

천식과 후성유전학

배다정, 박춘식

순천향대학교부천병원 호흡기알레르기내과

Asthma and epigenetics

Da-Jeong Bae, Choon-Sik Park

Division of Allergy and Respiratory Medicine, Genome Research Center for Allergy and Respiratory Disease, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

For the past two decades, a huge number of genetic studies have been conducted to identify the genetic variants responsible for asthma risk. Several types of genetic and genomic approaches, including linkage analysis, candidate gene single nucleotide polymorphism studies, and whole genome-wide association studies have been applied. However, the genetic impacts of these studies are minimal because asthma is a complex syndrome affected by interaction with many environmental factors mediated by epigenetics. Epigenetics is alteration of genetic expression without changes of DNA sequence. Three major forms of epigenetic is DNA methylation, histone modifications and specific microRNA expression that are known to have vast effects on gene expression. However, knowledge regarding the epigenetic effect on the development of asthma and its traits is limited up to date. Recently, new data on epigenetics have been brought up to explain the phenotypic alterations of asthma. In this review, we present general concept of epigenetics, environmental factors inducing epigenetic changes and the background mechanisms in epigenetics behind development asthma and epigenetic therapy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):4-10, 2013)

Keywords: Asthma, Epigenetics, Gene, DNA methylation, Genome

서 론

2차 세계대전 말 1944년에서 1945년에 걸친 네덜란드의 대기근(Dutch hunger winter)으로 1일 500 calorie 이하의 영양 섭취로 약 1만 8천여 명이 기아로 인해 사망했는데, 이 기근 당시에 태어난 아이들이 성인이 되었을 때 당뇨병, 비만, 심장병, 암발생, 정신분열증 등에서의 이환율이 다른 코호트에 비해 유의한 정도로 증가되었다. 이런 현상은 1968-1970년 Biafra 기아, 1958-1961년 중국의 대기근 후 태어난 세대에서도 관찰 되고 있다. 우리나라도 1950년에서 51년에 태어난 세대에서 상기 병들이 증가되어 있는지를 조사해 보는 것도 흥미 있는 일이 될 것이다.

산모가 기아로 영양 결핍을 겪었기 때문에 그 당시 태어난 아이 또한 영양 상태가 좋지 않아 많은 질환이 잘 이환되는 것은 충분히 이해가 되나, 그들의 손자, 손녀에서도 대조군에 비해 유의하게 낮

은 저체중으로 태어난다는 것은 세대 간 각인에 대한 중요한 예시로 볼 수 있다. 영양 결핍이라는 환경적 영향이 산모의 F1 세대 자식 뿐만 아니라 F2세대인 손자 대까지 전달된다는 것은 일반적인 유전적 현상으로는 매우 설명이 어렵다.^{1,2)} 후성유전학에서 세대 간 각인은 어미 개체가 직접적인 영향을 받지 않았음에도 불구하고, 여러 가지 현상이 다음 세대에게로 대물림 되는 현상을 의미한다. 그러나 최근에는 환경에 의한 개체의 영향이 당대에 형질의 변화를 유발하는 현상도 후생유전으로 설명하고 있다. 여기서는 후생유전의 기전과 천식 및 알레르기질환에서 후생유전학적 현상과 배경기전, 그리고 앞으로의 전망을 소개하고자 한다.

후성유전학(epigenetics)이란?

DNA 염기서열 자체에는 변화가 없으나 세포가 분열되는 동안

Correspondence to: Choon-Sik Park

Division of Allergy and Respiratory Medicine, Genome Research Center for Allergy and Respiratory Disease, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5105, FAX: +82-32-621-5023, E-mail: mdcsipark@hanmail.net

Received: March 18, 2013 Accepted: March 25, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

DNA 염기의 부속 구조 또는 크로마틴의 변형을 통하여 유전자의 발현 양상이 변하여 표현형의 변화가 생기며, 다음 세대로 전달될 수 있는 현상을 후성유전이라 하며 이를 연구하는 학문이 후성유전학(epigenetics)이다. 후성유전은 발생과 분화, X염색체의 불활성화, 유전자 각인(imprinting)에 중요한 역할을 한다. 즉 태어날 때 부모로부터 물려 받은 얻은 DNA와 유전자가 어떤 환경에서, 어떻게 생활하느냐에 따라 발현의 양상이 달라진다. 이런 현상은 유전적으로 동일한 DNA를 가지며, 같은 환경에서 자랐는데도 불구하고, 일란성 쌍둥이가 때로는 현격한 차이를 보이는 경우에서 명확하게 관찰 된다.³⁾ 고전적인 유전학의 개념으로 설명하기가 쉽지 않다. 하지만 이러한 현상에는 후성유전적 변화가 해답을 주고 있다.

