

## 表观遗传学在食物过敏中的研究进展

杨若婷<sup>1,2</sup>, 杨帆<sup>1,2</sup>, 白天亮<sup>1,2</sup>, 李欣<sup>1,2\*</sup>, 陈红兵<sup>1,3</sup>

(<sup>1</sup>南昌大学 食品科学与技术国家重点实验室 南昌 330047

<sup>2</sup>南昌大学食品学院 南昌 330047

<sup>3</sup>南昌大学中德联合研究院 南昌 330047)

**摘要** 食物过敏是一种严重的公共营养卫生问题,影响过敏人群的生活质量。目前,对食物过敏的研究已深入到基因层面。近年来,有文献报道表观遗传在食物过敏中发挥了不同程度的作用。本文从 DNA 甲基化、miRNA 调控、组蛋白修饰等常见表观遗传学角度,探讨对食物过敏的影响,解析食物过敏在基因水平的形成机制。

**关键词** 食物过敏; 表观遗传学; DNA 甲基化; miRNA 调控; 组蛋白修饰

文章编号 1009-7848(2023)04-0413-11 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2023.04.037

食物过敏是指人体在摄入食物中的某种成分时,机体对其产生的异常免疫反应,导致机体生理功能的紊乱或组织损伤,从而引发的一系列临床症状<sup>[1]</sup>。随着对食物过敏研究的不断深入,目前研究已不仅局限于免疫学水平,越来越多的研究开始尝试从分子生物学层面解析食物过敏的发生机制,表观遗传学就是其中重要的一种。表观遗传学最早是由 Waddington 在 1942 年提出的,由“后成论”和“遗传学”两词合成,随着不断发展,表观遗传的概念逐渐完善,现在将表观遗传学定义为在 DNA 序列不改变的情况下,基因的表达方式发生了可遗传变化的一种遗传方式<sup>[2-4]</sup>。迄今为止,表观遗传修饰在调节组织特异性表达、基因组印迹和 X 染色体失活上的作用已得到广泛认可,这些过程的改变会导致各种病理学的发生,包括代谢、自身免疫疾病、神经系统疾病和癌症,而在食物过敏中,较为常见的表观遗传机制包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控和组蛋白修饰等<sup>[5-7]</sup>。本文从 DNA 甲基化、miRNA 调控和组蛋白修饰 3 个方面概述表观遗传学与食物过敏的关系,为探究食物过敏的发生机制和关键途径提供新的思路,也为后续开发食物过敏的诊断手段和治疗方法提供一个新的途径。

### 1 DNA 甲基化是食物过敏反应的重要特征

#### 1.1 DNA 甲基化

在表观遗传机制中,DNA 甲基化的研究是最常见的,也是目前研究较多的。DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(如 DNMT1、DNMT2 等)的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,基因 CpG 二核苷酸中胞嘧啶的第 5 碳原子共价键结合一个甲基基团,反应后的产物是 5-甲基胞嘧啶(5-mc)<sup>[8]</sup>。DNA 甲基化经常发生在重复、高频的 CpG 位点,这是具有至少 500 个碱基对的区域,含有超过 50% 的胞嘧啶和鸟嘌呤核苷酸<sup>[9]</sup>。通过向 DNA 分子添加信息而不改变基因的特定序列,DNA 甲基化可以改变 DNA 的转录状态,导致基因表达的变化,DNA 甲基化也可以通过召集 DNA 甲基化转移酶,使得染色质改性或围绕 DNA 分子的蛋白质结构改性,使其变为“无活性”状态,从而沉默基因<sup>[10]</sup>。DNA 甲基化是一种重要的表观遗传机制,其作为一种相对稳定的修饰状态,可随着 DNA 复制遗传给后代 DNA<sup>[11]</sup>。

#### 1.2 DNA 甲基化引起食物过敏反应的机理

食物过敏反应涉及整个免疫系统,是机体维持免疫耐受机制崩溃的结果,T 淋巴细胞系和相关细胞因子基因的激活和沉默,在过敏和免疫耐受中的调控至关重要<sup>[12]</sup>。DNA 甲基化可以通过影响 CD4<sup>+</sup>T 向 Th2 细胞分化,从而影响食物过敏的发生,也可以通过使细胞因子甲基化或者去甲基化,

收稿日期: 2022-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(面上)项目(32072241)

第一作者: 杨若婷,女,硕士生

通信作者: 李欣 E-mail: zhizilixin@ncu.end.cn

从而影响免疫细胞功能,导致食物过敏的发生<sup>[13]</sup>。除此之外,基因-环境相互作用也会影响食物过敏的发生,表观遗传学是将生物与环境直接连接的枢纽,细胞内和细胞外的各种因素可以通过不同机制调节表观遗传组,而环境可以通过影响DNA甲基化的发生,进而影响食物过敏的发生,有大量研究表明,环境因素可以通过影响DNA甲基化状态,从而调节人体的免疫系统,导致过敏反应<sup>[5,14-16]</sup>。目前,DNA甲基化在食物过敏中的发生机制研究还处于初期阶段,仍需要进一步研究以确定DNA甲基化是如何影响食物过敏的发生,为后续的过敏干预、诊断和治疗提供新思路。

