

## 综述

## 表观遗传修饰调控哮喘发生的研究进展

卢佩珊<sup>1,2</sup>, 李佳宁<sup>1,2</sup>, 欧阳岁东<sup>1,3\*</sup>

(广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室, 东莞 523808;

<sup>2</sup>广东医科大学医学技术学院, 东莞 523808; <sup>3</sup>东莞市寮步医院, 东莞 523430)

**摘要:** 哮喘是由多种细胞以及细胞组分介导的慢性气道炎症性疾病。其发病率较高、发病时间长且病情反复发作, 不容易治愈, 已严重影响人们的身体健康。哮喘的发病机制复杂, 迄今仍未阐明。近年来, 作为一种调控基因变化的方式, 表观遗传修饰介导的基因调控过程与哮喘发病的复杂病理生理变化过程密切相关, 是最近被认为影响哮喘发病和异质性的一个重要机制之一。因此, 本文将通过表观遗传修饰的三种主要方式: DNA甲基化、组蛋白修饰和microRNA的异常表达来介绍其在调控哮喘发生中的研究进展, 以期为进一步研究哮喘的表观遗传修饰调控机制提供新的思路, 以及发现新的哮喘生物标记物和治疗靶点提供参考。

**关键词:** 表观遗传; 哮喘; DNA甲基化; 组蛋白修饰; microRNA

## Research progress of epigenetic modification regulating asthma occurrence

LU Peishan<sup>1,2</sup>, LI Jianing<sup>1,2</sup>, OUYANG Suidong<sup>1,3\*</sup>

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnosis, Guangdong Medical University,

Dongguan 523808, China; <sup>2</sup>College of Medical Technology, Guangdong Medical University,Dongguan 523808, China; <sup>3</sup>Liaobu Hospital of Dongguan, Dongguan 523430, China)

**Abstract:** Asthma is a kind of heterogeneous chronic airway inflammation involving multiple cells. It has seriously threatened human health and life because of the high incidence, recurrent illness and a long course of the disease. Its pathogenesis is complex and has not yet been elucidated. In recent years, epigenetics, as a mechanism of regulating gene changes through epigenetic modification, by which mediated the gene regulation process is closely related to the complex pathophysiological changes of asthma, and is one of the mechanisms affecting the pathogenesis and heterogeneity of asthma. Therefore, this paper reviews advanced research progress in the regulation of asthma through three main ways of epigenetic modification—DNA methylation, histone modification, and the mechanism progress of microRNA in the occurrence and development of asthma, in order to clarify a new epigenetic regulation mechanism of asthma, and provide clues for the discovery of new asthma biomarker and a new therapeutic target for the treatment of asthma.

**Key Words:** epigenetics; asthma; DNA methylation; histone modification; microRNA

收稿日期: 2023-02-06

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(2021A1515011045); 广东医科大学“两校结对合作科研团队”项目(4SG22261G); 广东省中医药局面上项目(20221412); 广东省基础与应用基础研究基金联合项目(2022A1515140075)

第一作者: E-mail: lupeishan123123@163.com

\*通信作者: E-mail: ouyangsd@gdmu.edu.cn

哮喘是由多种细胞(肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,其临床表现主要为喘息、气促、胸闷和咳嗽等<sup>[1]</sup>。哮喘的发病机制比较复杂,迄今仍未完全阐明。现研究认为,当机体肺部接触到过敏原时,一方面,上皮细胞会触发警报,分泌白介素-25(interleukin-25, IL-25)、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等炎症因子,随后树突状细胞、2型先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC2)、巨噬细胞等固有免疫细胞响应这些警报蛋白,分泌促炎细胞因子或者激活T细胞促使其极化从而引发哮喘炎症发生<sup>[2]</sup>;另一方面,肺部的树突状细胞也可通过直接识别过敏原,进而激活T细胞,促使T细胞分泌炎症因子引发哮喘炎症产生<sup>[3]</sup>。

近年来的研究表明,影响哮喘发病的各种炎症因子(如IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、IL-25、IL-33、TSLP等)以及环境、遗传等多因素均与表观遗传修饰相关<sup>[4]</sup>。表观遗传修饰通常被认为是可以在不改变DNA序列的情况下改变基因表达,是一种可遗传的化学修饰<sup>[5]</sup>。表观遗传修饰主要包括三种方式:DNA甲基化、组蛋白修饰以及microRNA的异常表达。现在越来越多证据表明,表观遗传修饰介导的基因调控过程与哮喘发病的复杂病理生理变化过程密切相关,是影响哮喘发病和异质性的关键机制之一<sup>[6]</sup>,并且也是环境暴露与哮喘发生的关键联系<sup>[7]</sup>。DNA序列的改变引起的基因表达的变化方式有染色体重排、染色体突变等,这些改变基因表达的方式均是不可逆的,而表观遗传修饰与之相反,不仅基因组的序列不会发生变化,并且表观遗传修饰产生的基因表达改变是动态的和可逆的。因此,在基因组中,表观遗传修饰的位点不仅可作为治疗哮喘的靶点,还可以作为跟踪哮喘的生物标志物以及用于识别哮喘等异质性疾病的分子亚型。本文通过总结最新的研究内容,介绍上述三种表观遗传修饰方式调控哮喘发生的机制研究进展以及其中新发现的生物标记物与治疗靶点,对于进一步探究哮喘的发病新机制、防治哮喘发生具有重要意义。

