

# 表观遗传流行病学——新兴流行病学分支学科

梁明斌 胡永华 武轶群

【关键词】 表观遗传; 流行病学

**Emergence of a new branch on epidemiology: Epigenetic epidemiology** LIANG Ming-bin, HU Yong-hua, WU Yi-qun.

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: HU Yong-hua, Email: yhhu@bjmu.edu.cn

【Key words】 Epigenetic inheritance; Epidemiology

2001 年与 2007 年著名杂志 *Science* 和 *Nature* 围绕表观遗传学分别发表专题,阐述了表观遗传学的相关理论和应用前景<sup>[1,2]</sup>。近年来众多流行病学学家应用表观遗传学理论,开展了较多的探索与研究。一门新兴流行病学分支学科——表观遗传流行病学(epigenetic epidemiology)逐渐形成<sup>[3-6]</sup>。本文将围绕表观遗传流行病学做一综述,简要介绍其相关内容。

1. 表观遗传与疾病: 表观遗传被认为是与遗传不同的生物学现象。表观遗传(epigenetic inheritance)一般定义为: DNA 序列未发生变化但基因功能却发生了可遗传的改变。这个定义有三层内涵:一是不涉及 DNA 序列变化;二是基因功能发生改变;三是这种基因功能的改变可遗传,即这类改变可以通过有丝分裂和(或)减数分裂在细胞和(或)个体世代间遗传。迄今已发现的表观遗传现象包括:DNA 甲基化、组蛋白修饰、基因组印迹、RNA 调控和染色质重塑等<sup>[7]</sup>。

Jiang 等<sup>[8]</sup>对表观遗传与疾病的关系进行了详尽的回顾。基因型与表型之间并不能简单地画上等号,基因型只提供了表型出现的可能性,而最终的表型是基因型与机体内外环境综合作用的结果,这其中就包括表观遗传修饰(epigenetic modification)<sup>[9]</sup>。有研究表明,虽然表观遗传也受遗传和环境因素的影响,但其作用是相对独立的。例如长期生活在一起的同卵双生子会出现某些表型不一致,它们遗传背景一致、所处环境相似,导致表型不一致的原因很可能正是表观遗传差异。

表观遗传在疾病研究中占有重要地位。一方面,越来越多的证据表明,基因突变所导致的基因表达异常,并不足以解释疾病各阶段的变化<sup>[10]</sup>;另一方面,表观遗传会影响传统遗传流行病学研究的结果。最近有研究报道,在调整了表观遗传因素后,环境因素的效应会变得更加明显<sup>[11]</sup>。另外,表观遗传学也有助于我们从生物学机制上认识“基因-环境交

互作用”<sup>[12]</sup>。

2. 表观遗传流行病学:表观遗传流行病学是一门将表观遗传理论应用于流行病学的交叉学科,它扩展了流行病学的研究范围,并与遗传流行病学相辅相成,是探索人类疾病的重要研究方法。

(1) 表观遗传流行病学的概念: 2002 年 Jablonka 和 Lamb<sup>[13]</sup>曾预言,随着表观遗传与疾病关系的研究深入,将会出现表观遗传流行病学这一门新兴学科。Jablonka<sup>[13]</sup>、Waterland 和 Michels<sup>[14]</sup>分别于 2004 年和 2007 年给出了表观遗传流行病学的定义。综合这两个定义以及相关研究进展,可以把表观遗传流行病学的定义归纳为:“研究表观遗传变异在人群中的分布及其对疾病发生、发展和分布的影响,研究防治措施效果,制定防治策略的学科”。表观遗传流行病学的研究范围既包括表观遗传变异(epigenetic variation)在细胞系代之间的传递,也包括其在个体世代之间的传递;所传递的表观遗传变异,既可以是在胚胎发育过程中因经历了随机波动事件而获得的,也可以是由出生后个体所处的生活环境引发的<sup>[15]</sup>。