### 1.3 DNA甲基化影响免疫细胞功能变化

Naïve CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th1/Th2 效应细胞的动力学平衡,在食物过敏的发生上至关重要,相对 Th2 偏移的状态会增加过敏的风险<sup>[17]</sup>。DNA 甲基化可以通过影响免疫细胞的分化从而影响免疫过程,DNA 甲基化的水平也影响 Th1 和 Th2 的动力学平衡<sup>[18]</sup>。有文献报道称 Th2 分化过程中伴随着 IL-4 和 IL-13 基因座的甲基化和去甲基化,Naïve T 细胞 IL-4 基因座的 5' 区域上高甲基化,并在 Th2 细胞中被特异性去甲基化,然而在发生食物过敏反应时,3' 末端又显示出相反的状态,且在 Th1 分化过程中被甲基化,这证实了在过敏反应发生过程中,DNA 甲基化的水平通过影响辅助 T 淋巴细胞从而影响过敏的发生<sup>[19]</sup>。Lee 等<sup>[20]</sup>通过动物实验发现胸腺细胞中 Dnmt1 缺失会增强 Naïve 外周 T 细胞的细胞因子 mRNA 表达,这说明了 Dnmt1 和 DNA 甲基化是某些基因正确表达从而决定 T 细胞表达和功能所必需的,这也证实了 DNA 甲基化会影响免疫细胞的功能变化,从而导致食物过敏的发生。2014 年,Syed 等<sup>[21-23]</sup>发现花生过敏与调节性 T 细胞中 *Foxp3* 基因的甲基化水平增加有关,且早已有研究提出 DNA 低甲基化也是 *Foxp3* 表达和 Treg 细胞分化的先决条件。同年 Martino 等<sup>[24]</sup>通过对 12 名在出生 12 个月时,诊断出患有 IgE 介导的食物过敏的儿童的 CD4<sup>+</sup>T 细胞进行全基因组 DNA 甲基化谱测序,发现在早期 CD4<sup>+</sup>T 细胞发育期间,MAPK 信号传导相关基因 DNA 甲基化的失调可能影响儿童时期食物过敏相关的 T 淋巴细胞的发育。Hong 等<sup>[25]</sup>发现在牛乳

过敏中,DNA 甲基化水平会影响 Th1 和 Th2 的平衡,特别是在一些相关特征性疾病发生区域,如 IL1RL1,IL5RA,IL4,CCL18 和 STAT4。Do 等<sup>[26]</sup>在一项花生过敏双盲安慰剂激发试验中,检测了 203 个 CpG 位点,发现 *PHACTR1* 和 *ZNF121* 的基因表达在相应 CpGs 的甲基化与反应严重性之间介导了因果关系,这表明甲基化可能充当基因表达免疫调节反应严重性的锚。这些研究结果都证实 DNA 甲基化影响着免疫细胞功能的变化,然而,与食物过敏相关的免疫细胞较多,目前 DNA 甲基化和免疫细胞相互之间的关系还在探索阶段,还需要更多的研究去全面阐述它们之间的关系。

### 1.4 细胞因子的 DNA 甲基化差异

目前的研究已经表明食物过敏患者中的 DNA 甲基化水平不同于正常人,在食物过敏发生时,DNA 甲基化调节免疫细胞因子的表达,从而导致食物过敏的发生,目前已经有较多的研究去探索 DNA 甲基化水平在细胞因子中的差异。早在 2010 年的一篇文献中曾报道 T 细胞中 STAT6 的表达与 IFN- $\gamma$  的 DNA 高甲基化有关,STAT6 是 Th2 细胞中 IL-4 和 IL-13 的重要转录因子,这说明细胞因子的 DNA 甲基化水平的改变会影响转录因子的表达,从而影响后续免疫的发生<sup>[27]</sup>。Petrus 等<sup>[28-29]</sup>通过使用 450 K Infinium DNA 甲基化阵列分析了荷兰 EuroPrevall 出生队列的儿童,发现牛乳过敏组普遍出现高甲基化,在 *DHX58*、*ZNF281*、*EIF42A* 和 *HTRA2* 基因区域也发现甲基化差异,而另一篇文献中也报道过牛乳过敏患者中,与 Th1 相关的细胞因子 IL-10 和 IFNG,与 Th2 相关的细胞因子 IL-4 和 IL-5 的 DNA 甲基化水平相对较高,这充分说明在食物过敏发生时,与食物过敏相关的一些细胞因子的 DNA 甲基化水平存在差异。这些研究结果都说明 DNA 甲基化在食物过敏发生的过程中充当了重要的角色,在食物过敏发生时,细胞因子中的 DNA 甲基化的水平也随之发生了变化,虽然目前对于 DNA 甲基化在食物过敏中的作用还没有一个系统全面的研究,但这些结果足够说明 DNA 甲基化的水平可以影响细胞因子的表达水平。

### 1.5 DNA 甲基化在食物过敏中的应用

#### 1.5.1 DNA 甲基化水平作为生物标志物诊断 迄今

为止,食物过敏的诊断仍旧是一个难点及热点,寻找一种强特异性的生物标志物作为诊断方法是一个突破口,DNA 甲基化水平的高低会影响食物过敏的发生,目前已经有多项研究表明DNA 甲基化可以作为食物过敏的生物标志物,为食物过敏诊断提供了一种新的方法。早在 2011 年,有研究提出利用 DNA 甲基化水平作为食物过敏的生物标志物,Brand 等<sup>[30]</sup>在 2011 年研究了与 Th1 中的 IFNG 启动子产生的相关基因组位点的 DNA 甲基化水平,发现在发生过敏后,IFNG 启动子的 DNA 甲基化水平显著增加,这与 IFN- $\gamma$  表达降低有关,这为将 IFNG 启动子中的 DNA 甲基化水平作为食物过敏诊断中的生物标志物提供理论上的支持。2014 年,Martino 等<sup>[31]</sup>也发现 DNA 甲基化水平的高低可能成为一种生物标志物,通过对 58 例食物过敏患者的全基因组 DNA 甲基化水平进行评估,发现其中有 96 个 CpG 位点的 DNA 甲基化特征可以预测临床结果,且 DNA 甲基化如果作为生物标志物,在血液中易于检测,在临床实用上具有价值,是一种较为合适的生物标志物。近几年,对于 DNA 甲基化在食物过敏中的研究越来越多,也有越来越多的研究人员将生物标志物聚焦于 DNA 甲基化。Acevdo 等<sup>[32]</sup>通过分析在 2 岁和 5 岁时,从母亲脐带血及其孩子那里收集的外周血单个核细胞(PBMC)中 DNA 甲基化水平,并检测了在 5 岁时获得样本与 IgE 致敏性的相关性,发现 5 岁时对空气传播和食物过敏原的 IgE 致敏相关的差异甲基化区域(DMR),且脐带血与 2 岁时获得的外周血样本中对比发现可能在 IgE 致敏之前有显著的 DNA 甲基化表达差异,被发现的 DMRs 定位于几种免疫相关基因,这可以成为特异性易感性的新候选物,当然也可以成为生物标志物的候选物。2021 年,Zhou 等<sup>[33]</sup>采用靶向的亚硫酸氢盐测序(tNGBS)评估花生过敏患者外周血单个核细胞的 DNA 甲基化水平,检测了 125 个高度信息的基因组区域中的 DNA 甲基化水平,含有 602 个免疫相关基因的 CpG 位点,后鉴定了与花生过敏相关的 12 个基因的 DNA 甲基化水平,发现其中有 3 个 DNA 甲基化对花生过敏的特异性 IgE 具有卓越的诊断性能,为其成为生物标志物提供理论支持。目前,虽然在食物过敏的诊断上,还

