

개인 맞춤형 치료를 위한 약물유전체 연구동향

이혜미

충남대학교

E-mail: hyemi0728@cnu.ac.kr

요약문

동일 질환에 대해 동일 약물을 투여 시 개인에 따라 큰 약물 반응을 나타낸다. 특히 개인이 가진 특정 유전형에 의해 환자에게 치명적인 부작용을 초래할 수도 있다. 이와 같이 동일한 약물의 치료에 따른 효능 및 부작용 발생은 오래 전부터 문제시 되어왔다. 2001년 인간 게놈프로젝트의 성공적인 연구 수행을 시작으로 그간 인간 유전체에 대한 새로운 정보를 얻을 수 있었다. 유전체 연구는 질병 유발 유전인자 발굴뿐만 아니라 질병의 예후 및 약물반응 예측인자로의 적용 가능성을 평가하고 있다. 국내 약물 부작용 환자는 한해 40만명이 넘고 있으며 2010년 이후 연평균 4.3%의 환자가 증가하고 있는 추세이다. 이는 개인의 문제를 넘어 사회·경제적 비용이 매해 증가하고 있다는 큰 문제를 시사하는 것이다. 국가적 차원에서의 약물 부작용 모니터링 구축 및 관련 서비스를 제공할 예정이다. 또한 약물의 종류 및 용량의 선택적 투여에 대한 기초 연구와 더불어 임상 추적 연구를 통해 약물유전체 맞춤치료에 대한 평가가 필요하다. 본고에서는 약물 유전체의 기본 개념, 연구방법 및 다양한 질환을 대상으로 연구동향에 대한 정보를 제공하고자 한다.

Key Words: 약물유전체, 개인 맞춤형 치료, 유전적 다형성, 약력학적 다형성, 약물유전체 시장, 연구동향

목 차

1. 서론
2. 약물유전체
 - 2.1 약물유전체의 기본 개념
 - 2.2 약물유전체의 연구 방법
 - 2.3 약물유전체 연구에 영향을 주는 다양한 요인

- 2.3.1 약동학적 다형성: 대사효소 측면
 - 2.3.1.1 Phase I 대사효소
 - 2.3.1.2 Phase II 대사효소
- 2.3.2 약동학적 다형성: 약물수송체 측면
- 2.3.3 약력학적 다형성
- 3. 다양한 질환에서의 국내·외 약물유전체 연구 동향
 - 3.1 약물유전체 국내·외 시장 동향
 - 3.2 약물유전체 관련 연구 개발 현황
 - 3.3 유전적/약력학적 다형성에 따른 질환에서의 약물유전체 연구
- 4. 결론
- 5. 참고문헌

1. 서론

약물의 작용은 약동학 및 약력학적 특성에 의해 결정된다. 따라서 이러한 약물 작용 특성에 의해 환자간의 치료 효과 차이와 심각한 경우 약물 이상반응을 일으키기도 한다. 약물반응의 개인차는 심각한 경우 사망에 이르며 미국의사협회에 따르면 미국인 환자 중 평균 10만명이 약물 부작용으로 사망한다고 보고하였다[1]. 또한 전세계적인 문제로 대두되고 있는 항생제 사용에 따른 약물부작용의 경우 우리나라는 OECD 가입국 중 평균 34%를 차지하고 있다. 따라서 개인의 유전적·환경적 요인을 고려한 약물치료 기술개발이 시급한 실정이다. 2000년대 중반 이미 선진국에서는 맞춤 의학의 실용화를 위해 구체화된 기술개발을 위한 연구를 집중 지원하고 있다. 약물유전체학의 발전은 환자에게 안전하고 효과적인 맞춤치료 제시로 환자의 불신 완화 및 약물치료에 대한 사회적 신뢰 증진에 기여할 것이다. 따라서 본고에서는 약물유전체 연구 필요성, 방법, 연구의 영향을 주는 요인에 대한 이해를 돕고 최근 다양한 질환에서의 국내·외 연구 동향에 대해 기술하였다.

2. 약물유전체

개인의 특이적 형질이 고려되지 않은 치료의 부작용을 개선하고자 전세계적으로 유전적 및 환경적 요인을 고려한 맞춤형 의학치료로의 필요성이 대두되어 활발히 연구를 진행하고 있다. 특히 맞춤형 약물 치료 분야에서는 개인의 유전적 요인과 환경조건에서의 생물학적 형질을 탐색하고 이에 대해 연구하고 있다. 2000년대 초반 게놈 프로젝트의 성공을 시작으로 유전체학과 대사체학에 대한 연구가 수행되었으며 개인별 유전자에 따른 질병 및 약물 대사 차이를 밝히는데 집중하고 있다. 특히 약물유전체학에서 약물이상 반응은 유전적 요인이 50% 가량 차지하며 환경적 요인을 고려해야만 유익한 약물 치료방법으로 가능성이 높다. 또한 약물유전체학의 연구 결과를 기반으로 개인의 형질 규명에 따른 맞춤형 진단기술개발은 기존 진단법의 패러다임 전환을 위해 다학제적인 융합 기술 개발이 필요하다.