表观遗传流行病学与遗传流行病学有着不可分割的联系。表观遗传与遗传之间存在着某种程度上的相互作用,因此不应该把遗传流行病学与表观遗传流行病学完全割裂开来,通过二者的比较,可以帮助我们认识后者<sup>[4]</sup>。表 1 对表观遗传流行病学与遗传流行病学进行了详细的比较<sup>[14]</sup>。

(2) 表观遗传流行病学的研究内容:描述表观遗传变异的分布是表观遗传流行病学研究的出发点和基础。Jablonka 和 Lamb<sup>[13]</sup>将各种表观遗传现象归为四类,统称表观遗传系统(epigenetic inheritance system, EIS):①自我持续代谢环路:通过正反馈实现异常细胞状态的长期存续;②染色质标记系统:包括 DNA 甲基化、DNA 结合蛋白、能通过细胞遗传的组蛋白修饰;③结构性遗传:如在复杂膜系统和皮质结构中常见的三维建构模板,以及朊病毒自我永生性质的行为;④RNA 干扰系统:通过小分子 RNA 的扩增和在细胞间的传递实现对基因活动的调控。目前的研究大多集中于 DNA 甲基化。这是因为一方面 DNA 甲基化是众多表观遗传现象中研究得最为成熟的内容;另一方面, DNA 甲基化比较稳定,对样本要求不高,检测容易,结果可靠。已报道的研究结果包括:甲基化水平随年龄增大而提高,肿瘤组织中存在原癌基因低甲基化、抑癌基因高甲基化现象等。2003 年,人类表观基因组协会(Human Epigenome Consortium, HEC)启动了人类表观基因组计划(Human Epigenome Project, HEP),其中一个重要部分就是确定 30 000 多个人类基因的甲基化位点<sup>[15]</sup>,相关阶段性成果已陆续发表<sup>[16,17]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.010.024

基金项目:国家自然科学基金(30671807, 30872173)

作者单位:100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 教育部流行病学重点实验室

通信作者:胡永华, Email: yhhu@bjmu.edu.cn

表1 表观遗传流行病学与遗传流行病学<sup>[4,14]</sup>

|      | 遗传流行病学                                 | 表观遗传流行病学                                           |
|------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 定义   | 研究与遗传有关的疾病在人群中的分布、病因以及制定预防对策的学科        | 研究表观遗传变异在人群中的分布及其对疾病发生、发展和分布的影响,研究防治措施效果,制定防治策略的学科 |
| 研究重点 | 疾病发生中遗传因素与环境因素所起的作用、作用的方式与特点           | 表观遗传因素在疾病发生中所起的效应及其特点                              |
| 研究方法 | 主要使用基于人群的关联分析和基于家庭的系家研究与双生子研究          | 除遗传流行病学使用的方法外,同卵双生子对内对照研究和干预研究是表观遗传流行病学特别注重研究方法    |
| 遗传作用 | 关注基因结构改变对基因功能的影响                       | 关注基因结构未发生改变的情况下,表观遗传型(epigenotype)改变对基因功能的影响       |
| 环境作用 | 把环境作为独立于遗传的一个因素进行分析,或同时探讨遗传-环境的统计学交互作用 | 把环境视为既可直接影响疾病结局,也可通过作用于表观遗传修饰而影响最终结局的因素            |

在描述了表观遗传变异的分布后,接下来就需要利用分析、比较以及实验研究的方法来探讨表观遗传变异与疾病的关系。由于表观遗传修饰可以影响基因表达,某些遗传变异也可能影响表观遗传修饰。因此在研究时,应与遗传流行病学研究相结合,综合分析。区分遗传、表观遗传和环境效应是表观遗传流行病学研究的难点。

