

مروری

اپی ژنتیک و نقش آن در اختلالات آلرژی و خودایمنی

حسین اسماعیل زاده^{۱*}، سیدعلی حسین زهرایی^۲، نگار مرتضوی^۳، سیدعلی دستغیب^۴

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 روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: اپی ژنتیک به عنوان تغییرات و اصلاحات ارثی رخ داده در بیان ژن، بدون تغییر واقعی در توالی DNA ژنی، تعریف می شود. اصلاحات اپی ژنتیکی شامل تغییرات بیوشیمیایی کروماتین، DNA یا هیستون ها هستند که از نظر عملکردی به هم مرتبط می باشند، اما توالی نوکلئوتیدی ژنوم را تحت تأثیر قرار نمی دهند.

روش: در پایگاه های داده ای Pubmed و Google scholar در بازه زمانی ۲۰ سال اخیر با استفاده از واژه های کلیدی "Epigenesis, Autoimmune Diseases and allergic disease" جستجو صورت گرفت و نتایج به وسیله نویسندگان مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: بیماری های آلرژیک و خودایمنی مانند آسم، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، لوپوس (SLE) یا آرتریت روماتوئید (RA) به دلیل پاسخ ایمنی نامناسب نسبت به آلرژن های خارجی بی خطر (بیماری آلرژیک) یا علیه آنتی ژن های خودی بدن (بیماری خودایمنی) ایجاد می شوند. مکانیسم های اپی ژنتیک اخیراً بسیار مورد بررسی قرار گرفته اند، زیرا این مکانیسم ها تحت تأثیر محیط بوده و می توانند به شیوه ای مشابه پلی مورفیسم روند بیماری ها را تغییر دهند. اصلاحات اپی ژنتیکی اثرات مختلف محیطی بر ژنوم را تحت تأثیر قرار می دهند یا تحت تأثیر محیط قرار می گیرد. همچنین اپی ژنتیک می تواند در برابر فرآیندهای آلرژی و خود ایمنی محافظت ایجاد کند و هم ممکن است آنها را افزایش دهد.

نتیجه گیری: تغییر در الگوهای متیلاسیون DNA ممکن است استعداد ابتلا به بیماری را قبل از شروع آن پیش بینی کند و یا با عدم واکنش به مواد حساسیت زا و خود ایمنی ارتباط داشته باشد.

رویکردهای نوین فناوری مانند ویرایش اپی ژنتیک و DNazymes مسیرهای جدیدی را برای درمان بیماری های آلرژیک و خود ایمنی فراهم می کند. تغییرات اپی ژنتیک به واسطه سبک زندگی ناسالم، فشارهای محیطی و آسیب های روانی اجتماعی می توانند از طریق DNA به نسل های بعدی انتقال پیدا کنند.

کلید واژه ها: اپی ژنتیک، بیماری های خودایمن، حساسیت شدید

مقدمه

اپی ژنتیک (Epigenetic) به صورت تغییرات ارثی در بیان ژن، بدون تغییر واقعی در توالی DNA ژنی، تعریف می شود. عوامل اپی ژنتیکی با وجود پایداری شیمیایی، به طور بالقوه قابل برگشت هستند و می توانند توسط عوامل محیطی تعدیل شوند. تعدادی از مکانیسم های اپی ژنتیکی تغییرات کروماتین را کنترل و تنظیم می کنند، و آن را کم و بیش برای رونویسی در دسترس ایجاد کنندگان قرار می دهند و بنابراین در تعیین سطح بیان ژن های مختلف کمک کننده هستند. (۱)

روش

در پایگاه های داده ای Pubmed و Google scholar در بازه زمانی ۲۰ سال اخیر با استفاده از واژه های کلیدی "Epigenesis, Autoimmune Diseases and allergic disease" جستجو صورت گرفت و نتایج به وسیله نویسندگان مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

بحث و نتایج

فلسفه تکامل و اپی ژنتیک

نظریه وراثتی یا پس زایش یا اپی ژنتیک، نظریه ای است که به تعامل و

غیرفعال شدن در سول اسپرم یا تخمک که لقاح می‌یابند اتفاق افتد، برخی تغییرات اپی‌ژنتیکی به نسل بعد منتقل می‌شود. فاکتورهای مؤثر بر رونویسی کمی وجود دارند که قادر به توضیح تمام خصوصیات سلول باشند. در حقیقت، اپی‌ژنتیک می‌تواند محدودیت‌هایی را داشته باشد که این محدودیت‌ها تنها با توالی DNA قابل توضیح نیست. اپی‌ژنتیک می‌تواند به شناسایی اثرات مولکولی عوامل محیطی کمک کند. (۵-۲)