## 1 DNA甲基化

DNA甲基化作为最常见的表观遗传修饰形式,通常发生在真核生物中。DNA甲基化通过DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs, 分别有DNMT1、DNMT2和DNMT3)将甲基添加到胞嘧啶残基的C5位置来调控基因表达,其修饰的位点一般发生在基因组的基因间区域、基因体和胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine phosphate guanine, CpG)岛3个位置上<sup>[8]</sup>。如基因启动子区域附近的CpG岛DNA高甲基化通常会导致转录抑制,而低甲基化会导致基因表达上调。目前大量研究表明,哮喘患者和健康人群之间存在基因组CpG位点的差异甲基化,这些基因的差异甲基化与嗜酸性粒细胞、T细胞、B细胞等免疫细胞的激活、炎症消退和气道高反应性、气道上皮完整性及免疫调节等哮喘相关的病理进程以及分子机制有关<sup>[9-11]</sup>。

与哮喘发病相关的DNA甲基化研究中最深入的细胞类型是嗜酸性粒细胞<sup>[10,12]</sup>。在嗜酸性粒细胞中,与哮喘发病相关的部分靶基因是低甲基化的,进而上调基因表达影响嗜酸性粒细胞的免疫功能、和其他外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的相互作用以及某些肺功能。如与气道重塑有关的基因(*COL15A1*、*RB1*、*FOXP1*、*CCDC19*)、表面活性剂分泌相关基因(*ACOT7*、*PPT2*)、一氧化氮相关基因(*ACP5*)以及与细胞因子产生和信号转导相关的基因(*IL-5RA*、*DICER1*)等在哮喘患者中甲基化减少,从而上调这部分基因的表达,导致哮喘中与气道重塑、NO以及细胞因子产生相关的信号通路被激活进而放大炎症<sup>[13]</sup>。

此外,在哮喘发病进程中,其他免疫细胞如启动免疫反应和产生致病细胞因子的T细胞以及产生致病抗体IgE、IgG1的B细胞也均与DNA甲基化息息相关。在T细胞分化的进程中,IL-4和IL-5去甲基化使得初始CD4<sup>+</sup> T细胞分化成Th2细胞<sup>[14]</sup>。而T细胞中*STAT4*或*T-BOX*表达的减少使效应和记忆Th2细胞中IFN $\gamma$ 启动子的CpG岛甲基化增强,从而抑制Th1细胞的产生<sup>[15]</sup>。此外,*FOXP3*基因的去甲基化是激活调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)抑制作用所必需的<sup>[16]</sup>,并且高浓度的空气污染导致

外周血中Tregs细胞的*FOXP3*高甲基化及其在哮喘患者中的功能障碍,可加重哮喘发生<sup>[17]</sup>。

有研究表明,屋尘螨过敏受试者与非过敏受试者在CD19<sup>+</sup> B细胞上具有不同的表观遗传修饰基因组图谱,两者存在451个差异甲基化位点,而且其中与抗原呈递和IL-4信号转导相关的重要基因(如*CCDC80*、*DAPK3*、*LOXL1*、*PROC*、*FUCA2*、*SP100*、*ITCH*)甲基化水平增加<sup>[18]</sup>,并且参与视黄酸清除的*CYP26A1*基因的启动子同样呈高甲基化<sup>[18]</sup>。

哮喘分为过敏源特异性哮喘与非特异性哮喘。关于农业肺健康研究的成人外周血表观遗传修饰基因组与哮喘的关联性报告发现,与对照组相比,患有非特异性哮喘的成人受试者存在524个差异甲基化位点,其中与哮喘和鞘脂代谢相关的基因中甲基化位点最多;特异性哮喘患者中鉴定有1 086个差异甲基化位点,其中参与胰岛素信号传导的基因最多,但是两种哮喘之间CpG岛差异位点只有大约10%的重叠<sup>[19]</sup>。因此,这些结果强调了需要区分特异性与非特异性哮喘的必要性。

