

류마티스관절염 예측 및 맞춤치료를 위한 유전학의 역할

The Role of Genetics in Predictive and Personalized Medicine of Rheumatoid Arthritis

이혜순

한양대학교 의과대학 내과학교실 구리병원 류마티스내과

Hye-Soon Lee, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Guri Hospital, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

책임저자 주소: 471-701, 경기도 구리시 경춘로 153

한양대학교 구리병원 내과

Tel: 031-560-2114, Fax: 031-553-7369

E-mail: lhsberon@hanyang.ac.kr

Abstract

Recent progress of genetics has dramatically improved pharmacogenetics for human diseases. Several pharmacogenetic assays such as *TPMT/azathioprine* and *CYP2C9/VKORC1/warfarin* have been introduced in clinical practice at the present time. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease that leads to irreversible joint damage and disability if it is not adequately treated. Although the introduction of anti-TNF therapy has improved the outcome of therapy in RA, a substantial proportion of patients (approximately 30-40%) fail to respond to the drugs. Recently, pharmacogenetic studies have widely been performed to search for genetic and mRNA expression biomarkers to predict the response of anti-TNF therapy in RA. Other potential serum biomarkers of response have also been explored including cytokines and autoantibodies. None has yet been validated for biomarkers that predict the response of biologic drugs in clinical rheumatology practice. However, future

medicine using pharmacogenetic applications in RA might make personalized therapy possible.

Key Words: Pharmacogenetics; Arthritis, Rheumatoid; Biological Markers; Prognosis; Individualized Medicine

서론

최근 10년간 굵직굵직한 유전체 프로젝트의 성공적인 수행(2001년 게놈 프로젝트, 2005년 International Hapmap project, 2010년 1000 genome project)으로 우리는 인간 유전체에 대하여 많은 새로운 정보를 얻게 되었다[1-3]. 이와 더불어 비약적인 유전체 기술과 생명정보학의 발전은 새로운 형태의 유전체 연구들을 만들어냈다. 최근 5년간 수 십 개의 질환에서 활발히 연구되어온 전장유전체 연관성 연구 (genomewide association study, GWAS)와 현재 전세계적인 유전학 연구의 흐름인 차세대 염기서열결정(next generation sequencing, NGS)을 이용한 유전체 연구 등이 그것이다.

이러한 유전체 관련 학문 및 기술의 발전을 토대로 유전학 연구는 질병을 일으키는 유전인자를 발굴하는 것뿐만 아니라 질병의 예후나 약물반응을 예측하는 연구에도 유용하게 적용되고 있다. 여기서는 전반적인 약물유전체 연구 현황을 살펴보고 류마티스 관절염의 예후 예측 유전체 연구 및 약물유전체 연구에 대하여 살펴보고자 한다.

본론

1. 전반적인 약물유전체 연구 현황

한 영국 자료에 따르면 다양한 약물의 심각한 부작용으로 입원하는 경우가 총 입원의 약 6.5%를 차지하며 이중 약 2%는 생명을 위협할 정도로 심각한 것이라고 한다[4]. 따라서 이

러한 심각한 약물부작용을 예측할 수 있는 연구는 임상적으로 매우 중요하고 필요하다. 약물유전체 연구는 개인의 유전 정보를 이용하여 개인별 약물반응을 분석하여 심각한 부작용을 예측하거나 약물반응 효과를 예측하여 효과적이고 부작용이 적은 적절한 약제를 선택하도록 하는 연구이다. 따라서 이러한 약물유전체 연구는 미래의 개인별 맞춤형 치료를 위하여 반드시 선행되어야 하는 연구이다. 이미 다양한 약제의 약물반응에 영향을 주는 유전자 변이가 많이 알려져 있다. 하지만 아직까지 약물유전학검사는 임상적으로 널리 사용되지 못하고 있으며 환자 치료에 적용하기까지는 더 많은 시간이 필요할 것으로 보인다.

1) 약물유전체 연구 방법

약물유전체 연구(Table 1)는 주로 약물 대사(약물대사 유전체)나 운반과 관련된 유전자(약물수송체 유전체), 또는 약물의 타겟이나 연관 경로(pathway)내의 후보유전자를 대상으로 하는 후보유전자 연구법이 주로 시행되고 있다. 최근에는 특정 유전자가 아니라 전장 유전체 또는 광범위한 유전자 조합을 대상으로 약물반응 관련 유전변이를 찾는 연구가 활발히 진행되고 있다[5].