후성유전학의 기전

유전자의 발현을 조절하는 후성유전의 기전에는 DNA 메틸화(methylation), 히스톤 변형과 noncoding RNA (nc RNA)에 의하여 유전자 발현이 조절된다(Fig. 1).

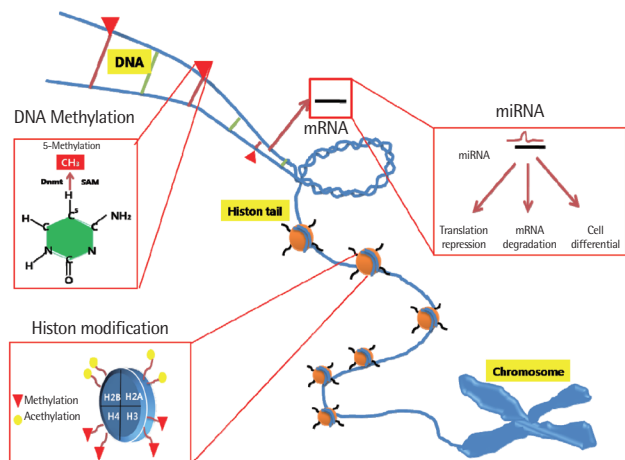
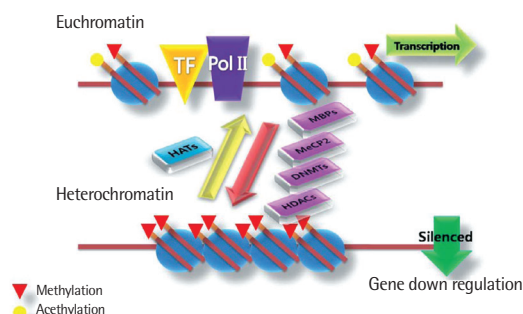


Fig. 1. Three mechanisms of epigenetics. SAM, S-Adenosylmethionine; DNMT, DNA methyl transferase.



1. DNA 메틸화

DNA 메틸화는 DNA 염기 중, cytosin이 메틸기의 공유결합을 통해 5methylcytosine이 된다(Fig. 1). DNA 메틸화는 CpG에서 이루어지며 인간 체세포에는 메틸 사이토신이 전체 DNA 염기 중의 1%를 차지하며, 인간 DNA의 CpG염기 중 70~80%가 메틸화되어 있다.⁴⁾ CpG는 주로 유전자의 5'promoter에 집중적으로 관찰되며 전사의 시작을 조절하여 유전자 발현을 유도한다. CpG가 많이 모여 있는 CpG island에 대한 현재의 정의는 크기가 500 bp 이상, CG content 55% 이상, observed CpG/Expected CpG 비율은 0.65 이상으로 정의하고 있으나, 예외도 있다.

CpG의 메틸화에 관련된 효소로는 대표적으로 DNA methyltransferase (DNMT1), DNMT3a, DNMT3b가 있다(Fig. 2). DNMT1은 repeated sequences의 CpG 메틸화의 유지를, DNMT3a, DNMT3b는 CpG islands의 메틸화를 유도한다.⁵⁾ CpG islands의 메틸화는 histone 변형까지 일련의 변화를 유도한다. DNMT3에 의하여 CpG islands에 메틸화가 증가하면, 이 부위로 methyl CpG binding proteins (MBP)의 결합이 증가한다. MBP는 histone deacetylase를 핵 내로 유도하여 히스톤의 탈아세틸화를 유발하여, 히스톤의 메틸화를 증가시켜 heterochromatin 상태가 되어 유전자 발현이 억제된다(Fig. 2).

2. 히스톤 변형과 크로마틴 리모델링(histone modification and chromatin remodeling)

크로마틴은 뉴클레오솜의 사슬로 구성되어있고, 뉴클레오솜은 히스톤 H2A, H2B, H3, H4 각각 2분자로 이루어진다(Fig. 3). 146개의 핵산 DNA가 감고 있는 단위구조인 뉴클레오솜이 연결된 것이다(Fig. 1). 각각의 히스톤 단백질은 뉴클레오솜에서 돌출되어 있는 아미노산 꼬리(amino-terminal tail)를 가지고 있는데 히스톤 꼬리 부위에서 아세틸화(acetylation), 메틸화(dimethylation), 인산화(phosphorylation) 등의 아미노산 변형을 통해 RNA polymerase II와 전사인자의 DNA에 접근을 조절함으로써 유전자의 전사 조절