没有一个有足够说服力的生物标志物,但是随着对食物过敏研究的逐渐深入,已经从细胞水平深入到分子水平,DNA 甲基化将可能成为一种新型的生物标志物,在食物过敏的诊断上发挥重要作用。

1.5.2 DNA 甲基化是食物过敏治疗的新方向 除了作为生物标志物,DNA 甲基化的研究还可以为后续进行食物过敏治疗提供新的方向。例如:Lawless 等<sup>[12]</sup>研究了 CpG 寡核苷酸(ODN)和 Toll 受体(TLR)的连接导致免疫刺激级联反应,从而诱导 Th1 细胞和 Treg 细胞的免疫应答,发现合成的甲基化的 DNA CpG ODN 可以促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 Foxp3 的表达,虽然甲基化 CpG ODN 诱导 FoxP3 表达的机制目前未知,但如果能在体内复制 CpG ODN 的体外 Treg 诱导特性,意味着甲基化 CpG ODN 可能可以应用于过敏性疾病新型治疗方法的开发。也有研究发现,通过花生口服免疫疗法(OIT)的花生耐受性与 *Foxp3* 基因中的 DNA 甲基化水平降低有关,通过调节 *Foxp3* 基因中的 DNA 甲基化水平,可能可以从药理上进行靶向治疗,也有助于优化 OIT 方案以提高临床耐受性<sup>[21]</sup>。虽然,目前对于 DNA 甲基化在食物过敏中的治疗研究还尚为浅显,也没有实际的应用到临床治疗上,但是通过这些文献报道,说明 DNA 甲基化在食物过敏治疗上是有理论依据的,这可以成为食物过敏治疗的新思路、新途径。

## 2 miRNA 是食物过敏的分子标志物

### 2.1 miRNA

除了 DNA 甲基化以外,非编码 RNA(ncRNA)也是一种重要的表观遗传机制。ncRNA 是一种功能性非蛋白编码的 RNA 分子,通常根据其分子大小进行分类,一般核苷酸长度大于 200 nt 的称为长链非编码 RNA(lncRNA),长度小于 200 nt 的称为短链非编码 RNA,而 miRNA 属于短链非编码 RNA,由 21~23 个核苷酸组成<sup>[34-35]</sup>。第 1 个 miRNA 的发现是在 1993 年,之后在人类和各种动物模型中,发现了大量 miRNA,目前研究发现,miRNA 控制着人类大约三分之一的基因,参与转录后基因表达的调控。miRNA 在基因表达的调控网络中发挥着至关重要的作用,每个 miRNA 可以

调控数百个基因,而每个基因也可以被几个 miRNA 调控<sup>[36-37]</sup>。其中,在食物过敏中发挥作用的 miRNA,主要通过降解靶向 mRNA 或者抑制翻译来导致基因沉默<sup>[34-35,38]</sup>。

## 2.2 miRNA 在食物过敏反应中的角色

miRNA 在调节稳态免疫结构和获得性免疫中发挥关键作用,最近的研究已经确定了多种过敏性炎症中的 miRNA 谱,包括哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎和嗜酸性粒细胞性食管炎等,虽然在食物过敏中的 miRNA 谱并没有完全确定,但是这些过敏性炎症上的 miRNA 谱的确定,也可以为研究食物过敏 miRNA 谱提供借鉴<sup>[39-42]</sup>。多项研究发现,特定的 miRNA 在过敏性炎症致病机制中充当着关键角色,包括极化适应性免疫应答和 T 细胞的激活(miR21 和 miR-146),调节嗜酸性粒细胞的发育(miR21 和 miR-223)和 IL-13 驱动的上皮反应的调节(miR-375)<sup>[43-48]</sup>。miR-21, miR146a/b 和 miR-155 是免疫系统中最广为人知的 miRNA,也是食物过敏中研究最透彻的 miRNA<sup>[49]</sup>。

多数研究表明,虽然 miRNA 在食物过敏中发挥着至关重要的作用,但是也有不同的声音,如 Larsen 等<sup>[50]</sup>从花生过敏和非花生过敏受试者中,表征外周血血液衍生肥大细胞(PBdMC),从 PBdMC 中研究 miRNA 的表达,发现花生过敏受试者与非过敏受试者之间没有显著差异。miRNA 在食物过敏上的研究越来越丰富,然而各种 miRNA 在食物过敏中充当的角色仍然很模糊,其中涉及的 miRNA 数量也很多,目前对 miRNA 在食物过敏中发挥的作用研究尚浅,还需要更多的研究来确定 miRNA 在食物过敏中的作用,从 miRNA 角度出发,为理解食物过敏的机制提供了一个新思路,为食物过敏诊断工具的研发和治疗手段的创新提供了一个新途径。