当机体受到年龄、肥胖、遗传基因、父母亲吸烟、哮喘患者或者产前胎儿接受空气污染物(如PM<sub>2.5</sub>、钒、黑炭、硫酸盐)以及毒物(邻苯二甲酸酯、双酚A)的影响时,同样会使哮喘相关的基因发生甲基化修饰,从而调控哮喘的发生<sup>[20-23]</sup>。例如,暴露于沉降粉尘中的邻苯二甲酸苄基丁酯可通过减少TSLP甲基化来加重儿童早晨的呼吸道症状<sup>[24]</sup>。高浓度间歇暴露于PM<sub>2.5</sub>中可通过*TIPE2*的启动子低甲基化显著上调*TIPE2*蛋白的表达,从而激活PI3K/Akt信号通路,更有效地诱导巨噬细胞的M2极化,促进Th17细胞分化,进而激活TGF-β1/Smad2信号通路,最终引起支气管纤维化<sup>[25]</sup>。一项对产前暴露于空气污染物多环芳烃的研究表明,酰基辅酶A合成酶长链家族成员3的甲基化可导致Th1极化增加,这与5岁之前的哮喘患者的发病有关<sup>[26]</sup>。同时动物模型也已经证明,暴露在环境污染物(包括柴油机废气颗粒和过敏原)中可使调节Th1和Th2极化的基因产生甲基化修饰差异从而影响基因表达和IgE产生<sup>[27]</sup>。

此外,Yang等<sup>[28]</sup>在黑人儿童的PBMC中鉴定出81个与过敏性哮喘相关的甲基化差异区域,同

时还发现几个免疫基因(IL-13、RUNX3和TIGIT)低甲基化,可导致哮喘患者中过度表达IL-4和IL-13。这表明儿童哮喘的发展与出生时发现的DNA甲基化变化也是相关联的。另外,DNA甲基化也会与其他表观遗传修饰进行串扰,共同调控哮喘的发病。研究发现,启动子低甲基化上调miR-23b-3p的表达,使其靶向PTEN,进而促进慢性哮喘中支气管上皮间充质转化<sup>[29]</sup>。

目前,DNA甲基化正被发展成为诊断哮喘的生物标志物。例如,在哮喘患者的CD4<sup>+</sup> T细胞中,与T细胞激活和分化相关的一些基因(*IL-4*、*IFNγ*) DNA甲基化程度降低而导致基因表达上调<sup>[30]</sup>;在哮喘患者的PBMC中,*IL-13*、*RUNX3*和*TIGIT*也受到低DNA甲基化调控而表达上调<sup>[28]</sup>。在哮喘病人的PBMC中还发现IgE的浓度与编码嗜酸性粒细胞产物基因的DNA甲基化程度相关<sup>[31]</sup>。此外,上皮细胞中*ITGB4*的特异性差异甲基化位点可以有效地将哮喘患者与健康对照区分开来<sup>[32]</sup>。*FOXO3*和*TP53*甲基化是预测晚发性哮喘(late-onset asthma, LOA)的血液生物标志物,可能是LOA风险诊断和临床管理的有用靶标<sup>[33]</sup>。而且近年来研究还发现,与血液中的DNA甲基化相比,鼻腔DNA甲基化能更好地诊断出IgE介导的过敏性疾病。由三个CpG岛位点(*CYP27B1*、*SNRPA1*和*LRRC17*)构建的过敏性疾病预测模型能有效分辨出有症状过敏性患者与无症状过敏性患者<sup>[34]</sup>。

此外,DNA甲基化是过敏性疾病的免疫疗法的靶点。尘螨过敏原特异性免疫疗法(allergen-specific immunotherapy, SIT)作为治疗儿童过敏性哮喘的一种高效方法,其机制就是增加过敏性哮喘患儿的IL-4 DNA甲基化并诱导Derp特异性T细胞耐受性<sup>[35]</sup>。而且SIT还改变了*BCL2*、*HSPG90*和*HSP1AA6*这三个基因的DNA甲基化,这几个基因可能成为更好的哮喘临床管理的治疗靶点<sup>[36]</sup>。

综上所述,DNA甲基化修饰从多方面调控哮喘发生。环境诱导与遗传因素产生的DNA甲基化差异增强哮喘的易感性,也会影响哮喘发病过程中各种细胞内的细胞因子、趋化因子等相关基因甲基化修饰进程,使DNA甲基化可能应用到临床诊断中的生物标记物与治疗方法中。但许多关于DNA甲基化与哮喘间的研究多停留在测序分析出