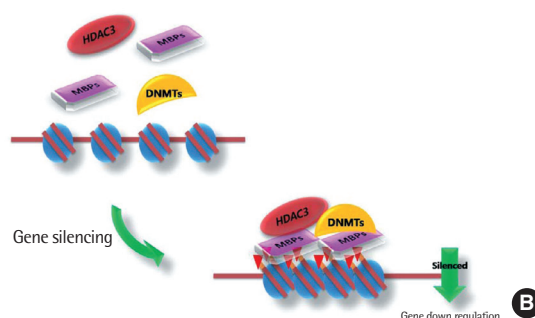


Fig. 2. DNA methylation, chromatin remodeling of the gene expression. (A) The DNA methylation machinery interacts with the histone modification machinery. (B) DNMTs, MeCP2, HDAC3 and MBPs recognized by other transcriptional regulators. TF, transcription Factor; PolII, DNA polymerase II; HAT, histone acetyltransferase; MBP, methyl-bindg protein; MeCP2, methyl CpG binding protein; DNMT, DNA methyl transferase; HDAC, histone deacetylases.

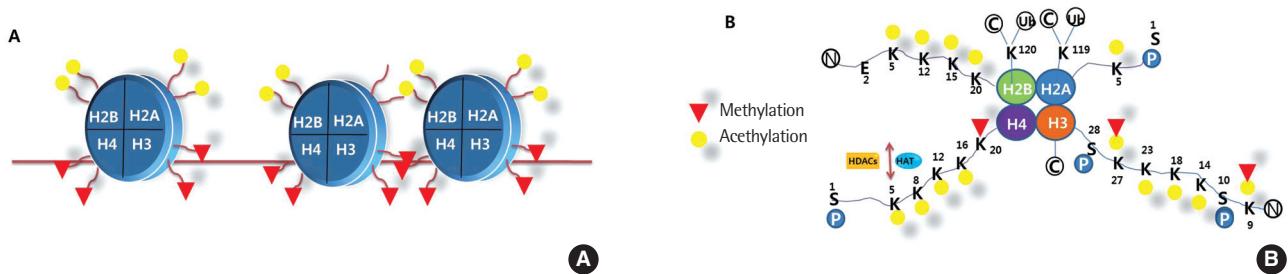


Fig. 3. Nucleosome structure and histone acetylation of a lysine. (A) Histones H2A, H2B, H3 and H4 are known as the core histones, this nucleosome has six N-terminal tail domains and two C-terminal tails. (B) Histone acetyltransferases histone acetyltransferases and histone deacetylases histone deacetylases recognized by other transcriptional regulators. K, lysine; P, phosphate; Ub, ubiquitin; S, serine; E, glutamic acid; C, carboxyl terminus; N, amino terminus; H, histone.

이 이루어진다(Fig. 3).⁶⁾

앞에 설명된 것처럼, 메틸화 DNA, MBP에 의하여 핵 내로 유도된 histone deacetylases (HDACs)는 히스톤을 탈아세틸화시켜 히스톤 라이신이 메틸화가 일어나기가 용이한 상태로 만들어 silencing transcription chromatin remodeling complexes를 이루고 유전자 발현을 억제한다. 저메틸화 DNA에 의하여 chromatin 구조가 풀려 히스톤에 chromatin remodeling factors인 cAMP response element-binding protein (CBP, histone acetyltransferase [HAT])가 결합을 하여 아세틸 히스톤을 증가시키고 메틸화를 억제하여 유전자 발현을 유도한다. 그러나 히스톤의 lysine 위치에 따라 히스톤 H3 lysine4 (H3K4)(20), H3K36(21), H3K79(22)의 메틸화는 유전자 전사를 활성화하며, 히스톤 H3K9(23), H4K20(24), H3K27(25)의 메틸화는 전사를 억제한다(Fig. 3).⁷⁻⁹⁾

3. 마이크로 RNA (micro RNA, miRNA)

마이크로 RNA는 21-25개 내의 뉴클레오타이드로 이루어진 단일 염기 가닥의 noncoding RNA이다. miRNA는 mRNA의 3'untranslated regions에 결합하여 mRNA를 분해하거나 단백질로 번역 과정을 억제하여 유전자의 양과 단백질 형성을 조절한다(Fig. 1).¹⁰⁾ miRNA는 조직특이적으로 발현된다. 인체 유전자의 약 30% 정도가 miRNA에 의해 조절을 받는 것으로 알려져 있으며, 현재까지 알려진 인간miRNA는 1,020개 정도가 밝혀져 있으나, 훨씬 더 다양할 것으로 생각된다.¹¹⁾ 여러 질병들에서 miRNA에 의해 조절을 받은 유전자의 이상 발현과 관련성들이 보고가 되고 있어, 질병의 발생 과정 및 향후 치료에 매우 중요한 물질로 주목되고 있다.¹²⁾