## 2.3 miRNA 在食物过敏中对效应 T 细胞的调节

食物过敏的发生特征是 Th2 细胞的偏移,产生特异性 IgE,当食物过敏发生时,效应 T 细胞会发生明显的变化,从 miRNA 在食物过敏中,对效应 T 细胞的调节方面进行研究,可以从分子角度了解食物过敏的发生机制,更进一步探索食物过敏的发生。目前,miR-21 是食物过敏中研究较为全面的 miRNA,多项研究表明,miR-21 在食物过

敏中发挥着重要作用。例如:在 Iliopoulos 等<sup>[51-52]</sup>建立的 OVA 致敏小鼠模型中,发现 miR-21 在肺特异性 IL-13 转基因小鼠中过表达,miR-21 的最高表达水平位于巨噬细胞和树突状细胞,多种试验性哮喘模型也都表明,miR-21 可以通过 STAT3 和 NF- $\kappa$ B 进一步上调。因为 IL-12p35 被鉴定为 miR-21 的分子靶, Lu 等<sup>[52-53]</sup>发现 miR-21 可能通过调节 IL-12p35 表达来调节 Th1 和 Th2 的平衡,故而提出了 miR-21 可能有助于 Th2 极化,又通过与野生型小鼠相比,发现 OVA 致敏的 miR-21 缺陷型小鼠中,表现出肺嗜碱性粒细胞减少,以及 Th1 细胞因子中,IFN- $\gamma$  水平显著升高,Th2 细胞因子 IL-4 水平降低,这也验证了前面 Lu 等<sup>[52-53]</sup>的研究,说明 miR-21 可以影响 T 细胞的平衡,从而影响食物过敏的发生。虽然暂时对 miR-21 在食物过敏中发挥的突进还尚未完全研究透彻,但目前的研究已经足够说明,miR-21 可以通过对效应 T 细胞的调节,影响过敏的发生。而且 Lu 等<sup>[52-53]</sup>的研究发现,IL-12p35 作为 miR-21 的分子靶,也有可能成为新型的诊断或治疗靶,对 miRNA 的研究为后续进行过敏性疾病诊断和治疗提供了一个新思路<sup>[42,54-55]</sup>。

除了 miR-21,越来越多的 miRNA 被提出与食物过敏相关联,通过调节效应 T 细胞来影响食物过敏的发生。Wang 等<sup>[56]</sup>通过研究嗜酸乳杆菌调节 miRNA 表达与预防 Th17 为主的  $\beta$ -乳球蛋白过敏能力之间的相关性,结果发现在  $\beta$ -乳球蛋白激发下, miR-146a, miR-155, miR-21 和 miR-9 的表达都出现上调,且与 Th17 相关细胞因子水平增加,ROR $\gamma$ t 和 IL-17 mRNA 表达增加,活嗜酸乳杆菌治疗显著抑制了过敏反应和 Th17 细胞分化,明显降低了 miR-146a 和 miR-155 的表达水平,且动物实验中,嗜酸乳杆菌治疗组脾脏中 miRNA 的表达降低与 IL-17 和 ROR $\gamma$ t mRNA 表达的降低密切相关,研究表明 miRNA 的表达可以调节 Th17 相关细胞因子水平,来影响食物过敏发生程度。同样的,Wasik 等<sup>[57]</sup>在非 IgE 介导的牛乳过敏中,通过建立 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞和巨噬细胞介导的酪蛋白致敏的小鼠模型中,发现酪蛋白耐受的动物产生的细胞外囊泡以 miR-150 依赖的方式有效抑制了效应 T 细胞的反应,这说明携带 miR-

150 的细胞外囊泡可以特异性抑制酪蛋白引起的非 IgE 介导的过敏反应。

## 2.4 miRNA 在食物过敏中的应用

2.4.1 miRNA 作为食物过敏的诊断标靶 miRNA 作为食物过敏的一种生物标志物,在食物过敏的发生中起着至关重要的作用,而随着对食物过敏研究的不断深入,选取一个适合便捷的诊断标靶也成为研究热点,miRNA 作为一种生物标志物,已经有研究表明 miRNA 或许能够成为一种食物过敏的新型诊断方法。例如:2016 年 Yang 等<sup>[58]</sup>提出 miR-19a 可能成为一种生物标志物对食物过敏进行诊断,其建立了一种食物过敏模型,分析了 miR-17-92 簇和 TSP1 的表达,发现 IL-4 通过上调 miR-19a 抑制肠 CD35<sup>+</sup>B 细胞中 TSP1 的表达,miR-19a 可能是调节机体免疫耐受状态的靶标。2018 年 D'Argenio 等<sup>[59]</sup>提出了 miR-193a-5p 可能是一种食物过敏诊断的标靶,从 4~18 个月的儿童中获得外周血单核细胞,进行 miRNA 测序,发现牛奶过敏患儿中,不同表达的 miRNA 中有 2 个上调,14 个下调,之后进行 IL-4 表达功能的评估,结果发现 miR-193a-5p 是 IL-4 表达的转录后调节因子,可能在 IgE 介导的牛乳过敏中起作用,为 miR-193a-5p 作为诊断标靶提供了理论依据。miRNA 与食物过敏的发生息息相关,虽然目前 miRNA 作为一种生物标志物对食物过敏的诊断还尚未应用到临床上,但是不断的研究已经表明 miRNA 可能是一种较有开发潜力的食物过敏诊断标靶。