2) 약물유전체 최신 연구동향

국내외적으로 약물유전체 연구가 활발히 진행되고 있다. 국내에서도 차세대 맞춤형 치료 유전체 사업단(The National Project for Personalized Genomic Medicine) 내의 약물유전체 센터에서 관련 연구를 활발히 진행하고 있으며 질환별 유전체 연구자들도 특정 약제에 대한 약물유전체 연구 진행을 모색하고 있다.

Table 1. Methods and Examples of Pharmacogenetic Study

Methods	Examples
Drug metabolizing enzyme study	Debrisoquine adverse effect - cytochrome P450 (<i>CYP2D6</i>)
Drug transporters study	Phenytoin drug response - <i>ABCB1</i>
Drug target and related pathway	β agonist (for asthma) and β blocker (for heart failure) drug response - β 2 adrenergic receptor (<i>ADRB2</i>)
Genome-wide association study	Flucloxacillin adverse effect (hepatitis) - <i>HLA-B*5701</i>

미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)은 Pharmacogenomics Research Network (<http://www.pgrn.org>)와 Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>)라는 것을 만들어 다양한 기관이 참여한 임상약물유전학 적용 컨소시엄(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)을 운영하고 있다. 이를 통하여 개별 유전자/약물 조합에 대한 근거 중심의 치료지침을 지속적으로 생성해나가고 있다. 이러한 과정을 통하여 CPIC에서 지침(guideline) 작업이 완료되어 발표된 것으로는 현재 *TPMT*-thiopurines, *CYP2C19*-clopidogrel, *CYP2C9/VKORC1*-warfarin, *CYP2D6*-codeine, *HLA-B*-abacavir 등이 있다. 향후에도 *CYP2D6*-항우울제, *UGT1A1*-irinotecan 등이 시작될 예정이라고 한다. 위에서 언급한 CPIC에서 지침을 제시한 몇 가지 후보약제 및 유전자를 소개하고자 한다.

(1) *CYP2C9/VKORC1*-Warfarin

Warfarin은 많이 사용되는 항응고제이지만 용량 조절이 매우 까다롭기 때문에 심각한 출혈 부작용이 발생하거나 또는 반대로 효과 부족으로 인한 혈전증을 초래한다. 따라서 이를 예방하기 위하여 철저하게 모니터링을 해야 하는 약제이다. 최근 비타민 K epoxide reductase (*VKORC*)와 관련된 유전변이가 warfarin의 용량결정에 연관된 것으로 밝혀지면서 FDA에서는 투여 전에 유전자 검사 시행을 권유하였다. 또한 *CYP2C9*과 *VKORC* 유전자 변이 정보를 이용하여 warfarin의 적정 약제용량을 결정하는 치료지침이 CPIC에서 발표되었으며 이는 약품정보(Product label)에 명시되어있다(Table 2) [6]. 이를 이용하면 warfarin 부작용으로 입원하게 되는 경우를 약 30% 정도 줄일 수 있는 것으로 보고되었다.

(2) *TPMT*-thiopurines

항암제 및 면역억제제로 사용되는 Thiopurine계열의 약제(6-mercaptopurine, azathioprine, 6-thioguanine)는 체내에서 Thiopurine S-Methyltransferase (*TPMT*)라는 효소에 의하여 대사된다. 이 때 *TPMT* 활성도에 영향을 미치는 유전변이를 가지고 있는 경우 약물대사에 영향을 주어 심각한 골수 억제와 같은 부작용이 나타날 수 있으며 이는 생명을 위협할 수도 있다. 따라서 *TPMT* 효소 활성을 낮추는 유전변이를 가지고 있는지 약제 사용 전에 검사하여 초기용량을 정하고 모니터링을 해야 할 필요성이 있다[7].

(3) *HLA-B-Abacavir*

사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus) 감염에 사용되는 abacavir의 심각한 과민증(Hypersensitivity)과 *HLA-B*5701*의 연관성이 알려지면서 FDA에서는 약제 사용 전 *HLA-B*5701*을 검사하도록 권고하고 있으며 전향적 임상시험에서도 이러한 약물유전학 검사의 유용성이 증명되었다[8].

(4) Flucloxacillin

황색포도알균의 치료제로 사용되고 있는 flucloxacillin이라는 항생제는 10만명의 8.5명꼴로 감염이 발생하는 것으로 알려져 있다. 최근 발표된 GWAS 결과에서 *HLA-B*5701*과 간독성과의 연관성이 알려지게 되어 추후 진단 검사법이 개발되면 임상적으로 유용하게 사용될 수 있을 것이다[9].