甲基化的差异位点上, 这些位点调控哮喘发病的机制尚不清晰, 仍需要未来更深入探索。

## 2 组蛋白修饰

组蛋白是真核细胞核中的一类碱性蛋白, 与DNA共同组成核小体(即染色质基本结构单元)。组蛋白由H2A、H2B、H3和H4组成, 可通过物理阻隔和改变染色体构象阻碍转录因子与DNA的结合从而抑制基因表达<sup>[37]</sup>。组蛋白翻译后修饰, 如乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化、ADP-核糖基化以及组蛋白乳酸化, 是包括哮喘在内的众多疾病另一类重要的经典表观遗传调控机制。

### 2.1 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化主要有两个酶参与, 分别是组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)。HAT催化乙酰基从供体乙酰辅酶A转移到组蛋白肽的赖氨酸残基上, 增加组蛋白乙酰化水平, 从而使染色质维持转录活性; 与之相反, HDAC催化组蛋白乙酰基的去除反应, 导致低水平的乙酰化从而使基因沉默<sup>[38]</sup>。通过蛋白组学研究发现, 哮喘患者肺组织中有13个上调的组蛋白乙酰化位点(H3K9ac、H3K14ac、H3K18ac、H3K23ac、H3K27ac、H3K36ac、H2BK120ac、H2BK20ac、H2BK16ac、H2BK20ac、H2BK108ac、H2BK116ac和H2BK120ac)和2个下调的组蛋白乙酰化位点(H2BK5ac和H2BK11ac)<sup>[39]</sup>。还有研究报道, P300作为一个组蛋白乙酰转移酶, 正调控ORMDL3启动子活性。P300通过增强ORMDL3的H3的活性从而加重了气道炎症和促进气道重塑<sup>[40]</sup>, 并且在PM2.5和冷刺激下可通过增加CD4<sup>+</sup> T细胞中IL-4启动子中的H3K9和H3K14乙酰化, 从而加剧了小鼠哮喘发生<sup>[41]</sup>。

近年来, 一类NAD<sup>+</sup>依赖性的Ⅲ类组蛋白去乙酰酶——Sirtuins家族成为研究热点, 它是T细胞代谢和功能的关键调节因子, 对调控哮喘的发病起着关键性作用<sup>[42,43]</sup>。如Sirtuin6可通过抑制Th2细胞的关键转录因子GATA3的乙酰化来缓解哮喘的发生<sup>[44]</sup>, 还发现其在气道重塑过程中表达上调, 在支气管上皮细胞中调节TGF/Smad3和c-Jun这两条

信号通路, 抑制组蛋白H3K9的乙酰化, 从而抑制上皮-间充质转变<sup>[45]</sup>。此外, 在参与哮喘发病的多种细胞(如肥大细胞、T细胞等)和细胞因子(如CCL17)中, Sirtuin1、Sirtuin2、Sirtuin3可通过调控它们的乙酰化水平而影响哮喘的发生<sup>[43,46,47]</sup>。

组蛋白乙酰化在哮喘中的应用已取得一些进展。目前, 已在动物实验中证明HDAC抑制剂对哮喘治疗具有很好的疗效<sup>[48]</sup>, 主要治疗效果表现在气道炎症、气道高反应性与上皮细胞的屏障中<sup>[49,50]</sup>。例如, 丁酸钠作为HDAC的抑制剂, 在炎症时期促进IL-10启动子H3乙酰化, 通过增强IL-10的表达减轻肺部炎症<sup>[51]</sup>。

以往关于哮喘中组蛋白乙酰化的研究多集中在H3组蛋白中, 但随着研究的深入, 组蛋白以外的蛋白乙酰化修饰特别是Sirtuin家族介导的蛋白乙酰化逐渐增多, 然而, Sirtuin家族在哮喘中的研究主要集中在T细胞激活与分化相关的基因编码的蛋白乙酰化中, 而调控组蛋白乙酰化的研究较少。因此, 后续可针对Sirtuin家族调控哮喘相关基因的组蛋白乙酰化进行深入研究。

### 2.2 组蛋白泛素化

组蛋白泛素化大多数是发生在H2A和H2B上的单泛素化, 常与其他的表观遗传修饰相互串扰, 如H2BK120的单泛素化决定H3K79的甲基化程度<sup>[52]</sup>。与其他表观遗传修饰相似, 组蛋白泛素化修饰可由一组专门的去泛素化酶去除泛素化修饰<sup>[53]</sup>。例如, 泛素特异性蛋白酶38(ubiquitin-specific protease 38, USP38)是一种新型H2B组蛋白去泛素酶, 能特异性地去除H2B上赖氨酸120处的单泛素, 在脂多糖刺激期间将去甲基化酶KDM5B募集到促炎细胞因子IL-6和IL-23a的启动子上, 而KDM5B反过来通过减少H3K4甲基化来抑制NF- $\kappa$ B转录因子与IL-6和IL-23a启动子的结合, 从而抑制炎症反应<sup>[54]</sup>。并且在哮喘发病中, USP38与JunB相互作用后在其Lys48处进行多泛素化的去除, 从而启动Th2分化并驱动过敏性哮喘发生<sup>[55]</sup>。除此之外, USP家族的其他成员也能通过泛素化T细胞的转录因子从而影响哮喘的发病。在哮喘中可以通过上调USP10表达来抑制T-bet的泛素化, 从而减轻Th2细胞介导的炎症<sup>[56]</sup>。