2.4.2 miRNA 在降低食物致敏性上的作用 目前对于避免发生食物过敏的方法,只能通过不接触食物过敏原来减少食物过敏的发生,然而完全避免食物过敏原的接触是很困难的,因此如何降低食物的致敏性是需要攻克的难题,通过调节 miRNA 水平来降低食物的致敏性是一种新思路。2012 年 Javed 等<sup>[60]</sup>提出通过对 RNA 干扰来降低牛乳中  $\beta$ -乳球蛋白含量,通过筛选 10 种单独或者串联的 miRNA 的方法,选取其中 1 种串联构建体,生产转基因牛犊,改造后可表达这些串联的 miRNA,结果表明,miRNA 介导的牛乳致敏蛋白产量减少,证明可以通过有针对性的改变 miRNA 表达来改变牛乳蛋白的成分。近几年,Ni 等<sup>[61]</sup>通过

研究证实嗜酸乳杆菌 KLDS 1.0738 可以减轻  $\beta$ -乳球蛋白引起的食物过敏,之后 Li 等<sup>[62]</sup>进一步探讨了其分子调控机制,发现 MiR-146a 抑制剂减弱了嗜酸乳杆菌 KLDS 1.0738 的缓解食物过敏作用,miR-146a 可能是嗜酸乳杆菌菌株发挥作用的重要介质,可通过 TLR4 途径减少巨噬细胞中  $\beta$ -乳球蛋白诱导的炎症,表明益生菌可能通过调节宿主 miRNA 水平,以降低 TLR4/NF- $\kappa$ B 依赖性炎症,从而达到缓解食物过敏的症状。

## 3 组蛋白修饰调节食物过敏

### 3.1 组蛋白修饰

组蛋白是由球形结构域和 1 个 N 末端组成,翻译后可进行修饰,是控制 DNA 修复、复制和转录的关键表观遗传机制<sup>[63-64]</sup>。组蛋白也是染色质的主要蛋白质组分,染色质的基本组成单位是核小体,而核小体是由 DNA 缠绕在组蛋白的八聚体表面形成的,组蛋白的八聚体是由 H2A、H2B、H3、H4 各 2 个分子共同组成<sup>[65]</sup>。目前,组蛋白调节转录的共价修饰研究较多的包括甲基化、乙酰化、磷酸化等<sup>[66]</sup>。组蛋白甲基化在表观遗传调节中起重要作用,是一种控制基因表达、干细胞成熟和遗传印迹等的主要染色质修饰方法,组蛋白乙酰化则是由组蛋白乙酰转移酶进行催化,一般发生在组蛋白 H4 和 H3 的特定氨基酸残基上,是调节基因表达的修饰方法之一,而组蛋白磷酸化一般由蛋白激酶介导,可在丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基上发生,与 DNA 修复和基因转录有关<sup>[63,66-68]</sup>。

### 3.2 组蛋白修饰对免疫调节的作用

组蛋白修饰在免疫调节上发挥着至关重要的作用,而食物过敏就是一种免疫疾病,过敏反应涉及 IgE 和 Fc $\epsilon$ RI 之间的相互作用,还涉及肥大细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞和许多其它免疫细胞之间的相互作用。虽然组蛋白修饰在食物过敏上的研究还较少,但目前已有较多的研究探讨组蛋白修饰在哮喘和气道性炎症等过敏反应中的作用,食物过敏反应发生的机制和症状与哮喘等免疫疾病存在相通的地方,这可以为后续组蛋白修饰在食物过敏上的研究提供参考<sup>[69-73]</sup>。例如:Ren 等<sup>[74]</sup>通过蛋白质组学和免疫印迹对哮喘肺组织中差异修饰的乙酰化位点进行鉴定和验证,确定了

与哮喘发病机制相关的潜在乙酰化位点,这些发现可能有助于寻找过敏性哮喘的治疗方法,参考Ren等<sup>[74]</sup>的方法,也可以研究组蛋白在食物过敏发生中的潜在乙酰化位点,研究这些乙酰化位点在各种免疫细胞中的差异表达,有助于了解组蛋白修饰在食物过敏中的作用。在免疫途径中,组蛋白修饰可调节免疫细胞的发育和基因的表达。例如:在先天免疫途径中,当单核细胞被诱导分化为树突状细胞时,TLR3表达被激活,而新生儿单核细胞与成人单核细胞的TLR3转录表达不同,这归因于组蛋白乙酰化谱的相对差异<sup>[75]</sup>。最近,动物研究中也发现,IFNG基因座的沉默可能涉及组蛋白甲基化酶SUV39H1的作用,SUV39H1的破坏会改变甲基化组蛋白和乙酰化组蛋白H4K9的比例,以及随后HP1 $\alpha$ 与Th1基因启动子的结合,从而强制维持Th2谱系,同时抑制Th1细胞,调节机体的免疫<sup>[76]</sup>。

### 3.3 组蛋白修饰水平与食物过敏的关系

组蛋白修饰在食物过敏上的研究,相较于DNA甲基化和miRNA调控上比较少,目前还处于起步阶段,仅有少量文献报道了组蛋白修饰是如何在食物过敏中发生作用的,然而组蛋白修饰如何介导食物过敏仍然是一个不可忽视的问题。花生过敏原基因中的Ara h 3表达模式比Ara h 1和Ara h 2更易变,2010年,Kang等<sup>[77-78]</sup>发现在胚胎成熟后期,Ara h 3核心启动子处的核小体被完全激活,并伴有组蛋白乙酰化的显著降低,然而在胚胎发育早期,Ara h 3核心启动子区组蛋白H3高乙酰化,在营养组织中,Ara h 3核心启动子处组蛋白H3-K9二甲基化水平降低,同时抑制Ara h 3的表达。Alashkar等<sup>[79]</sup>通过小鼠模型发现在牛乳引起的IgE介导的过敏反应中,引起过敏反应的Treg和Th17基因座上H3和H4组蛋白乙酰化水平的降低,且参与过敏反应的Th1位点的组蛋白乙酰化水平降低,Th2未见变化。然而,在信号转导子和转录激活子6(STAT6)基因上,观察到了组蛋白乙酰化水平的提高,从而促进了基因表达,这与病理学上牛乳过敏的发生机制一致,说明组蛋白乙酰化参与了牛乳过敏的发生。组蛋白修饰水平与食物过敏的关系目前还比较模糊,然而,目前的研究已经足够说明组蛋白修饰水平

