

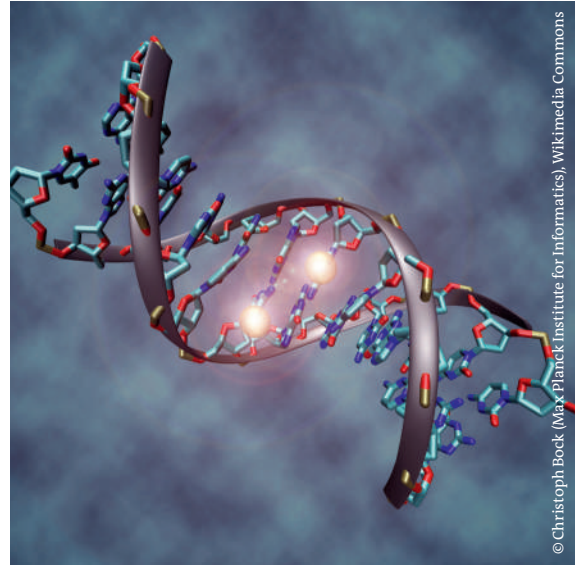
Die Rolle der Epigenetik bei Asthma bronchiale

David Spoerl, Yannick D. Muller, Thomas Harr, Jörg D. Seebach

In den letzten Jahren hat das Interesse der Wissenschaftler an epigenetischen Phänomenen beständig zugenommen. Epigenetik bezeichnet alle molekularen Mechanismen, welche die Genexpression regulieren, ohne die Nukleotidsequenz der DNA zu verändern. Diese können direkt durch Umwelteinflüsse und unsere individuelle Lebensgeschichte beeinflusst und von einer an die nächste Generation weitergegeben werden. Derzeit werden folgende Hauptmechanismen epigenetischer Phänomene beschrieben:

1. DNA-Methylierung
2. Histonmodifikation sowie
3. Regulation der Gentranskription durch microRNA [1].

Bei der DNA-Methylierung wird der Promotor der CG-Basenpaare der DNA mit einer zusätzlichen Methylgruppe versehen, wodurch die Transkription des entsprechenden Gens reguliert wird. Histone sind Proteine, welche für die Verpackung der DNA zuständig sind. Bestimmte epigenetische Faktoren verändern die Histonstruktur, wodurch die entsprechenden Gene der DNA abgelesen und in Messenger-RNA (mRNA) transkribiert werden können. microRNA ist (im Gegensatz zu mRNA oder ribosomaler RNA) sehr kurz (durchschnittlich 22 Nukleotide) und bindet sich durch Basenpaarung an eine zusätzliche Sequenz der mRNA. Dadurch kann sie die Translation der mRNA regulieren oder ihre Degradation bewirken [2]. Wahrscheinlich spielt Epigenetik auf zahlreichen Gebieten eine wichtige Rolle. So hängt zum Beispiel die Pathogenese bestimmter metabolischer Erkrankungen wie Diabetes oder Adipositas mit epigenetischen Phänomenen zusammen, die durch unsere Ernährung bedingt sind. Auch die Onkologie ist ein breites Feld, in dem die oben genannten Mechanismen an der Entstehung von Tumorzellen beteiligt sind. Dasselbe gilt für Autoimmunerkrankungen, denn unser Immunsystem muss sich beständig an verschiedenste Umwelteinflüsse anpassen und unterliegt somit ebenfalls epigenetischen Phänomenen. Die steigende Zahl der Publikationen auf diesem Gebiet bestätigt, dass die Wissenschaftler daran interessiert sind, den Zusammenhang zwischen Immunsystem und Umwelteinflüssen anhand epigenetischer Phänomene



© Christoph Bock (Max Planck Institute for Informatics), Wikimedia Commons

besser zu verstehen (Abb. 1). So liefert die Analyse epigenetischer Phänomene zum Beispiel die Erklärung für einen Teil der unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen derselben Erkrankung (Abb. 2).

In Bezug auf Asthma bronchiale finden sich immer mehr Hinweise darauf, dass eine Kausalität zwischen der individuellen bzw. gesellschaftlichen Stressexposition und der Asthma-Morbidität besteht. So wurde beispielsweise in einer kürzlich erschienenen Studie nachgewiesen, dass die Gewaltexposition in bestimmten benachteiligten Bevölkerungsgruppen mit der Methylierung eines Promotors (ADCYAP1R1) assoziiert ist, welche in dieser Population mit dem Auftreten von Asthma korreliert [3]. Die Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Stress und Asthma komplex ist (genetische und hormonelle Faktoren, Faktoren des Immun- und Nervensystems) und zum Teil durch die Exposition gegenüber bestimmten Substanzen beeinflusst wird [4]. Vor kurzem wurde zum Beispiel nachgewiesen, dass die Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (die sich in durch Strassenverkehr verschmutzter Luft befinden) den Methylierungsgrad des Gens ACLS3 beeinflusst, das mit der Entstehung von Asthma korreliert ist [5]. Weitere vor kurzem erschienene Studien scheinen



