروع آن پیش‌بینی کند و با عدم واکنش مداوم به مواد حساسیت‌زا ارتباط داشته باشد. رویکردهای نوین فناوری مانند ویرایش اپی‌ژنتیک و DNAzymes مسیرهای جدیدی را برای درمان بیماری‌های آلرژیک فراهم می‌کند.(۵۴)

Review

Epigenetic, Autoimmune Diseases and Allergic Disease

Hossein Esmaeilzadeh[1*], Seyed Alihossein Zahraie[2], Negar Mortazavi[3], Seyed Ali Dastgheib[4]

1. ***Corresponding Author:** Allergy Research center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, esmailzadeh_ho@yahoo.com
2. Student Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. Department of Clinical Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4. Research center for Psychiatry and Behavior Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Background: Epigenetics is the study of how your behaviors and environment can cause changes that affect the way your genes work. Unlike genetic changes, epigenetic changes are reversible and do not change your DNA sequence, but they can change how your body reads a DNA sequence.Epigenetics is defined as inherited changes in gene expression, without actual changes in gene DNA sequence. Epigenetic modifications are biochemical changes in chromatin, DNA, or histones that are functionally related but do not affect the nucleotide sequence of the genome.Epigenetics and its role in autoimmune diseases and allergies were sought.

Methods: Pubmed and Google Scholar databases were searched using the key words: Epigenesis, autoimmune diseasesand allergic diseases for the past twenty years. Related articles were assessed and reviewed by the authors.

Results: Allergic and autoimmune diseases such as asthma, multiple sclerosis (MS) or rheumatoid arthritis (RA)can developed due to inappropriate immune responses to harmless foreign allergens (allergic disease) or to autoantigens (autoimmune disease).

Conclusion: Epigenetic mechanisms have recently been studied more extensively because they are environmentally influenced and can alter disease polymorphisms in a similar way.Epigenetic modifications affect (or are affected by) various environmental factors that both protect against allergies and transmit allergies.Changes in DNA methylation patterns may predict disease susceptibility prior to onset and be associated with a lack of persistent response to allergens.New technological approaches such as epigenetic editing and DNAzymes provide new methods for the treatment of allergic diseases.

Keywords: Autoimmune Diseases, Epigenomics, Hypersensitivity

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

منابع

1. ISidoro-Garcia M, Gonzalez I, Pedro M, Lozano C, Toledano F. Interactions between genes and the environment. Epigenetics in allergy. Allergologia et immunopathologia 2007; 35(6): 254-258.
2. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 381-6.
3. Shaker M. New insights into the allergic march. Curr Opin Pediatr 2014; 26(4): 516–520.
4. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. J Clin Cell Immunol 2014; 5(2): 202.
5. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. Pediatr Allergy Immunol 2016; 28(1): 30–37.
6. Tost J. DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker. Molecular biotechnology 2010 ; 44(1): 71-81.
7. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes & development 2002; 16(1): 6-21.
8. Schubeler D. Function and information content of DNA methylation. Nature 2015; 517(7534): 321–326.
9. Ernst J, Kellis M. ChromHMM: automating chromatinstate discovery and characterization. Nat Methods 2012; 9(3): 215–216.
10. Hoffman MM, Ernst J, Wilder SP, Kundaje A, Harris R, Libbrecht M, et al. Integrative annotation of chromatin elements from ENCODE data. Nucleic Acids Res 2013; 41(2): 827–841.
11. Harb H, Alashkar Alhamwe B, Garn H, Renz H, Potaczek DP. Recent developments in epigenetics of pediatric asthma. Curr Opin Pediatr 2016; 28(6): 754–763.
12. Zentner GE, Henikoff S. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. Nat Struct Mol Biol 2013; 20(3): 259–266.
13. Wapenaar H, Dekker FJ. Histone acetyltransferases: challenges in targeting bisubstrate enzymes. Clin Epigenetics 2016; 8: 59.
14. Delcuve GP, Khan DH, Davie JR. Roles of histone deacetylases in epigenetic regulation: emerging paradigms from studies with inhibitors. Clin Epigenetics 2012; 4(1): 5.
15. Yi X, Jiang XJ, Li XY, Jiang DS. Histone methyltransferases: novel targets for tumor and developmental defects. Am. J Transl Res 2015 7(11): 2159–2175.
16. Song Y, Wu F, Wu J. Targeting histone methylation for cancer therapy: enzymes, inhibitors, biological activity and perspectives. J Hematol Oncol 2016; 9(1): 49.
17. Rossetto D, Avvakumov N, Cote J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. Epigenetics 2012; 7(10): 1098–1108.
18. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(1): 15–24.
19. Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? Genes Cancer 2011; 2(6): 607–617.
20. Saetrom P, Snove O Jr, Rossi JJ. Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res 2007; 5(2): 17-23.
21. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. Nat Rev Mol Cell. Biol 2014; 15(8): 509–524.
22. Saetrom P, Snove O Jr, Rossi JJ. Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res 2007; 5(3): 7-14.
23. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. Nat. Rev Mol Cell. Biol 2014; 15(8): 509–524.
24. Piletic K, Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. Arch Toxicol 2016; 90(10): 2405–2419.
25. Eulalio A, Mano M. MicroRNA screening and the quest for biologically relevant targets. J Biomol Screen 2015; 20(8): 1003–1017.
26. Kala R, Peek GW, Hardy TM, Tollefsbol TO. MicroRNAs: an emerging science in cancer epigenetics. J Clin Bioinform 2013; 3(1): 6.
27. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res 2007; 61: 5(2): 24-29.
28. Vidigal JA, Ventura A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies. Trends Cell Biol 2015; 25(3): 137–147.
29. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitisfilaggrin and other polymorphisms. Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51(3): 315–328.
30. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin. Immunol 2016; 12: 52.
31. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. Epigenomics 2015; 7(6): 1017–1032.
32. Moheimani F, Hsu AC, Reid AT, Williams T, Kicic A, Stick SM, et al. The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma. Respir Res 2016; 17(1): 119.
33. Perry MM, Adcock IM, Chung KF. Role of microRNAs in allergic asthma: present and future. Curr Opin. Allergy Clin Immunol 2015; 15(2): 156–162.
34. Rebane A. microRNA and allergy. Adv Exp Med Biol 2015; 888: 331–352.
35. Alipoor SD, Adcock IM, Garssen J, Mortaz E, Varahram M, Mirsaeidi M. The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. Eur J Pharmacol 2016; 791: 395–404.
36. Alipoor SD, Mortaz E, Garssen J, Movassaghi M, Mirsaeidi M, Adcock IM. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases. Mediators Inflamm 2016; 5628404.
37. Pattarayan D, Thimmulappa RK, Ravikumar V, Rajasekaran S. Diagnostic potential of extracellular microRNA in respiratory diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54(3): 480-492.
38. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 39(1): 42-50.
39. Brooks WH. X chromosome inactivation and autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2010; 39(1): 20-9.
40. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1665e73.
41. Garaud S, Le Dantec C, Jousse-Joulin S, Hanrotel-Saliou C, Saraux A, MageedRA, et al. IL-6 modulatesCD5 expressionin Bcellsfrompatients with lupus by regulating DNA methylation. J Immunol 2009; 182: 5623e32.
42. Zhao S, Long H, Lu Q. Epigenetic perspectives in systemic lupus erythematosus: pathogenesis, biomarkers, and therapeutic potentials. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 39(1): 3-9.
43. Trenkmann M, Brock M, Ospelt C, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 39(1): 10-19.
44. Deng C, Lu Q, Zhang Z, Rao T, Attwood J, Yung R, et al. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. Arthritis Rheum 2003; 48: 746e56.
45. Invernizzi P. Future directions in genetic for autoimmune diseases. J Autoimmun 2009;33:1e2.