与食物过敏的发生存在关系,对组蛋白修饰与食物过敏的探究,能更全面的了解食物过敏发生机制。

### 3.4 组蛋白修饰对食物过敏的诊断和治疗作用

与DNA甲基化等表观遗传方式相同,对组蛋白修饰水平的检测,也可能成为一种诊断食物过敏发生的方法,也可能成为一种食物过敏的生物标志物。例如:Harb等<sup>[80]</sup>通过收集的173个足月胎盘,评估了6个过敏相关免疫调节基因启动子区域的组蛋白H3和H4乙酰化,发现3个基因与组蛋白乙酰化水平降低存在显著关联,食物过敏风险的降低与胎盘中IFNG和SH2B3基因的H3乙酰化水平升高以及HDAC4中的H4乙酰化水平相关,结果表明,胎盘中的组蛋白乙酰化有可能可以评估儿童对食物过敏的风险。

不仅仅是作为一种诊断方式,组蛋白修饰研究也可以为后续食物过敏治疗提供理论依据,例如:Polansky等<sup>[23]</sup>在卵清蛋白诱导的食物过敏模型中,用曲古抑菌素A(TSA)治疗野生型小鼠,TSA是一种组蛋白脱乙酰酶抑制剂,发现食物过敏症状的发展显著减弱,包括过敏性腹泻和肥大细胞活化的减少<sup>[18-19,22-23,27]</sup>。这些研究结果表明在免疫反应期间,肥大细胞活化的表观遗传调节可能通过改变组蛋白乙酰化从而调节过敏反应的发生,并且暴露于膳食物质可能会诱导调节肥大细胞功能的表观遗传修饰<sup>[77,81-85]</sup>。TSA在食物过敏发生上的作用仍然需要更多的研究去证明,然而这也为后续食物过敏治疗开发了一种新方法,为减轻食物过敏提供了一个新思路。

## 4 总结与展望

表观遗传在食物过敏发生中介导机制和作用的研究目前还处于起步阶段,研究较多的是DNA甲基化和miRNA、组蛋白修饰在食物过敏中的变化,然而表观遗传机制是比较复杂的,还有很多机制是未知的,对这些发生机制的研究仍然处于探索阶段。目前对于表观遗传学在食物过敏中的作用机制,研究的内容还较为浅显,在食物过敏发生时,不仅仅是单一的一种基因发生变化,从而导致食物过敏的发生,而是由许多种基因共同协作发生的,然而目前的研究基本上没有考虑到这些基

因的变化会影响到其它基因的表达水平,比如DNA甲基化的上调会不会导致miRNA表达量的增加或减少,这些相互作用机制在目前都是未知的。因此,对于表观遗传学在食物过敏中的发展,还需要更多的研究去探索。

目前,表观遗传学在食物过敏中的应用还没有完全开发,目前文献报道中提到较多的就是作为生物标志物或者一种新型的诊断标靶,然而由于基因数量较多,确定一个科学界普遍认可的具有标志性的生物标志物或者诊断标靶,目前还有待商榷,也需要更多的试验去验证这种生物标志物的可行性。表观遗传学在食物过敏中的另一种应用是对过敏的临床治疗,然而目前的研究还处于起步阶段,在治疗上的研究也仅局限于动物实验,最终能否起作用尚未研究。总的来说,表观遗传学在食物过敏上的作用研究任重道远,还需要更多更深入的探索。

### 参 考 文 献

- [1] REE R V, POULSEN L K, WONG G W, 等. 食物过敏的定义、流行性、诊断及治疗[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(1): 87-92.  
REE R V, K. POULSEN L, WONG G W, et al. Definition, prevalence, diagnosis and treatment of food allergy [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2015, 49(1): 87-92.
- [2] WADDINGTON C H. The epigenotype. 1942[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(1): 10-13.
- [3] GOLDBERG A D, ALLIS C D, BERNSTEIN E. Epigenetics: a landscape takes shape[J]. Cell, 2007, 128(4): 635-638.
- [4] NEELAND M R, MARTINO D J, ALLEN K J. The role of gene-environment interactions in the development of food allergy[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(11): 1371-1378.
- [5] BALLESTAR E. An introduction to epigenetics [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2011, 711: 1-11.
- [6] KANWAL R, GUPTA K, GUPTA S. Cancer epigenetics: An introduction[M]. New York: Cancer Epigenetics. 2015: 3-25.
- [7] NORTH M L, ELLIS A K. The role of epigenetics in the developmental origins of allergic disease [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 106(5): 355-361.
- [8] BUNNING B J, DEKRUYFF R H, NADEAU K C. Epigenetic changes during food-specific immunotherapy[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16(12): 87.
- [9] KURIAKOSE J S, MILLER R L. Environmental epigenetics and allergic diseases: Recent advances [J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(11): 1602-1610.
- [10] SZYF M, BICK J. DNA methylation: A mechanism for embedding early life experiences in the genome [J]. Child Dev, 2013, 84(1): 49-57.
- [11] BIRD A. DNA methylation patterns and epigenetic memory[J]. Genes Dev, 2002, 16(1): 6-21.
- [12] LAWLESS O J, BELLANTI J A, BROWN M L, et al. *In vitro* induction of T regulatory cells by a methylated CpG DNA sequence in humans: Potential therapeutic applications in allergic and autoimmune diseases[J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(2): 143-152.
- [13] LEE K H, SONG Y, O'SULLIVAN M, et al. The implications of DNA methylation on food allergy[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2017, 173(4): 183-192.
- [14] VAN ESCH B, PORBAHAIE M, ABBRING S, et al. The impact of milk and its components on epigenetic programming of immune function in early life and beyond: Implications for allergy and asthma[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2141.
- [15] QUAKE C, NADEAU K C. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 43: 125-130.
- [16] HO S M. Environmental epigenetics of asthma: An update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 453-465.
- [17] HONG X, WANG X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy [J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(5): 655-669.
- [18] YANG I V, SCHWARTZ D A. Epigenetic mechanisms and the development of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(6): 1243-1255.
- [19] LEE D U, AGARWAL S, RAO A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene[J]. Immunity, 2002, 16(5): 649-660.