(5) 종양

이미 종양학에서는 항암제 치료반응과 유전자 변이와의 연관성이 알려진 예가 많이 있다. 가장 유명한 것은 유방암 조직에서의 *HER2* 과발현과 Herceptin약제 반응 연관성이 될 것이다[10]. 또한 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer) 조직에서 *epidermal growth factor receptor (EGFR)*의 돌연변이가 있는 환자가 EGFR 길항제인 gefitinib에 대한 반응이 좋은 것으로 알려졌다. 이러한 암조직 내에서의 돌연변이뿐만 아니라 종자계(germline) 유전자변이도 항암 효과와 연관성이 있는 것으로 알려지고 있으며 그 대표적인 예로는 대장암 치료제로 사용되는 irinotecan의 심각한 부작용과 *UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1)* 유전자 변이와의 연관성이다[11].

2. 류마티스관절염의 현황과 약물유전체 연구 동향

1) 류마티스관절염 개요

류마티스관절염은 관절의 염증과 통증을 보이는 대표적인

전신성 만성 자가면역질환이다. 관절내 활막 조직의 염증을 시작으로 주변의 연골, 뼈 등의 모든 관절 구조를 손상시켜 변형과 장애를 유발한다(Fig. 1). 관절 이외 타 장기도 침범하여 류마티스결절, 심막염, 폐섬유화, 신경염 등 관절 외 증상을 초래할 수 있다.

류마티스관절염의 진단은 임상적인 증상과 류마티스인자(rheumatoid factor) 또는 항 CCP항체(Anti-CCP antibody)와 같은 자가항체, 염증 마커인 ESR/CRP 등을 종합하여 판단하게 된다[12].

2) 류마티스관절염의 유전적 소인

관절염 증상이 발생하기 수년 전부터 류마티스인자나 항 CCP인자와 같은 자가항체가 생성되는 '무증상 자가항체 양성군'을 거쳐서 류마티스관절염이 발생하는 것으로 밝혀지고 있다. 각 단계마다 유전적-환경적 인자가 작용하며 유전적인 요인이 대략 60% 정도 기여하는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).

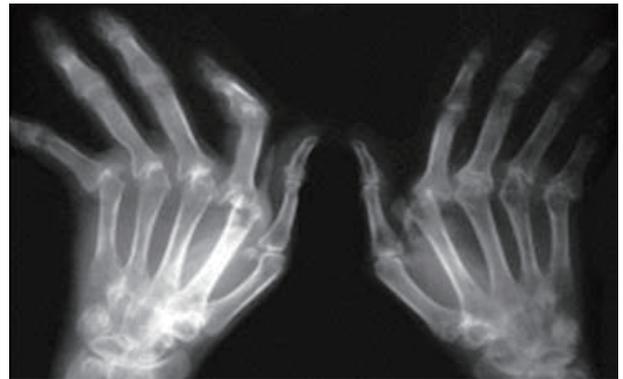


Fig. 1. Simple x-rays of hands of patients with rheumatoid arthritis shows the ulnar deviation of both hands, joint space narrowing of wrist and metacarpophalangeal joints, and periarticular osteopenia.

Table 2. Recommended Daily Warfarin doses (mg/day) to Achieve a Therapeutic INR Based on *CYP2C9* and *VKORC1* Genotype using the Warfarin Product Insert Approved by the United States Food and Drug Administration. Reproduced from Updated Warfarin (Coumadin[®]) Product label [6]

<i>VKORC1</i> Genotype (-1639G>A, rs9923231)	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Ref. 6 with permission from Nature Publishing Group

3) 류마티스관절염 진단과 치료의 문제점 및 미래의학의 전망

류마티스관절염은 적절한 치료를 받지 않으면 진단 후 2-3년 이내에 환자의 30%에서 영구적인 관절장애가 발생하므로 조기진단과 조기치료가 현대 의학에서 최선의 목표이다. 따라서 진단 되자마자 methotrexate를 비롯한 다양한 약제들을 경험적으로 선택하여 치료하며 약 3개월 정도의 경과관찰 후 반응이 없으면 타 약제로 바꾸거나 추가하게 된다(Try and error). 그러나 류마티스관절염은 질병의 경과가 매우 다양하여 약 30% 정도의 환자들은 현재의 경험적인 치료에 조절되지 않아 조기치료를 하더라도 관절 변형이 발생하는 것으로 알려져 있으나 현재 이들을 선별할 수 있는 지표는 없다(Table 3).