천식에서 관찰되는 후생유전학 현상

천식 및 알레르기질환은 태아 시절부터 성인 시절까지 환경 노출과 유전적 요소에 대한 복합적인 영향을 받는다. 2000년도 초까지는 유전적 요소 중 유전자의 변이가 주요 유전적 영향으로 생각되어 유전자의 단염기변이(single nucleotide polymorphisms)에 대한

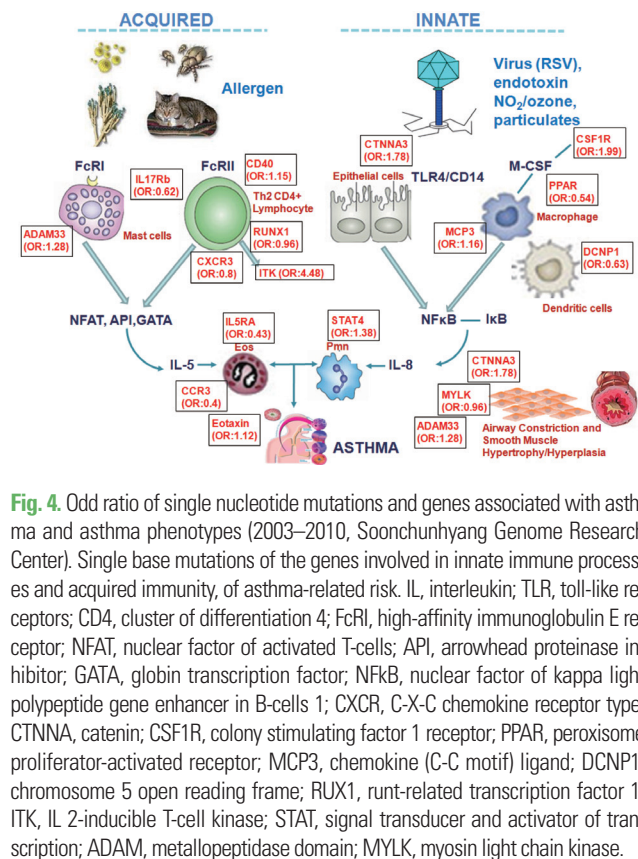


Fig. 4. Odd ratio of single nucleotide mutations and genes associated with asthma and asthma phenotypes (2003–2010, Soonchunhyang Genome Research Center). Single base mutations of the genes involved in innate immune processes and acquired immunity, of asthma-related risk. IL, interleukin; TLR, toll-like receptors; CD4, cluster of differentiation 4; FcRI, high-affinity immunoglobulin E receptor; NFAT, nuclear factor of activated T-cells; API, arrowhead proteinase inhibitor; GATA, globin transcription factor; NFkB, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1; CXCR, C-X-C chemokine receptor type; CTNNA, catenin; CSF1R, colony stimulating factor 1 receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; MCP3, chemokine (C-C motif) ligand; DCNP1, chromosome 5 open reading frame; RUX1, runt-related transcription factor 1; ITK, IL 2-inducible T-cell kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; ADAM, metalloproteinase domain; MYLK, myosin light chain kinase.

연구가 주를 이루었고, 저자도 단염기변이 탐색(Fig. 4)을 하였으나 위험도가 2 이상인 SNP가 별로 발견되지 않아, 현재까지의 추정 결과로는 소수의 특정유전자 보다는 100개 내외의 유전자의 SNP가 천식 발생과 관련이 있을 것으로 추정되어 왔다. 그러나 약 30년 동안 2배 내지 3배의 천식 및 알레르기 환자의 증가는 유전자의 새로운 단염기변이에 의한 유전자 발현 변화보다는 환경적 요인에 의하여 유도된 후생유전적 영향으로 설명이 가능해지고 있다.¹³⁾ 또한 아토피질환이 평생을 살아가면서 주변 환경에 의하여 나타나기도, 또 없어지기도 하며 여러 다른 형태로 나타나는 변화 되면서 나타나는 알러지 행진은 잘 알려진 현상이다. 후생유전 현상은 반드시