2.1 약물유전체의 기본 개념

임상의학 관점에서의 약물유전체학 이용은 유전적 요인을 고려하여 개인의 치료의 적절한 약물을 적절한 용량 투여하는 '맞춤약물 치료'라 할 수 있다. 더욱 구체적으로는 유전적 원인에 의한 약동학 및 약력학 특성의 개인차 분석, 약물에 반응 여부 확인, 유전적·환경적 요인 검사를 통한 약물의 유효성 및 독성을 예측함으로써 치료에 효과적이고 부작용이 낮은 약물의 용량과 용법을 미리 결정하는데 목적을 둔다.

개인의 약물반응 차이 요인으로서 유전적 요인과 후천적 요인이 있다. 약물반응의 개인차에 매우 중요한 원인으로 알려진 유전적 요인은 개인의 약물반응의 영향력을 연구하는 분야인 '약물유전학'이라 하며 약동학 및 약력학적 약물반응을 결정하는 유전형은 전체 유전자 수준에 분석하고 연구하는 분야를 '약물유전체학'이라 한다. 최근에는 약물유전체학은 약물유전학과 유사한 의미로서 다양한 오믹스 방법론을 이용하여 연구하고 있다. 또한 후천적 요인은 환자의 연령, 성별, 신장 및 간기능 장애, 약물의 상호작용 등이 대표적이며 이는 약물의 약동학 및 약력학에 직접 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 약물 치료 적용 시 고려되고 있다.

표 1. 약물유전체학의 기본 개념[2]

Genetic variability in drug metabolism	Over exposure	Efficacy Dose related adverse event
	Appropriate exposure	Efficacy No adverse event
	Under exposure	No efficacy No adverse event
Genetic variability in drug target	Responder	Response No adverse event
		Response Target related or off-target adverse event
	Non-responders	No response No adverse event
		No response Target related or off-target adverse event

2.2 약물유전체의 연구 방법

약물유전체학 연구 방법은 유전형 검사방법인 high-throughput DNA microarray법, SNP (single nucleotide polymorphism) 분석법, CNV (copy number variation) 분석법, 이들 유전자 정보의 분석법, 유전형 기능의 세포수준 또는 동물에서 평가하는 표현형 확인법, 인체를 대상으로 한 임상연구(약동학 및 약력학연구), 유전적 변이에 따른 약물의 임상효과 및 부작용의 차이를 평가하는 전향적인 임상연구, 유전체 이용 역학연구 등이 있다.

대표적인 약물유전적 요인을 집중한 연구는 크게 3단계로 이루어진다. 첫 번째 단계는 약물반응의 차이를 유발하는 유전자 변이를 탐색하고 두 번째 단계는 탐색하여 발견된 유전자

변이가 인체에서 약물반응에 어떠한 영향을 미치는가를 평가하고자 상관성 연구를 진행한다. 마지막 단계는 high throughput screening 법으로 임상적으로 중요한 유전자 변이에 대한 진단법의 개발이다. 최종적으로 이와 같은 연구는 유효성 결핍 또는 이상반응 발생에 대한 분자 또는 기전 조사를 통해 특정 하위집단에 대한 효능을 평가하는 임상 시험을 설계할 수 있다. 또한 최근에는 약동학적 약물반응의 다양성을 유발하는 대표적인 단계인 약물대사 효소 및 약물수송체에서의 유전적 다양성에 대한 연구가 이루어지고 있다. 해당 결과는 일부 수용체 및 이온 통로 등의 약물작용부위에서 유전적 변이에 대한 연구결과의 일부가 개인별 맞춤 약물요법에 접목되고 있다.

2.3 약물유전체 연구에 영향을 주는 다양한 요인

약물유전체학 연구의 핵심 원인은 약물반응에 대한 개인의 차이이며 이는 유전적 변이를 유전체 수준에서 연구하는데 있다. 약물 반응의 원인은 약물에 노출되는 정도를 결정하는 약동학의 유전적 다형성 및 약물에 대한 감도를 결정하는 약력학의 유전적 다형성의 복합적인 작용으로 알려져 있다[2]. 따라서 개인의 약물반응 차이의 핵심 요인에 대해 면밀한 조사가 필요하다.