최근에는 병태생리에 기반한 새로운 생물학적 제제가 효과적으로 임상에서 널리 사용되기 시작하였다. 그러나 이러한 치료제들 역시 30% 내외의 환자에서 효과가 없으며, 면역계에 대한 광범위한 영향으로 인한 부작용, 고가의 약제라는 점이 문제가 되고 있다.

따라서 질병 예후 예측과 다양한 약제 및 생물학적 제제들

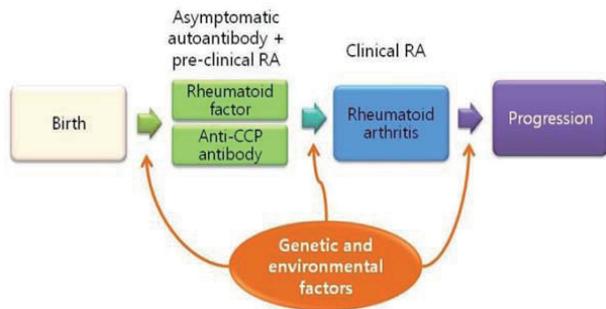


Fig. 2. Genetic and environmental factors influence on both stages of rheumatoid arthritis (RA) development, asymptomatic autoantibody positive preclinical RA and clinical RA.

Table 3. Comparison of Current and Future Medicine in Rheumatoid Arthritis

	Current medicine	Future medicine
Objective	- Early diagnosis and early therapy	- Predictive and personalized medicine
Choice of drugs	- Empirical therapy (Try and error) - Difficult to predict prognosis and drug response	- Individualized therapy - Biomarkers for predicting prognosis - Biomarkers for predicting drug response

의 반응과 부작용 예측을 통한 류마티스관절염 맞춤치료가 미래의학에서 이루어져야 할 목표가 될 것이다.

4) 류마티스관절염 예후 예측을 통한 약제 선택 필요성

류마티스관절염은 위에서 언급한 것처럼 예후 및 약제반응이 환자마다 다르다. 따라서 환자의 개인별 맞춤치료를 위해서는 우선 개인별 예후를 예측하고 이를 바탕으로 적절한 약제군을 선택하는 것이 중요하다. 현재 류마티스관절염 진단 후 초치료제로 권고되고 있는 것은 methotrexate 단독요법이다. 그러나 3-6개월이 지나서도 효과가 없을 경우 새로운 약제를 추가해야 한다.

이러한 try and error의 현재 치료관행에서 좀 더 나아가 나쁜 예후를 보일 것으로 예상되는 환자의 경우에 처음부터 병합요법으로 치료한다면 3-6개월 동안 지속되는 관절통증과 관절 변형을 예방할 수 있을 것이다. 아직까지 임상에서 이러한 방침을 적용하지는 않지만 최근 여러 가지 임상지표를 이용하여 예후 예측과 치료제 선택의 기준으로 삼고자 하는 연구들이 지속되고 있다.

대표적인 것이 류마티스관절염 matrix risk model로서 자가 항체(류마티스인자와 항CCP인자), C-reactive protein, 관절미란(erosion score)의 조합을 이용하여 류마티스관절염 예후를 예측하는 것이다[13]. 실제로 최근 발표된 유럽 류마티스학회의 류마티스관절염 치료권고안에는 이러한 예후 예측 인자를 적용하여 치료제를 선택하도록 하고 있다. 즉 Methotrexate 초치료에 실패한 환자의 경우 나쁜 예후 인자 조합을 가지고 있는 환자는 생물학적 제제를 투여하고 그렇지 않은 환자의 경우 타 약제(sulfasalazine, leflunomide 등)를 추가하도록 권고하고 있다[14].

그러나 아직까지 소수의 임상정보만을 이용하고 있으며 이러한 예후 예측 모델에 genomics, transcriptomics 등의 유용한 유전체 정보가 반영된다면 더 정확한 예측이 가능할 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

5) 류마티스관절염의 생물학적 치료제에 대한 약물반응 예측 연구

류마티스관절염 맞춤치료의 가장 큰 화두는 생물학적 제제에 대한 치료반응 예측과 이를 이용한 약제 선택이다. 현재

FDA 공인 류마티스관절염 생물학적 제제는 총 8개이며 이러한 약제의 개발로 류마티스관절염의 치료는 비약적으로 발전하였다. 초기에 개발된 항 TNF 억제제 뿐만 아니라 다양한 기전에 작용하는 다양한 생물학적 제제가 개발되어 현재 임상에서 사용할 수 있게 되었으며 매년 새로운 약제가 개발되고 있다. 이러한 치료제의 다양성은 더욱더 개인별 맞춤형 치료제 선택의 기준을 필요로 한다. 또한 이러한 약제들은 매우 고가이며 모든 환자가 고가의 치료제에 반응하는 것은 아니며 심각한 감염 등의 부작용이 있을 수 있어 더욱더 약물 반응과 약물부작용을 예측할 수 있는 생물표지자 연구가 필요하다.