进行表观遗传流行病学研究,最终目的是为了制定疾病相应的预防控制策略。部分表观遗传变异具有可逆性,这一特点决定了那些表观遗传异常所致疾病有可能用表观遗传疗法来治愈<sup>[18]</sup>。例如,DNA 甲基化转移酶是一种调控表观遗传修饰的酶,我们可以使用特定的抑制物来阻止其发生作用,避免抑癌基因的高甲基化,进而抑制肿瘤的发生和发展。

(3)表观遗传流行病学的研究方法:描述性研究、分析性研究以及实验研究等传统流行病学的方法在表观遗传流行病学中均可应用。而遗传流行病学中的各种方法也可以在表观遗传流行病学中使用,只是每种方法具有各自的优越性和局限性。

家系研究是遗传流行病学的一种常用方法,能否在表观遗传流行病学中使用需要具体问题具体分析。Waterland 和 Michels<sup>[4]</sup>认为,家系研究不应作为表观遗传流行病学的一般方法,因为在多数情况下,世代传递的表观遗传变异只是个体间表观遗传变异的一小部分;并且即使检测到表观遗传变异的家族聚集性,也很难确定其成因。但如果研究涉及基因组印记,家系研究就非常适用,因为这时疾病的发生依赖于亲代起源(parent-of-origin)。Golubovsky 和 Manton<sup>[19]</sup>也表达了类似的观点,他从统计学角度阐述了同时研究三个世代的意义,尤其对于那些与母系遗传相关的疾病。

双生子对内对照(co-twin)研究是表观遗传流行病学的-一个重要方法。表型不一致的同卵双生子为表观遗传的病因学地位提供了支持<sup>[20,21]</sup>。通常认为同卵双生子的遗传背景一致,生活环境类似(在未分开抚养的情况下),若出现不一致的表型,理论上很可能就是由表观遗传变异引起的。当表观遗传变异的主效应还不是很清楚的时候,把同卵双生子作为研究对象,有助于简化背景,突出表观遗传变异的效应。

需要强调的是,表观遗传修饰具有明显的组织特异性。如在 DNA 甲基化方面,有研究者分别检测了血液、脑、肌肉和脾脏等组织样本的特定基因位点,发现甲基化的情况存在明显的组织差异<sup>[22]</sup>。因此,在进行表观遗传流行病学研究的时候,要根据具体的研究目的和研究设计来选择适合的生物

样本,在下结论的时候也要有所考虑。但是,组织特异性的影响或许不是想象中那样大。象找到了看家基因那样,研究人员也在试图寻找一些波动性较少的表观遗传修饰位点,并以此作为表观遗传修饰状态的标记。

(4)表观遗传流行病学的现实意义:表观遗传流行病学有着重要的现实意义。目前,复杂疾病的遗传流行病学研究进展相对缓慢。Petronis<sup>[23]</sup>认为,这在很大程度上归因于基本研究策略的局限性。传统研究往往局限于检测与疾病相关的 DNA 突变或多态性,而忽略了表观遗传因素的作用。Hemminki 等<sup>[24]</sup>分析了肿瘤的家庭风险和人群归因风险,认为仅用基因突变和生活环境的改变无法解释肿瘤发病率的快速增加,需要考虑表观遗传的影响。另有研究发现,个体所经历的环境对其后代的健康状况也有影响。例如母亲在孕期服用“反应停”导致生出了肢体畸形的孩子,这些畸形儿虽然不再有“反应停”的暴露,但他们的后代出现肢体畸形的概率远高于基因突变所能解释的程度<sup>[25]</sup>。这意味着受到除环境和遗传以外的因素影响。以上种种都提示了表观遗传与疾病的发生有密切的关系,只关注遗传和环境是不够的,进行表观遗传流行病学研究非常必要。