Table 1. Environmental factors associated with epigenetics

Environmental factor	Epigenetic effect	Asthma	Reference
Tobacco smoke	GSTP1 and GSTM1 genes on susceptibility to prenatal tobacco smoke-related changes in DNA methylation.	Smoking-induced asthma	48
	Suppresses HDAC2 expression and overall HDAC activity in macrophages	Enhances the expression of inflammatory mediators (IL-8, IL-1b, TNF- α)	49
	Induces MAOB promoter hypomethylation in PBMCs	Smoking-induced asthma	50
PAH	Acyl-CoA synthetase long-chain family member 3 exhibited the highest concordance between the extent of methylation of its 5'-CGI in UCWBCs	Childhood asthma	51
	IFN- γ promoter methylation in cord white blood cells was associated with maternal PAH exposure in the cohort study subsample	Childhood asthma	52
	The degree of unmethylation in the <i>IL-4</i> gene increased in cells from patients with bronchial asthma	Asthma	53
Nitric oxide synthase	DNA methylation in the promoters of ARG1 and ARG2	Childhood asthma	54
Oxidants	Modifies the HDACs and HAT	Interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , and IL-6 are known to be the major cytokines important for inflammation	55–57
Maternal folic acid supplementation	Increased risk of wheeze and respiratory tract infections up to 18 months of age	Explains developmental reprogramming of asthma risk	58

GSTP1, glutathione S-transferase pi gene; GSTM1, glutathione S-transferase Mu 1; HDAC, histone deacetylase; MABO, monoamine oxidase B; IFN, interferon; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; PAH, polycyclic aromatic hydrocarbons; UCWBC, umbilical cord white blood cell; ARG, arginase; HAT, histone acetyltransferase.

환경적 요인이 관련이 된다.

1. 환경 요인

후생유전과 관련된 환경 요인은 Table 1에 정리되어 있다. 대기 환경 요인 중 제일 흔하며 중요한 것은 흡연이 된다. 임신 중 흡연은 후대에서 천식의 발생과 폐기능 감소와 밀접한 관계가 있다.^{14–17)}

흡연은 폐포 대식세포의 histone deacetylase (HDAC)의 발현을 억제시킨다. 그 결과 염증성 유전자의 발현을 증가시킨다. 실험적으로 담배 농축액에 노출된 상피세포는 DNMT3b 발현이 증가한다. 그 결과 DNA CpG methylation이 증가한다. 이런 현상은 임신 중 흡연에 노출된 아동에서 유전자 전장의 Alu 서열과 tyrosine kinase 수용체와 protein tyrosine phosphatase receptor 등 여러 유전자의 promoter의 CpG 부위의 메틸화가 감소된 것으로 나타난다. 자동차 관련 매연도 중요한 후생유전 변화의 환경 요인이 된다.¹⁸⁾ Fine particle과 Black carbon의 농도가 보스턴 지역의 노인층의 유전자 전장의 메틸화의 시기에 따른 감소와 관련성을 보인다. 임신 중의 polycyclic aromatic amine의 노출 양이 천식, 알레르기 관련 유전자의 메틸화와 관련이 있다.^{19,20)} 여러 환경 요인의 복합적 효과가 태아 발생 시 기도 발생기와 폐포 확장기의 후성유전적 영향을 미쳐 소아기, 성인기의 천식 발생의 위험과 관련이 있다. 이외에도 xenobiotic chemicals, 내분비계 손상물, 모성 스트레스, 저용량 방사선 등도 중요한 후생유전 현상의 환경 요인이 된다.^{21,22)} 임신 중 vitamin E, zinc 함유가 적은 음식,²³⁾ 항생제의 사용²⁴⁾은 소아 천식의 위험도를 증가시킨다. 그러나, Probiotics의 복용, 과일, 채소, 생선 기름의 섭취는 위험도를 감소시킨다.^{25,26)}

환경 요인에 의한 후생유전 현상의 동물 모델은 다음과 같이 밝혀져 있다. Residual oil fly ash²⁷⁾, diesel exhaust particles, titanium dioxide particle 노출 시²⁸⁾ 다음 세대에서 천식의 여러 형질이 나타나며, endotoxin과 probiotic bacteria 노출로 천식이 예방 된다.^{29,30)} 각 환경적 요소에 따른 천식 표현형의 영향과 후성유전적 기전이 다양하고 천식의 표현형에 영향을 줄 수 있는 기전이 다름을 알 수 있으나 천식과의 관련 기전이 일부에서만 확실히 밝혀져 있다(Table 1). 대표적인 천식 유발 인자로 흡연(tobacco smoke), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), oxidants, lipopolysaccharide, particulate matter (PM)-10, Benzopyrene을 들 수 있다. 흡연은 단핵구 내에서 HDAC의 활성화를 감소시켜, 염증 발현 주요 인자(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, interleukin [IL]-8, IL-1b, and tumor necrosis factor- α) 등의 활성화를 유도한다. PAH의 경우 자손의 태반 내 혈액의 DNA의 ACSL3 유전자의 프로모터를 과 메틸화시키며 이는 소아 천식의 위험을 증가시킨다. PM-10과 oxidants 역시도 HAT, HDACs 등에 영향을 주어 염증 싸이토카인(IL-8, IL-6, IL-1b 등)의 증가를 유도한다. 천식과 관련된 산화 물질과 염증 전구 물질은 히스톤 아세틸화에 관여한다.³¹⁾ 실제로 H₂O₂는 HAT의 활성을 증가시켜 chromatin 재구성을 유발하여 염증 유전자 발현을 유도한다.³²⁾ 천식 환자의 기도는 HAT가 증가, HDACs가 감소하며, 이 현상은 흡입 스테로이드 치료로 전환된다.³³⁾