目前, 关于组蛋白泛素化与哮喘之间的研究

尚不深入,但是已有大量研究表明组蛋白的泛素化与炎症、免疫之间的关系密切,这为研究组蛋白泛素化调控哮喘发病的机制提供了坚实的研究基础。

### 2.3 组蛋白乳酸化

组蛋白乳酸化修饰(主要是组蛋白赖氨酸乳糖基化)是由细胞外乳酸盐或葡萄糖衍生的细胞内乳酸盐驱动,能直接影响染色质的基因转录,从而调控相应的基因表达。组蛋白乳酸化修饰在2019年由芝加哥大学赵英明教授团队首次发现<sup>[57]</sup>。该研究不仅鉴定了人类和小鼠细胞的核心组蛋白上的28个乳糖化位点,还发现了在巨噬细胞M1极化的晚期,组蛋白乳酸化水平升高,诱导参与伤口愈合的稳态基因(如精氨酸酶1),从而激活M2样基因表达,即组蛋白乳酸化能够促进炎症M1巨噬细胞向抑炎M2巨噬细胞转化,进而抑制炎症产生<sup>[57]</sup>。目前对于乳酸化的研究大多数集中在巨噬细胞的炎症状态转向修复状态以及调控肿瘤增生<sup>[58-60]</sup>。哮喘发病的机制与肿瘤微环境中炎症细胞代谢调控肿瘤的发生有相似之处,同样存在免疫细胞的代谢调控气道炎症的产生。本课题组现在进行的研究证实组蛋白乳酸化修饰与哮喘的发生有关。因此,研究组蛋白乳酸化修饰如何调控哮喘发生可望为未来治疗哮喘提供一个新的研究思路 and 新的治疗靶点。

### 2.4 其他组蛋白修饰

除了上述提到的乙酰化、泛素化、乳酸化外,组蛋白翻译后修饰还有甲基化、磷酸化等,这些均能影响哮喘发生的进程。

组蛋白甲基化由组蛋白甲基转移酶介导,包括赖氨酸甲基转移酶和精氨酸甲基转移酶,以及去除组蛋白甲基化的组蛋白去甲基化酶<sup>[61]</sup>。最近发现,气道成纤维细胞中组蛋白去甲基化酶JMJD2B/KDM4B对于IL-13介导的哮喘有重要作用。在哮喘患者的成纤维细胞中,增强JMJD2B的活性和表达水平可影响内皮至间充质转变过程中H3K9me3的活性,从而促进肺组织纤维化<sup>[62]</sup>。在ILC2驱动的哮喘模型中,IL-33在ILC2s中丝氨酸727处诱导非经典的STAT3磷酸化,使STAT3易位到线粒体上,通过促进ATP的产生从而引起蛋氨酸循环产生更多的S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosine

methionine, SAM),而SAM作为有力的甲基供体,其产生增多可引起随后的组蛋白H3K4me3甲基化,使ILC2分泌IL-5、IL-13,从而推动哮喘的发生<sup>[63]</sup>。

磷酸化组蛋白修饰后有三种作用:DNA损伤修复、控制与有丝分裂和减数分裂相关的染色质缩合,以及调节转录活性(类似于组蛋白乙酰化)。现研究表明,富马酸二甲通过减少细胞内谷胱甘肽并诱导I $\kappa$ B $\alpha$ 谷胱甘肽化,以及抑制组蛋白H3磷酸化来减少NF- $\kappa$ B依赖性嗜酸性粒细胞分泌趋化因子和RANTES的分泌,为减轻哮喘气道炎症发生提供了新的潜在药物靶点<sup>[64]</sup>。组蛋白磷酸化也能与其他表观遗传修饰相互作用。组蛋白H3.3丝氨酸31处的磷酸化通过P300影响H3K27的乙酰化水平<sup>[65]</sup>,而P300通过组蛋白乙酰化可加重气道炎症。因此,组蛋白磷酸化也可能通过调控P300组蛋白乙酰化水平来调控哮喘的发生,这有待未来进一步研究。