- [20] LEE P P, FITZPATRICK D R, BEARD C, et al. A critical role for Dnmt1 and DNA Methylation in T cell development, function, and survival[J]. *Immunity*, 2001, 15(5): 763–774.
- [21] SYED A, GARCIA M A, LYU S C, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 500–510.
- [22] POLANSKY J K, KRETSCHMER K, FREYER J, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(6): 1654–1663.
- [23] POLANSKY J K, SCHREIBER L, THELEMANN C, et al. Methylation matters: Binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(10): 1029–1040.
- [24] MARTINO D, JOO J E, SEXTON-OATES A, et al. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4<sup>+</sup> T cells from children with IgE-mediated food allergy [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(7): 998–1006.
- [25] HONG X, LADD-ACOSTA C, HAO K, et al. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 908–911.
- [26] DO A N, WATSON C T, COHAIN A T, et al. Dual transcriptomic and epigenomic study of reaction severity in peanut-allergic children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(4): 1219–1230.
- [27] KIM E G, SHIN H J, LEE C G, et al. DNA methylation and not allelic variation regulates STAT6 expression in human T cells [J]. *Clin Exp Med*, 2010, 10(3): 143–152.
- [28] PETRUS N C M, HENNEMAN P, VENEMA A, et al. Cow's milk allergy in Dutch children: An epigenetic pilot survey[J]. *Clin Transl Allergy*, 2016, 6: 16.
- [29] BERNI CANANI R, PAPARO L, NOCERINO R, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy[J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7: 38.
- [30] BRAND S, KESPER D A, TEICH R, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6): 1602–1610.
- [31] MARTINO D, DANG T, SEXTON-OATES A, et al. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1319–1328.
- [32] ACEVEDO N, SCALA G, MERID S K, et al. DNA methylation levels in mononuclear leukocytes from the mother and her child are associated with IgE sensitization to allergens in early life[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 801.
- [33] ZHOU X, HAN X, LYU S C, et al. Targeted DNA methylation profiling reveals epigenetic signatures in peanut allergy[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(6): e143058.
- [34] RODRIGUEZ P D, PACULOVA H, KOGUT S, et al. Non-coding RNA signatures of B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2683.
- [35] TORTORA F, CALIN G A, CIMMINO A. Effects of long non-coding RNAs on androgen signaling pathways in genitourinary malignancies[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 526: 111197.
- [36] WIGHTMAN B, HA I, RUVKUN G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 855–862.
- [37] KOZOMARA A, BIRGAOANU M, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155–D162.
- [38] REBANE A, AKDIS C A. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 15–26.
- [39] MATTES J, COLLISON A, PLANK M, et al. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(44): 18704–18709.
- [40] KUMAR M, AHMAD T, SHARMA A, et al. Let-7 microRNA-mediated regulation of IL-13 and allergic airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5): 1077–1085.
- [41] SHARMA A, KUMAR M, AHMAD T, et al. Antagonism of mmu-mir-106a attenuates asthma features in allergic murine model [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2012, 113(3): 459–464.



- [42] LU T X, SHERRILL J D, WEN T, et al. MicroRNA signature in patients with eosinophilic esophagitis, reversibility with glucocorticoids, and assessment as disease biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 1064–1075.
- [43] CASE S R, MARTIN R J, JIANG D, et al. MicroRNA-21 inhibits toll-like receptor 2 agonist-induced lung inflammation in mice[J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(8): 500–508.
- [44] YANG L, BOLDIN M P, YU Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1655–1670.
- [45] LU T X, LIM E J, BESSE J A, et al. MiR-223 deficiency increases eosinophil progenitor proliferation[J]. *J Immunol*, 2013, 190(4): 1576–1582.
- [46] LI J, LI X, LI Y, et al. Cell-specific detection of miR-375 downregulation for predicting the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma by miRNA in situ hybridization[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53582.
- [47] LU T X, LIM E J, WEN T, et al. MiR-375 is downregulated in epithelial cells after IL-13 stimulation and regulates an IL-13-induced epithelial transcriptome[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(4): 388–396.
- [48] LU T X, ROTHENBERG M E. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 3–14.
- [49] REBANE A. microRNA and Allergy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 888: 331–352.
- [50] LARSEN L F, JUEL-BERG N, HANSEN A, et al. No difference in human mast cells derived from peanut allergic versus non-allergic subjects[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2018, 6(4): 416–427.
- [51] ILIOPOULOS D, JAEGER S A, HIRSCH H A, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(4): 493–506.
- [52] LU T X, MUNITZ A, ROTHENBERG M E. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression[J]. *J Immunol*, 2009, 182(8): 4994–5002.
- [53] LU T X, HARTNER J, LIM E J, et al. MicroRNA-21 limits in vivo immune response-mediated activation of the IL-12/IFN- $\gamma$  pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity[J]. *J Immunol*, 2011, 187(6): 3362–3373.
- [54] ZIMMER J, SONKOLY E, WEI T, et al. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis?[J]. *PLoS One*, 2007, 2(7): e610.
- [55] WU F, ZIKUSOKA M, TRINDADE A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1624–1635.
- [56] WANG J J, LI S H, LI A L, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* KLDS 1.0738 on miRNA expression *in vitro* and *in vivo* models of beta-lactoglobulin allergy [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(11): 1955–1963.
- [57] WASIK M, NAZIMEK K, NOWAK B, et al. Delayed-type hypersensitivity underlying casein allergy is suppressed by extracellular vesicles carrying miRNA-150[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 907.
- [58] YANG L T, LI X X, QIU S Q, et al. MicroRNA-19a suppresses thrombospondin-1 in CD35(+) B cells in the intestine of mice with food allergy[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5503–5511.
- [59] D'ARGENIO V, DEL MONACO V, PAPARO L, et al. Altered miR-193a-5p expression in children with cow's milk allergy[J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 379–386.
- [60] JABED A, WAGNER S, MCCRACKEN J, et al. Targeted microRNA expression in dairy cattle directs production of beta-lactoglobulin-free, high-casein milk[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(42): 16811–16816.
- [61] NI W W, ZHANG Q M, ZHANG X, et al. Modulation effect of *Lactobacillus acidophilus* KLDS 1.0738 on gut microbiota and TLR4 expression in beta-lactoglobulin-induced allergic mice model[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(2): 149–157.
- [62] LI A, YANG J, ZHANG C, et al. *Lactobacillus acidophilus* KLDS 1.0738 inhibits TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory pathway in beta-lactoglobulin-induced macrophages via modulating miR-146a[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(10): e13662.
- [63] CIAFRE S, CARITO V, FERRAGUTI G, et al.