2. 후생유전의 발생 시기와 세대를 통한 각인(trans-generational imprint)

후생유전 현상은 특히 DNA 메틸화는 세대를 걸쳐 후대로 내려

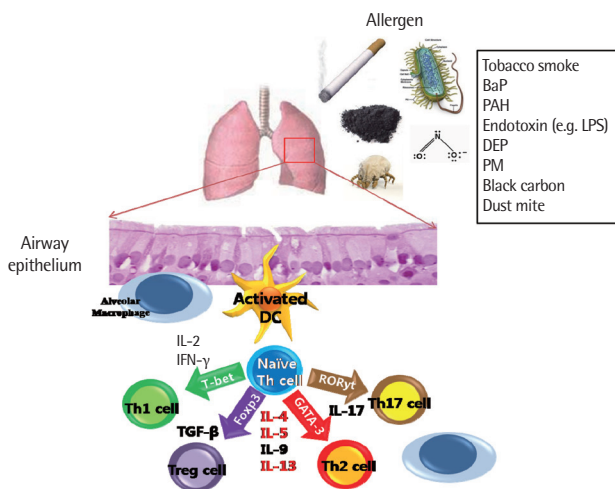


Fig. 5. Factors associated with the type of inflammatory cells to determine the diversity of the asthma phenotype. BaP, benzophenone; PAH, polycyclic aromatic hydrocarbons; DEP, diesel exhaust particles; PM, particulate matter; LPS, lipopolysaccharide; IL, interleukin; TH cell, T helper cell; IFN, interferon; TGF- β , transforming growth factor beta; GATA, globin transcription factor; FOXP3, forkhead box P3; T-bet, T-box transcription factor.

간다. 후생유전적 변화는 주로 임신 중이나, 출생 직후에 발생하나, 그 후에도 진행 될 수 있다. 이런 후생학적 변화가 잘 생기는 기간은 출생 전 자궁 내 발달기가 제일 중요한 시기가 되나, 유아, 소아기, 성인기에서도 생길 수 있다.³⁴⁻³⁶⁾ 2세대에 걸친 후생유전 현상은 임신 중 흡연에 노출된 5세에 천식으로 진단된 338명의 천식 아동과 570명의 건강 아동을 대상으로 한 연구에서 어머니의 임신 중 할머니가 흡연을 한 경우 위험도가 1.8배 증가되며, 임신 중 할머니와 어머니가 동시에 담배를 핀 경우 위험도가 2.6배 증가되는 것은 흡연에 의한 후생유전 현상이 2대에 걸쳐 지속된다.^{37,38)}

3. 천식 발생에서 후생유전의 기전

이러한 환경적 요소들은 천식의 표현형 발현에 영향을 주는데, 기도저항성(airway hyperresponse)의 증가, 기도 염증반응의 증가, 기도의 재형성과 관련이 된다. 세가지 과정에 관여되는 반응은 Th2, Th1, Treg, Th17 세포들에 의한 면역반응이 증가 되며, 림프구성 면역반응 외에도 상피세포, 혈관, 괄약근, 섬유아세포, 호산구, 대식세포 등의 참여로 이루어진다(Fig. 5). 알레르기 면역세포의 조절은 tobacco smoke, diesel exhaust particles, BaP, PM, PAH, black carbon, endotoxin, dust mite 등의 환경요인들과 어머니로부터 전달받는 요소인 산화, 항산화, 영양 요소(choline, betaine, folic acid, vitamin B12, vitamin D)에 의해 조절이 이루어진다. Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma, globin transcription factor-3 (GATA-3), T-box transcription factor (T-bet), Foxp3 등의 유전자의 발현을 유도해 IL-17, IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-2, interferon (IFN)- γ , transforming growth factor (TGF)- β 등의 사이토

카인을 유도하여 Th17 cell, Th2 cell, Th1 cell, Treg cell 등으로의 분화를 유도한다.