2.3.1 약동학적 다형성: 약물대사효소 측면

약물대사는 크게 phase I와 II 약물대사에 관련된 효소로 나뉜다. 대표적으로 Phase I 약물대사효소는 CYP (cytochrome P450), ALDH (aldehyde dehydrogenase)와 ADH (alcohol dehydrogenase)이며 phase II 약물대사효소는 UGT, GST, NAT, COMT, TPMT 등의 효소가 유전적 다형성을 보이는 예로 알려져 있다.

2.3.1.1 Phase I 대사효소

Cytochrome P450 (CYP): 유전적 다형성 연구 중 CYP 유전자에 대한 연구는 다수 존재한다. CYP 유전자의 변이는 효소의 기능을 완전히 저해 혹은 감소시키거나 변형 또는 증가시킨다고 알려져 있다. 대표적으로 임상적 가장 중요한 유전적 다형성은 CYP2C9, CYP2D6, 및 CYP3A4 효소이며 phase I 대사의 60~70%를 담당한다. CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9와 같은 다른 아형들은 효소활성의 분포가 PM (poor metabolizer), EM (extensive metabolizer) 등의 다분형으로 분포하며 variant allele에 의해 결정되는 유전적 다형성을 보이고 있다. 이에 반해 CYP3A는 약물대사에 관여하나 효소활성 분포가 연속적이고 단분형인 것으로 미루어 다양한 개인의 유전 요소가 다른 아형들에 비해 큰 역할을 하지 않는 것으로 예측된다. CYP 유전자의 중복은 CYP 효소의 합성을 증가시키며 CYP2D6 유전자의 개수에 비례하여 debrisoquine과 nortriptyline의 대사속도가 변하는 것이 밝혀졌다. 또한 복수의 CYP2A6 유전자가 존재하는 사람은 nicotine대사의 속도가 더욱 빠르다고 알려져 있다. CYP2D6는 80개 이상의 변이형이 발견되었고 모두 효소의 활성저하와 관련이 있다. 반면 3~13개의 다양한 유전자 중복은 CYP2D6의 활성 증가와 연관되어 있으며 인종에 따라 그 빈도가 다름이 알려져 있다[3]. 이 효소는 체내에서 codeine을 morphine으로 전환시키는데

관여하며 PM은 진통 효과 감소, UM (ultrarapid metabolizer)은 codeine에 의한 morphine-like adverse effect가 나타날 수 있다. CYP2C19은 PM의 대부분을 차지하는 CYP2C19*2과 CYP2C19*3 2종류의 variant가 알려져 있다[4]. 이 효소는 proton-pump inhibitor의 대사와 관련이 있으며 약물에 의한 위궤양, 십이지장궤양의 치료 효과와 유전적 다형성의 유의한 상관관계가 보고되었다. CYP2C19의 기질인 omeprazole은 유전적 다형성에 따른 약물효과의 다양성을 잘 보여주고 있으며 동아시아인에서 높은 비율로 PM이 분포한다[5]. CYP2C9은 CYP2C9*2, CYP2C9*3와 같은 allelic variant의 비율이 wild type에 비해 상대적으로 낮으나 warfarin이나 phenytoin와 같이 치료용량 범위가 좁은 약물의 대사와 관련된다는 점에서 임상적으로 중요하다. CYP2C9 대사에 있어 유전적 변이가 warfarin의 효능과 독성을 나타내는 주요 인자로 알려져 있다[6]. 뿐만 아니라 이 효소는 phenytoin에서도 치료용량 범위가 좁은 약물의 대사와 관련되어 있으므로 임상적으로 중요하다.

이외 phase I 약물대사 효소: ADH (alcohol dehydrogenase), ALDH (aldehyde dehydrogenase), DPD (dihydropyridine dehydrogenase) 등의 다형성이 보고되어 있다.

2.3.1.2 Phase II 대사효소

대표적인 Phase II 대사효소는 GSTM1 (glutathione transferase M1), NAT-2 (Nacetyltransferase-2), TPMT (thiopurinemethyl transferase)으로 알려져 있다. 이 대사 효소에서도 광범위한 다형성이 보고되어 있으나 기질특이성이 낮고 대사되는 약물은 드문 관계로 임상적 중요성이 낮다. 이 효소에 대해 일반적으로 활성 GSTM1이 없는 사람은 폐암 및 방광암 위험성이 커지며 NAT-2 PM에 isoniazid 또는 dapsone 투여 시 ADR의 발생이 증가한다 알려져 있다[7-8]. 또한 TPMT의 유전적 다형성은 thiopurine 계열의 항암제(azathioprine, mercaptopurine, thioguanine 등)의 조혈계 부작용과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다[9].