مبانی اپی‌ژنتیک

متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون

اصلاحات اپی‌ژنتیکی تغییرات بیوشیمیایی کروماتین، DNA یا هیستون‌ها هستند که از نظر عملکردی به هم مرتبط می‌باشند، اما توالی نوکلئوتیدی ژنوم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. اگرچه تصور می‌شود که آنها به برخی از فرایندهای دیگر مانند ترمیم DNA کمک می‌کنند. تغییرات اپی‌ژنتیکی به دلیل تأثیرات آنها بر دسترسی برخی از مکان‌های ژنومی به آنزیم‌های رونویسی و در نتیجه بیان بیشتر آنها شناخته می‌شوند. متیلاسیون DNA به افزودن پیوند کووالانسی از یک گروه متیل، در نوکلئوتید سیتوزین متعلق به دینوکلوئید CpG به نام (سایت CpG) که یک توالی DNA است که در آن یک نوکلئوتید سیتوزین به‌طور مستقیم توسط یک نوکلئوتید گوانین دنبال می‌شود. سایت‌های CpG اغلب جزایر CpG را تشکیل می‌دهند، که به‌طور معمول بر یک عنصر تنظیم‌کننده ژن و رونویسی آن تأثیر می‌گذارند که به عنوان مثال می‌توان پروموتور یا تقویت‌کننده (enhancer) را نام برد (۶-۸).

استیلاسیون هیستونی که مستقل از موقعیت اسید آمینه لیزین می‌باشد، با ژن‌های بالقوه فعال یا عناصر تنظیم‌کننده آنها ارتباط دارد (۹ و ۱۰). هیستون‌ها می‌توانند در باقی مانده‌های لیزین یا آرژنین متیله شوند و این واکنش توسط متیل ترانسفرازهای هیستون کاتالیز می‌شود. چگونگی تأثیر متیلاسیون هیستون بر تراکم کروماتین و بیان ژن به محل باقی مانده اسید آمینه و گروه‌های متیل اضافه شده بستگی دارد (۱۱ و ۱۲-۱۸). متیلاسیون 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 کنترل‌کننده پس از رونویسی مانند microRNA (miRNA) ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم اپی‌ژنتیکی شناخته شده‌اند (۲۰، ۲۱).

ترکیب خاموش‌کننده نشأت گرفته از RNA

(The RNA induced silencing complex) به‌نوبه خود توسط miRNAها

تأثیر دو طرفه ذخیره ژنتیک و بیان ژنی از یک طرف و عوامل زیست‌محیطی و رفتاری از طرف دیگر می‌پردازد.

بحث برانگیزترین ایده‌ها در این زمینه در شکل‌های گوناگون و زیر نام‌های متفاوت در سراسر سده‌های نوزدهم و بیستم مورد بحث قرار گرفته است. یک ایده اولیه در میان اظهارات بنیادین در جنین‌شناسی، توسط کال ارنست وان بایردر سال ۲۰۰۳ پیشنهاد شد و در گفتمان معاصر تعمیم داده شده است.

اپی‌ژنسیز احتمالاتی

اپی‌ژنسیز (epigenesis) احتمالاتی دیدگاهی است که بیان می‌کند تأثیر دوطرفه‌ای بر مبنای فرآیند چهار سطحی، بر سیر تکاملی یک ارگانیسم وجود دارد. این چهار سطح از تجزیه تحلیل‌ها عبارت است از فعالیت محیطی (اجتماعی، فیزیکی و فرهنگی)، رفتار، فرآیندهای عصبی و تکامل ژنتیکی. این دیدگاه علاوه بر بررسی تأثیر متقابل این عوامل و ارگانیسم به بررسی تأثیر خود ارگانیسم بر فرآیند تکاملی‌اش نیز تأکید دارد.