상기 염증 관련 유전자와 이와 관련된 후생유전학적 변화는 천식 유전자 중 IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β , IFN- γ , histocompatibility antigen, Foxp3+ 등 유전자들이 후생유전적 요소에 의해 조절된다. IL-4는 GATA-3의 탈메틸화, H3-K9의 아세틸화와 H3-K4의 메틸화 그리고 IL4 promoter 59 flanking region의 탈메틸화를 통해 증가되며, 이는 IFN- γ 의 감소를 유도한다. 후생유전적 요소들은 알려진 노출을 통해 알레르기 반응을 일으키는 IL-5, IL-13도 증가를 유도한다. IFN- γ 의 감소는 promoter 부위의 activator protein 1-binding (ATF2/c-Jun) 결합이 cis-regulatory element 결합 억제를 통해 유도된다. 이 과정에 DNA 메틸화, 히스톤 변형, miRNA가 관여한다. Th1/Th2의 분화는 HDAC에 의해 영향을 받는다. HDAC은 GATA-3에 영향을 주며 Th1과 Th2의 균형을 조절한다. 기도과민 아토피성 천식 어린이들에게서 높은 HAT 활성과 HDAC 활성이 감소되며,³⁹⁾ PAH, fine particulate matter, 그리고 ozone이 높은 지역의 천식 환자는 Foxp3 프로모터의 CpG island의 메틸화가 높은 것이 밝혀졌다.⁴⁰⁾

저자는 후생유전체의 변화가 전장 유전체의 어떤 유전자에서 관찰되는가를 조사 하였다.⁴¹⁾ 이 연구 결과 아스피린 과민성 천식 환자들의 비용종 조직에서, 과메틸화된 296개의 유전자에서 332 loci, 저메틸화는 141 유전자에서 158 loci에서 메틸화 변화를 관찰하였고, 아라키돈산 물질 대사 경로에서, prostaglandin D synthase, arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein, 그리고 leukotriene B4 receptor은 저메틸화, prostaglandin E synthase는 과메틸화 되어 있어 아라키돈산 물질 대사 관련 유전자의 메틸화가 아스피린 천식 발생과 관련성을 관찰한 바 있다. 최근 천식과 집먼지진드기 관련 성인 천식의 유전자 전장 메틸화 분석에서 6개 유전자에서 과메틸화가, 48개 유전자에서 저 메틸화를 관찰하였으나, 메틸화의 정도의 차이가 크지 않아 성인 천식에서 기도의 DNA 메틸화의 뚜렷한 차이가 천식이나, 집먼지진드기 감작 시 뚜렷하지 못함을 관찰하였다.⁴²⁾

후생유전치료(epigenetic therapy)

지금까지 설명해왔던 후생유전적 변화는 비가역적인 인체 DNA의 돌연변이보다 매우 가역적이기 때문에 현재 많은 치료 방법이 연구 중에 있다. DNA 탈/메틸화 효소, 히스톤 탈/메틸화 효소 등의 조절을 통한 염색체 내의 메틸화의 조절은 특정 질병 관련 유전자의 활성화, 불활성화를 유도하여 이에 대한 질병 치료의 목표가 될 수 있을 것이다.^{43,44)} 현재까지는 주로 DNA 메틸기 전달효소와 히스톤 아세틸화효소를 겨냥한 치료제 개발이 진행 중이다.⁴⁵⁾ 미국 Food and Drug Administration에서 DNMT 억제제인 azacytidine

이 2004년에, decitabine이 2006년에 승인되었다. 이후 여러 유도체가 개발되었고, 최근 zebularine, 5-fluoro-2'-deoxycytidine가 항암 치료제로 연구되고 있다.^{46,47)}