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]

46. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. J Autoimmun 2009; 33: 25e30.
47. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. J Autoimmun 2009; 33: 31e4.
48. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. J Autoimmun 2009; 33: 35e41.
49. Pessach IM, Notarangelo LD. X-linked primary immunodeficiencies as a bridge to better understanding X-chromosome related autoimmunity. J Autoimmun 2009; 33: 17e24.
50. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. J Autoimmun 2009; 33: 3e11.
51. Szyf M. Epigenetic therapeutics in autoimmune disease. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 39(1): 62-77.
52. Marks PA, Xu WS. Histonedeacetylase inhibitors: potential in cancer therapy. J Cell Biochem 2009; 107: 600e8.
53. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov 2016; 15(1): 35–50.
54. Potaczek D, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. Epigenomics 2017, 9(4): 539-571.
55. Martino DJ., Prescott SL. Progress in understanding the epigenetic basis for immune development, immune function, and the rising incidence of allergic disease. Curr. Allergy Asthma Rep 2013; 13: 85–92.
56. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. Nat. Biotechnol 2013; 31: 142–147.
57. Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 1602–10.e6.
58. 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: 3462–3469.
59. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2014; 39: 48–53
60. Runyon RS, Cachola LM, Rajeshuni N, Hunter T, Garcia M, Ahn R, et al. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. PLoS ONE 2012; 7: e48796.
61. Stefan M., Zhang W, Concepcion E, Yi Z, Tomer Y. DNA methylation profiles in type 1 diabetes twins point to strong epigenetic effects on etiology. J. Autoimmun 2013; 50: 33– 37.
62. Graves M, Benton M, Lea R, Boyle M, Tajouri L, Macartney-Coxson D, et al. Methylation differences at the HLADRB1 locus in CD4+ T-Cells are associated with multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 20: 1033–1041.
63. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2014; 39: 48–53.
64. Carlsen AL, Schetter AJ, Nielsen CT, Lood C, Knudsen S, Voss A, et al. Circulating microRNA expression profiles associated with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2013; 65: 1324–1334.
65. Hedrich CM. Mechanistic aspects of epigenetic dysregulation in SLE. Clinical immunology 2018; 196: 3-11.
66. Surace A, Hedrich CM. The role of epigenetics in autoimmune/ inflammatory disease. Frontiers in immunology 2019; 10: 1525.

[Downloaded from ijhp.ir on 2026-11-21]