با توجه به روان‌شناسی رشد اریک اریکسون ایده‌ای به نام اصل اپی‌ژنتیک را توسعه داد که بیانگر این است که چطور ما از طریق آشکارسازی شخصیت‌مان در مراحل از پیش تعیین شده و تحت تأثیر محیط زیست و فرهنگ اطرافمان تکامل یافته‌ایم. این آشکارسازی بیولوژیکی با تأثیرات اجتماعی و فرهنگی در مراحل رشد روانی انجام شده، که «پیشرفت در هر 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 الاینده‌های محیطی و نیز فعل و انفعالات داخل سلولی، کسب می‌کنیم.

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

پایه مولکولی

تغییرات اپی‌ژنتیکی فعالیت ژن‌های خاصی را کنترل می‌کند. پروتئین‌های کروماتینی متصل به DNA ممکن است فعال یا خاموش باشند. این دلیلی است که چرا سلول‌های تمایز یافته در جاندار پرسلولی تنها ژن‌های مورد نیاز برای فعالیت خاص خود را بیان می‌کنند. بعضی علامت‌های اپی‌ژنتیکی وقتی سلول‌ها تقسیم می‌شوند باقی می‌مانند و بعضی علامت‌ها هم در حین تقسیمات و در طی تمایز سلولی ایجاد می‌شوند. اکثر تغییرات در طول زندگی یک جاندار اتفاق می‌افتد ولی اگر

جدول ۱- نتایج مطالعات شناسایی ارتباط اپیژنتیک و بیماری‌ها

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

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 CD4⁺T اولیه، سلول‌های نظارتی Treg و سلول‌های B در SLE (۴۰ و ۴۱)، لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های مفصلی در RA و لنفوسیت‌ها و لنفوسیت بروبلست‌های پوستی در بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک (SSc) اشاره کرد. (۴۲ و ۴۳)

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)

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 mRNA و miRNA 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 تجزیه و تحلیل miRNAها به یک ابزار مهم تشخیصی در آلرژی و اتوایمنی تبدیل شود (۳۵-۳۷).

کلیات ارتباط اپیژنتیک با بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی

بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی مانند آسم، مولتیپل اسکلروزیس (MS) یا آرتریت روماتوئید (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

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

شانس اتوایمیون	بیماری	نقص کروموزوم X
۸۵-۹۵ درصد	ترنر	45X0
لوپوس	کلاین فلتز	45xxy
۴ درصد	سندرم تریپل X	45xxx
MS	اختلال تخمدان زودرس	نقص ساختار یا مونوزومی
۷۰ درصد	ویسکوت دریچ	Xp11.2
۸۰-۹۰ درصد	اختلال ایمنی انتروپاتی اندوکراین (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)

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

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 ناتوان کننده 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. درحالی که این بیماری‌ها خیلی نادر هستند ولی بیماری‌های مونوژنیک در مورد پاتوفیزیولوژی مولکولی فرم‌های شایع تر 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 نفوسیت‌های 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 شواهدی 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 دچارهاییو 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 روماتیسمی که بر روی متیلاسیون DNA مؤثر هستند. (۶۵-۵۳)

نتیجه‌گیری

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

توجهی ایجاد کند یا حتی بیماری را بدتر کند. بنابراین، تحقیقات آینده ایجاد درک کامل تری 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 در حال حاضر 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)

زمینه برای متیلاسیون CpG DNA وجود دارد، به دنبال آن اصلاحات هیستون و RNAهای غیرکدکننده هستند. با این حال، ما در حال حاضر فقط شروع به درک وقایع اپیژنتیکی کرده‌ایم و اینکه اپیژنتیک با چه 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 و یک 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 در حال حاضر در دسترس نیستند، تغییرات اپیژنتیکی پیچیده است، و رویکردهای بی‌هدف با تغییرات کل ژنوم مرتبط هستند که ممکن است عوارض جانبی قابل

Review

Epigenetic, Autoimmune Diseases and Allergic Disease

Hossein Esmailzadeh^{1*}, Seyed Alihossein Zahraie², Negar Mortazavi³, Seyed Ali Dastgheib⁴

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 diseases and 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

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 chromatin state 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 dermatitis/filaggrin 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, Mirsaedi 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, Mirsaedi 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 modulates CD5 expression in B cells from patients 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.

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, Cacciato 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. Histone deacetylase 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.