另外,表观遗传异常一个很重要的特点是具有可逆性。还以 DNA 甲基化为例,原癌基因的低甲基化状态被认为是导致肿瘤发生的一个重要因素。有研究发现,患有某些肿瘤的病例,其体内的基因组 DNA 处于低甲基化的状态,原癌基因的低甲基化可能与此有关,而补充叶酸能显著改善这种状态<sup>[26]</sup>。Singh 等<sup>[27]</sup>分析了饮食/药物与 DNA 甲基化的关系,认为叶酸/甲基生物通路是饮食/药物影响 DNA 甲基化的可能机制。正因为 DNA 甲基化异常状态的这种可逆性,叶酸补充疗法可能成为治疗肿瘤的一种手段<sup>[28]</sup>。假如这种表观遗传异常的可逆性普遍存在,将会给防治疾病带来很大益处。可以展望,一旦清楚了表观遗传引发疾病的机制以及影响表观遗传的因素,就可以从调节这些环节入手达到治疗疾病的目的。这对药物研发和临床治疗具有很大的吸引力。目前,RNA 干扰已经广泛应用于感染性疾病的治疗。

3. 表观遗传流行病学的发展前景:首先,表观遗传流行病学为复杂性疾病的病因探讨提供了新思路。2007 年 5 月,一个为期 4 年、旨在确定冠心病表观遗传风险的项目开始实施<sup>[29]</sup>。该项目选择 DNA 甲基化作为切入点,使用包括双生子研究、队列研究以及病例对照研究等研究方法,并结合目前已确立的遗传风险因素,分阶段研究表观遗传变异与冠心

病的关系。继遗传流行病学之后,表观遗传流行病学可以更好地解释复杂性疾病,帮助我们在生物学机制上认识遗传-环境交互作用。虽然目前还没有成型的理论体系,但已经看到了完成统计学交互作用到生物学交互作用转换的可能。

其次,虽然目前表观遗传流行病学的研究多集中在癌症、精神病等方面,研究对象也多为DNA甲基化,但随着技术的进步,会有越来越多的表观遗传现象被纳入到研究中来,研究也会更加深入,表观遗传流行病学的意义由此将远大于现在所见。最近研究发现<sup>[30]</sup>,患有同型半胱氨酸血症的小鼠,其附睾白色脂肪组织的抵抗素基因表达显著上调,血液中的抵抗素水平也显著增高。在血液里,同型半胱氨酸浓度与叶酸浓度呈反向相关。同型半胱氨酸血症的小鼠,其血液中叶酸浓度低。低叶酸与基因的低甲基化相关,基因的低甲基化又与基因活化相关。同型半胱氨酸血症是代谢相关性疾病的一个危险因素。在“同型半胱氨酸血症→抵抗素基因过度表达→胰岛素抵抗”这个机制中,表观遗传因素是否起了关键作用?而一旦证实,表观遗传因素的作用必然存在于更多的慢性病当中,表观遗传流行病学的研究范围随之将会扩大。

再者,表观遗传变异的可逆性特点将为疾病的人群干预和治疗带来突破性的变化。迄今,癌症还在严重危害人们的健康。目前认为,包括高甲基化导致的抑癌基因失活以及低甲基化导致的原癌基因激活、基因组印迹缺失和染色质重塑异常等在内的表观遗传异常,与癌症的发生有密切关系<sup>[31]</sup>。随着研究的深入,研究人员将会开发出如叶酸补充疗法那样针对表观遗传异常致病机制的药物和疗法,到时候人们将不再“谈癌色变”。与基因治疗的复杂性相比,表观遗传疗法会来得更简单有效。类似的情况还会在其他疾病中实现。

最后,表观遗传流行病学作为一门分支学科,有着自身的特点。随着学科不断发展,将会像遗传流行病学一样,发展出一套完善的理论体系、研究方法和统计分析策略。

4. 结语:作为一门新兴学科,表观遗传流行病学具有重要的现实意义。在肿瘤、精神病学等领域,表观遗传流行病学研究已经取得了可喜的成果。然而,学科还处于起步阶段,需要更多研究者加入进来。相信随着研究的不断深入,这门学科会带来更大的惊喜。