결론

환경적 영향을 많이 받는 질환인 알레르기질환과 천식에서 후생 유전학적 영향과 기전이 밝혀져 가고 있으나, 아직은 해결되어야 할 문제점이 많다. 유전자의 단염기 변화와 메틸화, miRNA와의 복합적 관계 분석이 이들 Omics가 질병에 미치는 영향을 종합적으로 분석하는 필수 조건으로 생각된다. 임상적으로 밝혀야 할 사항 중 하나는 이들 환경 요인에 의한 후성유전 영향이 몇 세대에 걸쳐 지속 발현되는 것인지에 대한 해답을 줄 수 있는 역학 코호트 연구의 결과 및 광범위한 동물 실험 결과가 아직 없다는 것이다. 앞으로 천식 발생에서 후생유전학의 정확한 영향의 규모와 기전연구가 진행 되면 이를 이용한 예방 및 제어 방법이 개발될 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Ahmed F. Epigenetics: tales of adversity. *Nature* 2010;468:S20.
- Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ, Breton CV, Mack TM, Siegmund KD, et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131:1565-89.
- Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet* 2011;27:116-25.
- Turker MS, Bestor TH. Formation of methylation patterns in the mammalian genome. *Mutat Res* 1997;386:119-30.
- Okitsu CY, Hsieh CL. DNA methylation dictates histone H3K4 methylation. *Mol Cell Biol* 2007;27:2746-57.
- Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol* 2004;14:R546-51.
- Kitamoto S, Yamada N, Yokoyama S, Houjou I, Higashi M, Goto M, et al. DNA methylation and histone H3-K9 modifications contribute to MUC17 expression. *Glycobiology* 2011;21:247-56.
- Stewart MD, Li J, Wong J. Relationship between histone H3 lysine 9 methylation, transcription repression, and heterochromatin protein 1 recruitment. *Mol Cell Biol* 2005;25:2525-38.
- Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet* 2009;10:295-304.
- Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007;61(5 Pt 2):24R-29R.
- Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet* 2007;8:93-103.
- Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011;91:827-87.
- Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:567-73.
- Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:917-24.
- Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-41.
- Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1550-6.
- Alati R, Al Mamun A, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology* 2006;17:138-44.
- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113:345-50.
- Miller RL, Garfinkel R, Horton M, Camann D, Perera FP, Whyatt RM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. *Chest* 2004;126:1071-8.
- Enstrom JE, Kabat GC. Environmental tobacco smoke and tobacco related mortality in a prospective study of Californians, 1960-98. *BMJ* 2003;326:1057.
- Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* 2007;23:297-307.
- Tang WY, Ho SM. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:173-82.
- Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:499-507.
- Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, Perera F. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19:70-6.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
- Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, et al. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. *Ir Med J* 2007;100:suppl 27-32.
- Hamada K, Suzuki Y, Leme A, Ito T, Miyamoto K, Kobzik L, et al. Exposure of pregnant mice to an air pollutant aerosol increases asthma susceptibility in offspring. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:688-95.
- Fedulov AV, Leme A, Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani TJ, et al. Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:57-67.
- Blümer N, Herz U, Wegmann M, Renz H. Prenatal lipopolysaccharide-exposure prevents allergic sensitization and airway inflammation, but not airway responsiveness in a murine model of experimental asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:397-402.
- Blumer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, et al. Perinatal maternal application of Lactobacillus rhamnosus GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007;37:348-57.
- Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:95-109.
- Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappaB and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1255-67.
- Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, et al. Expression

- and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:392-6.
34. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
35. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:712-9.
36. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:45-54.
37. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, et al. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003;111:201-5.
38. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology* 2000;11:427-33.
39. Su RC, Becker AB, Kozyrskyj AL, Hayglass KT. Altered epigenetic regulation and increasing severity of bronchial hyperresponsiveness in atopic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1116-8.
40. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:845-852.e10.
41. Cheong HS, Park SM, Kim MO, Park JS, Lee JY, Byun JY, et al. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy* 2011;66:637-44.
42. Lee JS, Kim JH, Bae JS, Kim JY, Park TJ, Pasaje CF, et al. Association of CACNG6 polymorphisms with aspirin-intolerance asthmatics in a Korean population. *BMC Med Genet* 2010;11:138.
43. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:37-50.
44. Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, et al. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011;1:598-607.
45. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004;429:457-63.
46. Chen M, Shabashvili D, Nawab A, Yang SX, Dyer LM, Brown KD, et al. DNA methyltransferase inhibitor, zebularine, delays tumor growth and induces apoptosis in a genetically engineered mouse model of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2012;11:370-82.
47. Billam M, Sobolewski MD, Davidson NE. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor zebularine on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:581-92.
48. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7.
49. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15:1110-2.
50. Launay JM, Del Pino M, Chironi G, Callebort J, Peoc'h K, Megnien JL, et al. Smoking induces long-lasting effects through a monoamine-oxidase epigenetic regulation. *PLoS One* 2009;4:e7959.
51. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, 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.
52. Tang WY, Levin L, Talaska G, Cheung YY, Herbstman J, Tang D, et al. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5'-CpG methylation of interferon- γ in cord white blood cells. *Environ Health Perspect* 2012;120:1195-200.
53. Kwon NH, Kim JS, Lee JY, Oh MJ, Choi DC. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN- γ promoter genes in patients with bronchial asthma. *J Clin Immunol* 2008;28:139-46.
54. Breton CV, Byun HM, Wang X, Salam MT, Siegmund K, Gilliland FD. DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:191-7.
55. Wu W, Doreswamy V, Diaz-Sanchez D, Samet JM, Kesic M, Dailey L, et al. GSTM1 modulation of IL-8 expression in human bronchial epithelial cells exposed to ozone. *Free Radic Biol Med* 2011;51:522-9.
56. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 2012;143:550-63.
57. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:552-63.
58. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009;94:180-4.