- How alcohol drinking affects our genes: An epigenetic point of view [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 345–356.
- [64] BIERNE H, HAMON M, COSSART P. Epigenetics and bacterial infections[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(12): a010272.
- [65] DAHMER M K, CORNELL T, QUASNEY M W. Genetic and epigenetic factors in the regulation of the immune response[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(3): 281–286.
- [66] LOSCALZO J, HANDY D E. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference series)[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 169–174.
- [67] SETO E, YOSHIDA M. Erasers of histone acetylation: The histone deacetylase enzymes[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, 6(4): a18713.
- [68] ROSSETTO D, AVVAKUMOV N, COTE J. Histone phosphorylation: A chromatin modification involved in diverse nuclear events[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(10): 1098–1108.
- [69] VOEHRINGER D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 362–375.
- [70] WANG H C, HUANG S K. Metformin inhibits IgE- and aryl hydrocarbon receptor-mediated mast cell activation *in vitro* and *in vivo*[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(12): 1989–1996.
- [71] NOH K, KIM M, KIM Y, et al. miR-122-SOCS1-JAK2 axis regulates allergic inflammation and allergic inflammation-promoted cellular interactions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63155–63176.
- [72] FALANGA Y T, CHAIMOWITZ N S, CHARLES N, et al. Lyn but not Fyn kinase controls IgG-mediated systemic anaphylaxis [J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4360–4368.
- [73] MARTINO D J, PRESCOTT S L. Progress in understanding the epigenetic basis for immune development, immune function, and the rising incidence of allergic disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(1): 85–92.
- [74] REN Y, LI M, BAI S, et al. Identification of histone acetylation in a murine model of allergic asthma by proteomic analysis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(8): 929–939.
- [75] PORRAS A, KOZAR S, RUSSANOVA V, et al. Developmental and epigenetic regulation of the human TLR3 gene[J]. *Mol Immunol*, 2008, 46(1): 27–36.
- [76] ALLAN R S, ZUEVA E, CAMMAS F, et al. An epigenetic silencing pathway controlling T helper 2 cell lineage commitment [J]. *Nature*, 2012, 487(7406): 249–253.
- [77] KANG I H, SRIVASTAVA P, OZIAS-AKINS P, et al. Temporal and spatial expression of the major allergens in developing and germinating peanut seed [J]. *Plant Physiol*, 2007, 144(2): 836–845.
- [78] FU G, ZHONG Y, LI C, et al. Epigenetic regulation of peanut allergen gene Ara h 3 in developing embryos[J]. *Planta*, 2010, 231(5): 1049–1060.
- [79] ALASHKAR A B, MEULENBROEK L, VEENING-GRIFFIOEN D H, et al. Decreased histone acetylation levels at Th1 and regulatory loci after induction of food allergy[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3193.
- [80] HARB H, ALASHKAR A B, ACEVEDO N, et al. Epigenetic modifications in placenta are associated with the child's sensitization to allergens[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1–11.
- [81] KAZANTSEV A G, THOMPSON L M. Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10): 854–868.
- [82] SUURONEN T, HUUSKONEN J, PIHLAJA R, et al. Regulation of microglial inflammatory response by histone deacetylase inhibitors[J]. *J Neurochem*, 2003, 87(2): 407–416.
- [83] ROYCE S G, KARAGIANNIS T C. Histone deacetylases and their role in asthma[J]. *J Asthma*, 2012, 49(2): 121–128.
- [84] MOTTAMAL M, ZHENG S, HUANG T L, et al. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 3898–3941.
- [85] KRAJEWSKI D, KACZENSKI E, ROVATTI J, et al. Epigenetic regulation via altered histone acetylation results in suppression of mast cell function and mast cell-mediated food allergic responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2414.

## Research Progress of Epigenetics in Food Allergy

Yang Ruoting<sup>1,2</sup>, Yang Fan<sup>1,2</sup>, Bai Tianliang<sup>1,2</sup>, Li Xin<sup>1,2\*</sup>, Chen Hongbing<sup>1,3</sup>

*(<sup>1</sup>State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047*

*<sup>2</sup>School of Food Engineering, Nanchang University, Nanchang 330047*

*<sup>3</sup>Nanchang University Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047)*

**Abstract** Food allergy is a serious public nutrition and hygiene problem that affects the quality of life of allergic people. At present, the research on food allergy has gone deep into the genetic level. In recent years, it has been reported that epigenetics plays a role in food allergy. These reviews summarize the effect of common epigenetic modifications such as DNA methylation, miRNA regulation, and histone modification on food allergy, exploring the gene-level formation mechanism of food allergy.

**Keywords** food allergy; epigenetics; DNA methylation; miRNA regulation; histone modification