#### 参 考 文 献

- [1] Riddihough G, Pennisi E. The evolution of epigenetics. *Science*, 2001, 293(5532): 1063.
- [2] Eccleston A, Witt ND, Gunter C, et al. Epigenetics. *Nature*, 2007, 447(7143): 395.
- [3] Jablonka E. Epigenetic epidemiology. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(5): 929-935.
- [4] Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 363-388.
- [5] Waterland RA. Epigenetic epidemiology of obesity: application of epigenomic technology. *Nutr Rev*, 2008, 66 Suppl 1: S21-23.
- [6] Foley DL, Craig JM, Morley R, et al. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(4): 389-400.
- [7] 薛京伦. 表观遗传学——原理、技术与实践. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 6-11.
- [8] Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human

- disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, 5: 479-510.
- [9] Lahiri D, Maloney B. Genes are not our destiny: the somatic epitype bridges between the genotype and the phenotype. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(12). DOI: 10.1038/nrn2022-c1.
- [10] Casaccia-Bonnel P, Pandozy G, Mastronardi F. Evaluating epigenetic landmarks in the brain of multiple sclerosis patients: a contribution to the current debate on disease pathogenesis. *Progress Neurobiol*, 2008, 86: 368-378.
- [11] Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen*, 2008, 49: 46-60.
- [12] Uher R. The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry*, 2008, 13(12): 1070-1078.
- [13] Jablonka E, Lamb MJ. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 981: 82-96.
- [14] 胡永华. 遗传流行病学. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 1-6.
- [15] Bradbury J. Human epigenome project — up and running. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): e82.
- [16] Rakyan VK, Hildmann T, Novik KL, et al. DNA methylation profiling of the human major histocompatibility complex: a pilot study for the human epigenome project. *PLoS Biol*, 2004, 2: e405.
- [17] Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, et al. DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. *Nat Genet*, 2006, 38: 1378-1385.
- [18] Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 2004, 429(6990): 457-463.
- [19] Golubovsky M, Manton KG. A three-generation approach in biodemography is based on the developmental profiles and the epigenetics of female gametes. *Front Biosci*, 2005, 10: 187-191.
- [20] Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. *Trends Genet*, 2006, 22(7): 347-350.
- [21] Wong AH, Gottesman II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(Spec. No.1): R11-18.
- [22] Illingworth R, Kerr A, DeSousa D, et al. A Novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS Biol*, 2008, 6(1): e22.
- [23] Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet*, 2001, 17(3): 142-146.
- [24] Hemminki KJ, Bermejo L, Forsti A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(12): 958-965.
- [25] Holliday R. The possibility of epigenetic transmission of defects induced by teratogens. *Mutat Res*, 1998, 422: 203-205.
- [26] Pufulete M, Al-Ghanniem R, Khushal A, et al. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gut*, 2005, 54: 648-653.
- [27] Singh SM, Murphy B, O'Reilly RL. Involvement of gene-diet/drug interaction in DNA methylation and its contribution to complex diseases: from cancer to schizophrenia. *Clin Genet*, 2003, 64(6): 451-460.
- [28] Mathers JC. Reversal of DNA hypomethylation by folic acid supplements: possible role in colorectal cancer prevention. *Gut*, 2005, 54(5): 579-581.
- [29] Heijmans BT, Jukema JW, Talens R. Identification of epigenetic risk factors for coronary heart disease: towards an integrated analysis of genetic and epigenetic variation in cardiovascular research [DB/OL]. <http://www.narcis.info/research/RecordID/OND1318219/Language/en; jsessionid=ipikud9abz>, 2007-05/2009-04-16.
- [30] Li Y, Jiang C, Xu G, et al. Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro. *Diabetes*, 2008, 57(4): 817-827.
- [31] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 143-153.

(收稿日期: 2009-02-23)

(本文编辑: 尹廉)