## 3 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是大约20个核苷酸组成的非编码、高度保守的RNA分子,可通过靶向结合mRNA的3'端非编码区,从而在翻译水平上调控基因的表达<sup>[66]</sup>。MiRNA调控的基因表达与哮喘发病关系密切。与健康儿童相比,哮喘儿童中miR-146a和miR-106b显著过表达,并且与总IgE的分泌呈正相关<sup>[67]</sup>。在鼻病毒感染的人支气管上皮细胞中,miRNA-29s可抑制可溶性ST2(IL-33 receptor, IL-33R,也称为ST2)的释放<sup>[68]</sup>。Tasena等<sup>[69]</sup>报道了miRNA-31-5p可调节Th2和非Th2哮喘表型中杯状细胞的黏液分泌。而miRNA-192-5p可以通过靶向基质金属蛋白酶16和自噬相关蛋白7来减弱哮喘的气道重塑和自噬<sup>[70]</sup>。在类固醇激素不敏感的重症过敏性气道疾病中,上调miR21表达可降低PI3K以及核HDAC2的表达,从而降低磷酸酶和张力蛋白同源水平<sup>[71]</sup>。MiRNA除了参与哮喘发生的进程,还能反映吸入性皮质类固醇(inhaled corticosteroids, ICS)治疗的效果。目前研究报告已经筛选出了15种对ICS治疗后肺功能变化具有相互作用的miRNA,对调控哮喘的发生有显著作用<sup>[72]</sup>。

MiRNA作为近年出现的研究热点,其对于哮

喘的调控涉及广泛, 不仅能调控哮喘发病过程中相关的细胞与细胞因子, 而且能反映哮喘治疗的效果。

#### 4 小结

哮喘的发病机制十分复杂, 与环境、遗传、年龄、性别、吸烟等因素都有着十分密切的关系。越来越多的研究表明, 表观遗传机制如DNA甲基化和组蛋白的翻译后修饰在调控哮喘相关基因表达和细胞的功能, 以及哮喘发生中发挥着重要作用。对哮喘表观遗传学的研究可使其成为环境暴露、药物与过敏性疾病发病机制之间关联的桥梁, 这为研究治疗哮喘发病提供了新的策略。虽然哮喘的表观遗传学研究现已取得快速进展, 但仍然面临诸多困难: 如哮喘发病可能涉及多种表观遗传修饰作用, 并且不同修饰间也存在相互作用关系, 它们之间构成极其复杂的表观遗传调控网络, 进而共同调控基因的表达与哮喘发病, 但目前有关这方面的作用机制仍知之甚少。利用表观遗传学开展临床实践也取得了有效进展, 如DNA的甲基化和miRNA等多种生物标志物的发现有望开发成为诊断哮喘的新方法和检测试剂盒。当下的研究通过结合大数据库, 使用生物信息学分析哮喘病人与健康人群之间表观遗传学的差异, 从中可筛选出众多有意义的差异靶点, 既能用于哮喘诊断的依据以及鉴别哮喘的类别, 也能快速筛选出治疗哮喘的药物。然而, 这些方法筛选出来的抑制剂或激动剂对靶点的特异性不高, 而且不可避免地存在副作用。因此, 还需进行更深入的研究来揭示表观遗传修饰之间的网络调控, 确定哪些特征与哮喘发病机制真正相关, 并进行高特异性药物的研发是未来研究的重点方向。

#### 参考文献

- [1] Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity*, 2019, 50(4): 975-991
- [2] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*, 2021, 76(11): 3390-3407
- [3] Morianos I, Semitekolou M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7930
- [4] Kidd CDA, Thompson PJ, Barrett L, et al. Histone modifications and asthma: the interface of the epigenetic and genetic landscapes. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(1): 3-12
- [5] Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF. Protein-based inheritance: epigenetics beyond the chromosome. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 195-202
- [6] Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, et al. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2412
- [7] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, 33(S3): 245-254
- [8] Sheikhpour M, Maleki M, Ebrahimi Vargoorani M, et al. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 65
- [9] Vermeulen CJ, Xu CJ, Vonk JM, et al. Differential DNA methylation in bronchial biopsies between persistent asthma and asthma in remission. *Eur Respir J*, 2020, 55(2): 1901280
- [10] Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, et al. DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 379-388
- [11] Forno E, Wang T, Qi C, et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(4): 336-346
- [12] Reese SE, Xu CJ, den Dekker HT, et al. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6): 2062-2074
- [13] Hudon Thibeault AA, Laprise C. Cell-specific DNA methylation signatures in asthma. *Genes (Basel)*, 2019, 10(11): 932
- [14] Lee DU, Agarwal S, Rao A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene. *Immunity*, 2002, 16(5): 649-660
- [15] Williams CL, Schilling MM, Cho SH, et al. STAT4 and t-bet are required for the plasticity of IFN- $\gamma$  expression across Th2 ontogeny and influence changes in Ifng promoter DNA methylation. *J Immunol*, 2013, 191(2): 678-687
- [16] Lal G, Zhang N, van der Touw W, et al. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol*, 2009, 182(1): 259-273
- [17] Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 845-852.e10
- [18] Pascual M, Suzuki M, Isidoro-Garcia M, et al. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma. *Epigenetics*, 2011, 6(9): 1131-1137
- [19] Hoang TT, Sikdar S, Xu CJ, et al. Epigenome-wide