David Spoerl

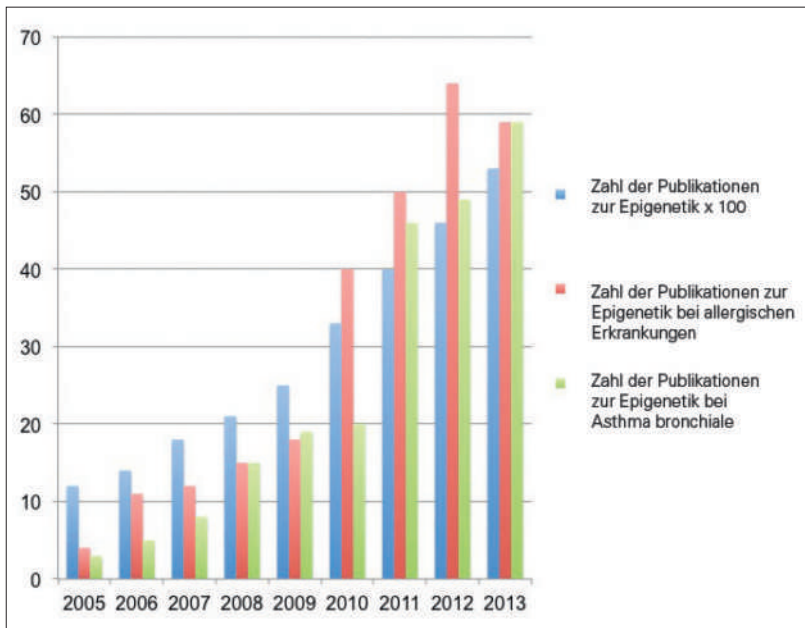


Abbildung 1: Die Zunahme der Zahl der Publikationen in den Bereichen Epigenetik, Epigenetik bei allergischen Erkrankungen und Asthma seit 2005.

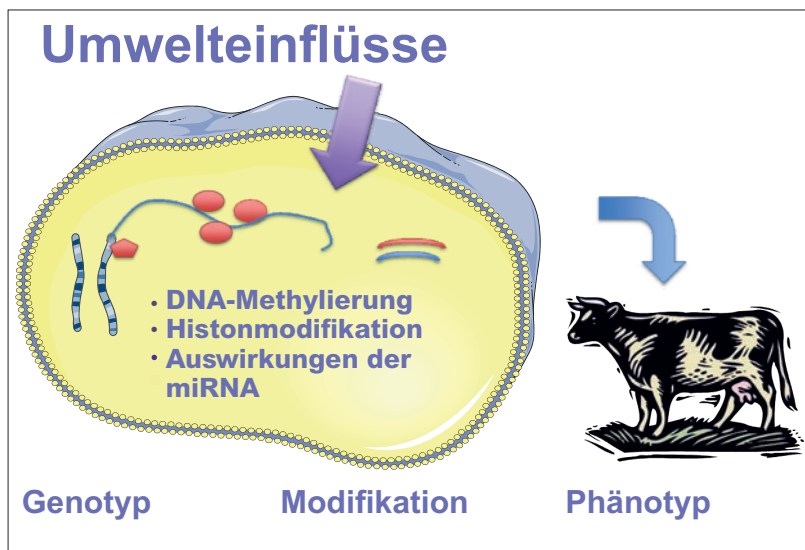


Abbildung 2: Epigenetik moduliert die Expression des Genotyps und beeinflusst den Phänotyp.

die Beeinflussung der Methylierung durch Umweltfaktoren wie pränatale Rauchexposition oder Hygiene zu bestätigen, die als Risikofaktoren für eine Atopieentwicklung anerkannt sind [6]. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass bestimmte Veränderungen auf microRNA-Ebene mit der bronchialen Hyperreagibilität bei Asthmatikern assoziiert sind. Einige microRNA-Expressionsprofile, die in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit gefunden wurden, sind mit dem forcierten expiratorischen Sekundenvolumen (FEV₁)

korreliert und unterscheiden sich signifikant ($p = 0,000014$) von denen von Nichtasthmatikern [7]. Diese microRNA reguliert die Entzündungssignalwege (MAPK und JAK-STAT) sowie die Expression der Zytokine (IL-6, IL-8, IL-10, IL-13), die direkt an der Asthmapathogenese beteiligt sind [7]. In derselben Studie scheint auch die Exposition gegenüber der Luft einer U-Bahnstation die Expression bestimmter microRNA-Abschnitte verändert zu haben, die bei der Asthma-Pathogenese eine Rolle spielen. All diese Resultate lassen also darauf schliessen, dass ein Zusammenhang zwischen den Umweltbedingungen und der Deregulation der Entzündung bei Asthmatikern besteht [7].

Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass die meisten Studien derzeit lediglich Assoziationen zwischen epigenetischen Phänomenen und Asthma bronchiale aufzeigen, ohne eine Kausalität nachweisen zu können [8]. Die Erforschung epigenetischer Mechanismen ist ein erster Schritt, um die Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf Molekularebene bei der Entstehung von Erkrankungen des Immunsystems zu verstehen. Schlussendlich soll dies zur Entwicklung epigenetischer Therapieansätze führen, welche bereits in den Startlöchern stehen. Insbesondere die Herstellung von microRNA, die es ermöglicht, Entzündungsprozesse zu regulieren, könnte in naher Zukunft neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen [9].

Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Martino D, Kesper DA, Amarasekera M, et al. Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. *J Reprod Immunol* 2014; 104–105: 43–8.
- Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell* 2001; 107: 823–6.
- Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 584–8.
- Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM, et al. Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
- 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: e4488.
- Kabesch M. Epigenetics in asthma and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 62–8.
- Levanen B, Bhakta NR, Torregrosa Paredes P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 894–903.
- Begin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 27.
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 15–26.

Korrespondenz:
Dr. med. David Spoerl
HUG Immunologie
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
David.Spoerl[at]hucge.ch