따라서 현시점에서 가장 필요한 것은 지속적인 새로운 약제의 개발도 필요하지만 기존 약제를 효율적이고 경제적으로 선택할 수 있게 하는 약물반응 예측기술의 개발이다. 이러한 필요성에 대한 인식이 연구자뿐만 아니라 실제로 다양한 기전의 약제를 개발하는 제약사들에게도 공감되고 있다고 한다. 여기서는 류마티스관절염 치료 약제 중에서 항TNF 억제제 (etanercept, infliximab, adalimumab)의 약물반응을 예측하기 위한 임상연구, 약물유전체 연구 등에 대하여 살펴보고자 한다.

(1) 항 TNF 약제 치료반응 예측 임상적 지표

지난 10여 년간 항TNF 제제는 류마티스관절염의 효과적인 치료법으로 자리매김하였을 뿐만 아니라 특정물질을 타겟으로 개발된 생물학적제제의 가장 성공적인 개발 사례 중 하나가 되었다. 이와 더불어 항 TNF 제제로 치료한 류마티스관절

염 환자 코호트가 전세계적으로 많이 구축되었다. 그동안 축적된 임상적 경험 및 이들 코호트 데이터를 분석하여 항TNF 제제의 치료반응을 예측할 수 있는 임상적 지표에 대한 후향적-전향적 연구들이 지속적으로 발표되고 있다(Table 4) [15]. 지금까지 비교적 일치되게 보고되고 있는 것은 항TNF 제제 단독보다는 methotrexate를 포함한 항류마티스제제를 병합할 경우 더 효과가 좋은 것으로 알려져 있으며 그 외에도 치료 당시의 관절장애 여부 또는 삶의 질이 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 최근에는 흡연이나 비만 여부가 치료 반응에 영향을 미칠 수 있다는 흥미로운 결과들도 발표되었다.

(2) 항 TNF 약제 치료반응 예측 혈청 생물표지자

환자의 혈청 검사를 이용하여 약물반응 예측과 약제 선택 또는 용량을 결정하기 위한 생물표지자를 발굴하려는 연구도 지속적으로 이루어지고 있다(Table 5). 전통적으로 많이 사용하고 있는 것은 류마티스인자나 항CCP항체와 같은 자가항체 양성 여부인데, 약간 논란이 있기는 하지만 주로 자가항체가 양성인 환자에서 약제반응이 좋지 않은 것으로 알려지고 있다[16].

또한 Infliximab이나 adalimumab을 사용하여 처음에는 효과가 있다가 수개월 후부터 약제반응이 사라지는 경우 (secondary drug failure)가 임상에서 종종 있는데 이 경우 약제에 대한 항체(anti-drug antibody)가 생겨서 약효가 사라지는 것으로 알려져 있다. 이렇게 약제에 대한 항체가 있는 경우에 etanercept와 같은 다른 항TNF제제로 전환할 경우 효과가

Table 4. Clinical Markers to Predict the Response of anti-TNF Therapy

Predictive of good response	Predictive of poor response
Concurrent use of DMARDs	High levels of disability
Low baseline DAS28 (for EULAR remission)/high baseline DAS28 (for ACR response)	Smoking
High body mass index (BMI)	
Low baseline HAQ score	

DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; DAS28, Disease Activity Score 28; EULAR, The European League Against Rheumatism; ACR, American College of Rheumatology; HAQ, Health assessment questionnaire
 Ref. 15 with permission from BMJ Publishing Group

Table 5. Serologic Biomarkers for Anti-TNF Therapy

Markers	Results
Rheumatoid factor & anti-CCP antibody	Poor response
Antibodies against biologics	Secondary drug failure Switching to another drug - good response
TNF-alpha levels	Related to clinical response to infliximab Low, intermediate, and high TNF levels
Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP)	Low COMP: rapid and high ACR70 (Adalimumab)

COMP, Serum cartilage oligomeric matrix protein; ACR, American College of Rheumatology; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha

좋은 것으로 보고되고 있다[17].