- association study of DNA methylation and adult asthma in the Agricultural Lung Health Study. *Eur Respir J*, 2020, 56(3): 2000217
- [20] Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 43-60
- [21] Prunicki M, Stell L, Dinakarbandian D, et al. Exposure to NO<sub>2</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub> is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 2
- [22] Ji N, Fang M, Baptista A, et al. Exposure to traffic-related air pollution and changes in exhaled nitric oxide and DNA methylation in arginase and nitric oxide synthase in children with asthma. *Environ Health*, 2021, 20(1): 12
- [23] Wasti B, Liu SK, Xiang XD. Role of Epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9412929
- [24] Wang WR, Chen NT, Hsu NY, et al. Associations among phthalate exposure, DNA methylation of TSLP, and childhood allergy. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 76
- [25] Liu H, Nie H, Lai W, et al. Different exposure modes of PM<sub>2.5</sub> induces bronchial asthma and fibrosis in male rats through macrophage activation and immune imbalance induced by TIPE2 methylation. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114200
- [26] Perera F, Tang WY, Herbstman J, 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(2): e4488
- [27] Liu J, Ballaney M, Al-alem U, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci*, 2008, 102(1): 76-81
- [28] Yang IV, Pedersen BS, Liu A, et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 69-80
- [29] Guo Y, Yuan X, Hong L, et al. Promoter hypomethylation mediated upregulation of miR-23b-3p targets PTEN to promote bronchial epithelial-mesenchymal transition in chronic asthma. *Front Immunol*, 2021, 12: 771216
- [30] Kwon NH, Kim JS, Lee JY, et al. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN- $\gamma$  promoter genes in patients with bronchial asthma. *J Clin Immunol*, 2008, 28(2): 139-146
- [31] Liang L, Willis-Owen SAG, Laprise C, et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature*, 2015, 520(7549): 670-674
- [32] Wu M, Yang Y, Yuan L, et al. DNA methylation down-regulates integrin  $\beta$ 4 expression in asthmatic airway epithelial cells. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(10): 1127-1139
- [33] Yuan L, Wang L, Du X, et al. The DNA methylation of FOXO3 and TP53 as a blood biomarker of late-onset asthma. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 467
- [34] van Breugel M, Qi C, Xu Z, et al. Nasal DNA methylation at three CpG sites predicts childhood allergic disease. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7415
- [35] Wang CM, Chang CB, Chan MW, et al. Dust mite allergen-specific immunotherapy increases IL4 DNA methylation and induces Der p-specific T cell tolerance in children with allergic asthma. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(11): 963-972
- [36] Wang CM, Chang CB, Lee SP, et al. Differential DNA methylation profiles of peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatic children following dust mite immunotherapy. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(6): 986-995
- [37] Alaskhar Alhamwe B, Khalaila R, Wolf J, et al. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14(1): 39
- [38] Lin Y, Qiu T, Wei G, et al. Role of histone post-translational modifications in inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2022, 13: 852272
- [39] Ren Y, Li M, Bai S, et al. Identification of histone acetylation in a murine model of allergic asthma by proteomic analysis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(8): 929-939
- [40] Cheng Q, Shang Y, Huang W, et al. p300 mediates the histone acetylation of ORMDL3 to affect airway inflammation and remodeling in asthma. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105885
- [41] Zhou J, Geng F, Xu J, et al. PM<sub>2.5</sub> exposure and cold stress exacerbates asthma in mice by increasing histone acetylation in IL-4 gene promoter in CD4<sup>+</sup> T cells. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 147-153
- [42] Ma K, Lu N, Zou F, et al. Sirtuins as novel targets in the pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172670
- [43] Hamaidi I, Kim S. Sirtuins are crucial regulators of T cell metabolism and functions. *Exp Mol Med*, 2022, 54(3): 207-215
- [44] Jang HY, Gu S, Lee SM, et al. Overexpression of sirtuin 6 suppresses allergic airway inflammation through deacetylation of GATA3. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1452-1455.e13
- [45] Liu F, Shang YX. Sirtuin 6 attenuates epithelial-mesenchymal transition by suppressing the TGF- $\beta$ 1/

- Smad3 pathway and c-Jun in asthma models. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106333
- [46] Legutko A, Marichal T, Fiévez L, et al. Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity in dendritic cells. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4517-4529
- [47] Lee YG, Reader BF, Herman D, et al. Sirtuin 2 enhances allergic asthmatic inflammation. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124710
- [48] Liu Y, Du J, Liu X, et al. MG149 inhibits histone acetyltransferase KAT8-mediated IL-33 acetylation to alleviate allergic airway inflammation and airway hyper-responsiveness. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 321
- [49] Ren Y, Su X, Kong L, et al. Therapeutic effects of histone deacetylase inhibitors in a murine asthma model. *Inflamm Res*, 2016, 65(12): 995-1008
- [50] Steelant B, Wawrzyniak P, Martens K, et al. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1242-1253.e7
- [51] Chakraborty K, Raundhal M, Chen BB, et al. The mito-DAMP cardiolipin blocks IL-10 production causing persistent inflammation during bacterial pneumonia. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 13944
- [52] Worden EJ, Hoffmann NA, Hicks CW, et al. Mechanism of cross-talk between H2B ubiquitination and H3 methylation by Dot1L. *Cell*, 2019, 176(6): 1490-1501.e12
- [53] Mattioli F, Penengo L. Histone ubiquitination: an integrative signaling platform in genome stability. *Trends Genet*, 2021, 37(6): 566-581
- [54] Zhao Z, Su Z, Liang P, et al. USP38 couples histone ubiquitination and methylation via KDM5B to resolve inflammation. *Adv Sci*, 2020, 7(22): 2002680
- [55] Chen S, Yun F, Yao Y, et al. USP38 critically promotes asthmatic pathogenesis by stabilizing JunB protein. *J Exp Med*, 2018, 215(11): 2850-2867
- [56] Pan L, Chen Z, Wang L, et al. Deubiquitination and stabilization of T-bet by USP10. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(3): 289-294
- [57] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580
- [58] Gu J, Zhou J, Chen Q, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- $\beta$  signaling in regulatory T cells. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986
- [59] Yu J, Chai P, Xie M, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m<sup>6</sup>A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 85
- [60] Dichtl S, Lindenthal L, Zeitler L, et al. Lactate and IL6 define separable paths of inflammatory metabolic adaptation. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg3505
- [61] Alashkar Alhamwe B, Miethe S, Pogge von Strandmann E, et al. Epigenetic regulation of airway epithelium immune functions in asthma. *Front Immunol*, 2020, 11: 1747
- [62] Bajbouj K, Hachim MY, Ramakrishnan RK, et al. IL-13 augments histone demethylase JMJD2B/KDM4B expression levels, activity, and nuclear translocation in airway fibroblasts in asthma. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6629844
- [63] Fu L, Zhao J, Huang J, et al. A mitochondrial STAT3-methionine metabolism axis promotes ILC2-driven allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(6): 2091-2104
- [64] Seidel P, Roth M, Ge Q, et al. I B glutathionylation and reduced histone H3 phosphorylation inhibit eotaxin and RANTES. *Eur Respir J*, 2011, 38(6): 1444-1452
- [65] Martire S, Gogate AA, Whitmill A, et al. Phosphorylation of histone H3.3 at serine 31 promotes p300 activity and enhancer acetylation. *Nat Genet*, 2019, 51(6): 941-946
- [66] Gomez JL. Epigenetics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(12): 56
- [67] Elnady HG, Sherif LS, Kholoussi NM, et al. Aberrant expression of immune-related microRNAs in pediatric patients with asthma. *Int J Mol Cell Med*, 2020, 9(4): 246-255
- [68] Igarashi A, Matsumoto K, Matsuda A. MicroRNA-29s suppressed both soluble ST2 release and IFNAR1 expression in human bronchial epithelial cells. *Allergy*, 2021, 76(7): 2264-2267
- [69] Tasena H, Boudewijn IM, Faiz A, et al. MiR-31-5p: a shared regulator of chronic mucus hypersecretion in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*, 2020, 75(3): 703-706
- [70] Lou L, Tian M, Chang J, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109692
- [71] Kim RY, Horvat JC, Pinkerton JW, et al. MicroRNA-21 drives severe, steroid-insensitive experimental asthma by amplifying phosphoinositide 3-kinase-mediated suppression of histone deacetylase 2. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 519-532
- [72] Li J, Panganiban R, Kho AT, et al. Circulating microRNAs and treatment response in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(1): 65-72