그 밖에도 TNF-alpha의 혈청 내 농도에 따라 환자를 low, intermediate, high TNF level군으로 나눌 수 있는데 이때 high TNF군의 경우에는 infliximab의 용량을 10 mg/kg (대개는 3-5 mg/kg를 사용함)로 사용해야만 효과가 있는 것으로 보고되었으며 이는 적절한 용량이 개인마다 다를 수 있음을 시사하는 연구이다[18].

그 이외에도 Anti-TNF activity, serum cartilage oligomeric matrix protein 등이 약물 반응과 관련성이 있음이 보고 되었으며 향후 이들의 임상적 유용성에 대한 연구가 필요하다.

(3) 항 TNF 약제 치료반응 예측 약물유전체 연구-유전자 생물표지자

항TNF 제제에 대한 약물반응을 예측하기 위하여 위에서 언급한 임상적 지표만으로는 불충분하기 때문에 다른 질환에

서처럼 약물유전체 연구를 통한 약물반응 유전자 생물표지자를 발굴하려는 노력이 최근 활발히 진행되었다. 그러나 연구자마다 사용한 방법의 차이 또는 환자군의 수가 비교적 적은 연구들이 많아서인지 재현이 되지 않는 경우가 대부분이었다. Table 6은 300명 이상의 비교적 많은 환자를 대상으로 한 연구들 중에서 재현성이 높은 유전자들을 정리한 것이다. HLA-DRB1의 shared epitope, TNF유전자 유전변이, TLR과 NFkB signaling관련 유전자, MAP kinase, PTPRC 등이 유력한 항 TNF 제제 약물반응 관련 후보유전자로 알려졌다[19].

또한 GWAS연구도 발표되었으며 이를 통하여 총 7개의 유전자(*RXRG*, *PDZD2*, *EYA4*, *ATF71P*, *TEC*, *IDH3GL*, *BCI118985*)가 항TNF 제제 약제 반응과 관련 있는 것으로 알려졌다[20]. 그러나 독립적인 다른 코호트나 한국인과 같은 타 인종에서도 재현 되는지에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

Table 6. Pharmacogenetic study for anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis (candidate gene approach) (*E-Etanercept, I-Infliximab, A-Adalimumab) [19]

Significant association	Drug*	N (300=<)	Response criteria	Genes investigated	Conclusion	Year
<i>Shared epitope (HLA-DRB1)</i>	E	457	ACR50	<i>DRB1, TNF, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, FCRR3A, FCGR3B</i>	Shared epitope (*0404 & 0101): increase response	2004
<i>TNF</i>	E	455	DAS28	<i>TNF</i>	TNF-308 AA: poor response	2008
<i>TNF</i>	I	450	DAS28	<i>TNF</i>	TNF-238 GA: poor response	2008
<i>TNF</i>	A	388	ACR50	<i>HLA-DRB1, TNF</i>	TNF haplotype (-238G/-308G/-857C): lower response	2008
	E, I, A	642	DAS28	<i>SE, PTPN22</i>	No association	2009
<i>TLR and NFkB signaling</i>	E, I, A	909	DAS28 EULAR	<i>CHUK, IKKBK, IRAK-3, MyD88, nfkB1B, PTGS2, TLR2, TLR10/1/6</i>	Association with Anti-TNF response	2010
<i>MAP3K1, MAP3K14</i>	E, I, A	1070	DAS28	<i>TNFRSF1B, DUSP1, HRB, IKBKAP, MAP3K1, MAP3K14, TANK</i>	MAP3K1 & MAP3K14: Association with Anti-TNF response	2009
<i>TNF</i>	E, I, A	692	DAS28 ACR20	<i>TNF alpha</i>	TNF-308 (A): poor response	2009
<i>AFF3, CD226</i>	E, I, A	1,012	DAS28	<i>AFF3, CD226, CD226 (rs763361, C): poor response</i>	AFF3(rs10865035, G): good response	2010
<i>PTPRC (CD45)</i>	E, I, A	1,283	EULAR response DAS28	<i>PTPRC (CD45)</i>	Major (G) allele: improved response	2010
<i>PTPRC (CD45)</i>	E, I, A	1,115	EULAR response DAS28	<i>PTPRC (CD45)</i>	Validation; Major (G) allele: improved response	2011
<i>MAPKAPK2, MAPK14, RPS6KA4, RPS6KA5, MAP2K6</i>	E, I, A	1,102	DAS28 EULAR response	<i>MAPKAPK2, MAPK14, RPS6KA4, RPS6KA5, MAP2K6</i>	All studied SNPs: association with response	2011

TNF, Tumor necrosis factor; ACR, American College of Rheumatology; DAS28, Disease Activity Score 28; EULAR, The European League Against Rheumatism

Ref. 19 with permission from Future Medicine

(4) 항 TNF 억제 치료반응 예측 전사체 연구를 통한 생물표지자 발굴

전사체 연구 즉 mRNA 발현 여부와 억제반응 연관성에 대한 연구도 많이 발표되었다. 류마티스관절염은 주로 활막의 염증을 일으키는 질환이지만 다른 중양과는 달리 진단을 위하여 활막조직을 채취하지는 않으므로 활막조직을 이용한 생물표지자 발굴 연구는 실제로 수행하기도 쉽지 않으며 설사 생물표지자가 발굴되더라도 추후 임상적 유용성이 많이 떨어진 다. 따라서 말초혈액을 이용한 전사체 연구가 상대적으로 용이하고 유용하기 때문에 주로 연구되고 있다. 하지만 이 방법도 전혈, CD4 T cell, B cell, monocyte 중에서 어떤 세포를 이용한 연구인지에 따라 연구결과가 상이하게 나오고 있는 실정이다. 그럼에도 불구하고 전사체를 이용한 항 TNF 억제제의 약물반응을 예측할 수 있는 생물표지자 발굴 연구는 지속적으로 이루어지고 있다.

최근에 발표된 연구 중에서 Microarray gene expression analysis (Whole-genome gene expression analysis using the Illumina Human-6 v1 Beadchip array system)을 이용하여 총 8개의 유전자 발현여부를 이용하여 Infliximab 억제 반응을 효율적으로 예측(85.7% prediction accuracy (75-100%, 95% CI)할 수 있다고 보고되었다[21].

또 다른 연구에서는 Adalimumab으로 치료받는 환자의 치료 전 monocyte의 CD11c 발현과 ACR response criteria의 연관성을 보고하고 있어 향후 이들이 약물예측 생물표지자로서 유용하게 사용될 수 있는지 등의 연구가 필요할 것으로 보인다[22].

(5) 기타

위에서 언급한 다양한 억제반응 생물표지자들은 아직까지 재현성이 높고 예측율이 높은 것들은 없는 실정이다. 하지만 개별적인 마커들이 비록 예측율이 없거나 낮더라도 이들을 종합적으로 이용한다면 훨씬 높은 예측율을 보이는 것으로 보고 되고 있어[23] 향후 이에 대한 연구도 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

6) 문제점 및 향후 발전 방향

전세계적으로 구축되어 있는 많은 류마티스관절염 코호트와 최근 비약적으로 발전된 유전체 기술을 접목하여 항 TNF 억제제에 대한 약물반응 예측 생물표지자 발굴을 위한 약물유

전체 연구(유전체 및 전사체 연구)가 활발히 진행되고 있다. 그러나 약물유전체 연구 수행의 가장 큰 문제점은 대상환자군의 숫자(sample size)를 늘려야 한다는 것이다. 비교적 아주 높지 않은 위험률을 가지고 있는 다수의 유전자를 찾기 위해서는 수 백 명에서 1,000명 이상의 대상군을 모집하는 것이 통계적 검정력을 높이기 위하여 필요하기 때문이다. 또한 학문적으로 연관성이 밝혀졌다고 하더라도 실제로 임상에서 유용하게 사용하기 위해서는 적절한 가격의 유전자 검사법이 개발되어야 하고 비용-효과적이어야 할 것이다.

최근 전세계적으로 연구자들이 이러한 문제점을 극복하고 보다 좋은 연구를 하기 위하여 공동연구를 활발히 진행하고 있으며 그 예로 두 가지 프로젝트를 소개하고자 한다.

(1) Treatment Efficacy and Toxicity in Rheumatoid Arthritis Database and Repository (TETRAD)

미국 총 9개 기관이 참여하는 공동연구로 NIH 지원을 받은 전향적 관찰연구이다(NCT01070121). 연구목표는 향후 류마티스관절염 맞춤치료를 위한 다기관 infrastructure 구축 및 다양한 생체자원(biospecimen)을 수집하는 것이다. 궁극적으로는 현재의 'hit or miss'의 개념에서 맞춤의학으로 발전하기 위한 것이다. 즉 초기에 적절한 약제를 선택하고 부작용을 예측 및 안정성 확보를 통하여 류마티스관절염 치료에 대한 의료비 감소를 목표로 하고 있다. 류마티스관절염 환자로 methotrexate 또는 생물학적 제제를 사용하는 환자(etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept, golimumab, certolizumab, tocilizumab)를 모집하고 그들의 다양한 생체자원(DNA, plasma, serum, RNA, cryopreserved blood cells)을 수집하는 연구이다.

(2) Biomarkers of Anti-TNF- α Therapy Efficacy in Rheumatoid Arthritis to Define Unresponsive Patients (BATTER-UP)

역시 미국 NIH에서 연구를 지원하고 있는 후향적 관찰 코호트(retrospective observational cohort) 연구이다(NCT01211678). 기존약제에 반응하지 않아 항 TNF 억제제를 사용하는 환자 또는 항 TNF에 반응하지 않아 다른 항 TNF 억제제로 switching하는 환자 1,000명을 모집하여 미리 선정된 후보유전자(8-gene biomarker)의 항 TNF 억제제 치료반응 예측 여부를 연구하는 것이다.

위와 같은 NIH 지원 연구뿐만 아니라 제약회사 주도의 연구도 진행되고 있다. 이전에 마켓 규모가 적어질 것을 우려하

여 약제 반응 생물표지자 개발 및 맞춤형치료에 대한 연구에 소극적이었던 제약회사들도 최근 다양한 기전의 생물학적 제제들이 개발되면서 적절한 치료제 선택을 위한 생물표지자 개발 연구에 관심이 증대되고 있다. 즉 항 TNF 제제에 반응이 없을 것으로 예상되는 환자들은 초치료로 다른 기전의 약제들, 예를 들면 B cell depletion (Rituximab) 또는 CTLA-4 Ig인 Abatacept들을 초치료로 사용할 수 있는지 여부에도 관심이 증대되고 있다. 따라서 아직 임상에서 현재로서는 유용하지 않은 상태이지만 향후에는 약물반응과 부작용을 예측하기 위한 유전자 검사법이 상용화되는 미래가 올 것이라고 예상하고 있다.

결론

지금까지 전반적인 유전학의 발전 및 약물유전체 연구현황을 살펴보고 구체적으로 류마티스관절염이라는 질환의 예후 예측 및 약물유전체 연구 현황을 기술하였다. 아직까지 *TPMT/azathioprine*, *CYP2C9/VKORC1-Warfarin*의 사례와 같이 학문적으로 그 연관성이 뒷받침 된 경우에도 임상적으로 유용하게 사용되는 데까지는 시간이 걸릴 것으로 생각된다. 류마티스관절염의 경우에는 아직 유용한 약물반응 및 부작용 예측 생물표지자가 발굴되지 않은 상태이다. 하지만 현재와 같은 전세계적인 연구의 흐름에 비추어 보았을 때 향후 수년 안에 가시적인 약물반응 예측 생물표지자가 발굴되고 이를 이용한 치료제 선택 알고리즘이 만들어질 것으로 생각된다. 이는 미래의 류마티스관절염 개인별 예측 및 맞춤형치료의 실현을 위하여 반드시 선행되어야 할 과제이다.

References

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-320.
3. 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
5. Wright C, Burton H, Hall A, Moorhith S, Pokorska-Bocci A, Sanderson S, et al. Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK. Cambridge: Foundation for Genomics and Population Health(PHG); 2011. ISBN 978-1-907198-08-3.
6. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625-9.
7. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurinemethyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387-91.
8. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *HLA-B* Genotype and Abacavir Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:734-8.
9. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. *HLA-B*[ast]5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-9.
10. Callahan R, Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:37-43.
11. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. *N Engl J Med* 2011;364:1144-53.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
13. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra

- JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333-7.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
 15. Emery P, Dörner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2063-70.
 16. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:69-74.
 17. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
 18. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1208-15.
 19. Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics* 2011;12:1571-85.
 20. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum* 2011;63:645-53.
 21. Julià A, Erra A, Palacio C, Tomas C, Sans X, Barceló P, et al. An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2009;4:e7556.
 22. Stuhlmüller B, Häupl T, Hernandez MM, Grützkau A, Kuban RJ, Tandon N, et al. CD11c as a transcriptional biomarker to predict response to anti-TNF monotherapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:311-21.
 23. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, Li W, Monach PA, Tibshirani RJ, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R76.