2.3.2 약동학적 다형성: 약물수송체 측면

장과 혈류-뇌장벽, 중추신경계와 간, 신장 등의 세포에 약물수송체가 존재한다. 이중 대표적인 약물수송체 단백질은 Pgp (P-glycoprotein)로 생체 내 유입된 독소 및 이물질을 유출시키는 역할을 담당하고 MDR1 P-glycoprotein 유전자에 의해 코딩되며 총 15개의 유전자 변이가 발견되었다. 이외에도 약물수송체를 코딩하는 MRP (ultidrug resistant protein) SLC6A4, SLC18A2 유전자 등의 변이가 발견되었고 이에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다. 특히 약물수송체 단백질의 유전적 다형성은 약물의 흡수 및 제거에 영향을 줄 수 있으며 일부 수송체의 변이는 항암제에 대한 약제 내성과도 밀접한 관련이 있을 것으로 예상된다.

표 2. 약물의 약동학적 다형성을 고려한 유전자 변이 및 효능 문제[10]

	Phase I 약물대사효소	Phase II 약물대사효소	약물수송단백	약물작용부위
유전자	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, DPD	NAT-2, TPMT	MDR1	5-HT2A R, MRP1, Lipoxygenase A
유전자 변이	PM, UM	PM	Aka893Ser	His452Tyr, Ala116Val, SP-1 binding motif 변이
약물	Warfarin, Losartan, Omeprazole, Diazepam, Antiarrhythmic, Codeine, TCAs, Perhexiline, Nortriptyline, Fluorouracil	Sulfonamide Mercaptopurine	Cycloporine	Clozapine, antibiotics Zileuton
임상 효능 문제	출혈 유발, 항고혈압효과 감소, 독작용 증가, 약리효과 상실, 신경증 부작용 기능성, 치료효과 감소, 골수 및 신경독성증가	과민반응, 독성증가, 골수독성 증가	체내 약물동태 변형	약리효과 감소, 부정맥발생 증가

2.3.3 약력학적 다형성

약력학적 다형성은 주로 약물에 대한 과민반응 혹은 약물에 대한 치료효과 예측을 위해 적용된다. 대표적인 예로서 에이즈 치료제인 abacavir은 뉴클레오시드역전사효소억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor)로서 약물에 대한 과민반응이 주요 부작용이다. HLA-B*5701 유전자를 보유한 환자에게 해당 치료제를 투여하였을 경우 과민반응의 위험성이 높음을 보고되어 해당 약제 치료요법 전 HLA-B*5701 보유 여부 스크리닝을 권고하고 있다. 또한 Steven-Johnson 증후군과 같은 심각한 피부 약물유해반응의 경우는 HLA-B*1502 유전자 보유 스크리닝을 통해 항전간제(carbamazepine 또는 phenytoin)의 약물 치료 가능성을 예측하는 지표이다[11]. 하지만 약력학적 다형성의 변화는 다수의 유전자에 의해 결정되고 약물의 작용 부위의 SNP가 기능적 변화로 연결되지 않는 경우가 많으므로 이에 관한 연구 결과는 미흡한 실정이다.

3. 다양한 질환에서의 국내·외 약물유전체 연구 동향

3.1 약물유전체 국내·외 시장 동향

선진국은 맞춤형 의학의 실용화를 위해 약물유전체학 기술 산업의 규모가 점차 증가하는 추세이다. 복잡한 생물체의 computational model을 제공하는 학제간의 접근법을 통하여 제약산업, 생명공학에 의한 질환의 진단 등에 적용하여 상용화 할 수 있는 많은 기술들의 창출이 가능해진다. 맞춤형신약개발에 따른 의약품 시장에서의 경쟁력을 확보할 수 있으며 국가위상을 제고할 수 있다. 2000년대 초반 세계 의약품 시장은 약 4천억이었으며 2010년 약물유전체 서비스 시장은 85억 달러로 추정되었다[12]. 이 분야의 시장은 급속도로 증가되고 있다. 신약개발 시장에서 효율적인 임상시험을 통한 신약개발 성공률 향상, 2~3년의 개발 소요기간 단축, 제품화 후 시판과정에서 경쟁력 우위 확보 등에 대한 경제적 이득은 각 약물 당 3~5억 달러 정도로 추정된다.

유전체 연구를 통한 맞춤형 정밀의학의 산업화로 발전을 위해 미국, 유럽을 비롯한 여러

국가에서 정책을 제시하고 있다[13]. 미국은 2016년 정밀의학 이니셔티브(Precision Medicine Initiative)를 예산안 우선정책 중 하나로 선정하고, NIH와 FDA에 중점적으로 22억 달러를 투자하여 의학의 새로운 장을 열 것으로 선언하였다. 유럽은 주요 기초과학연구 프로그램인 FP7(7th Framework Programme for research and technological development)에서 보건·의료 부문으로 투자된 총 61억 유로 중 약 15%인 9억 유로를 정밀의학에 투자하였다. 일본의 경우는 2012년 의료혁신 5개년 전략에서 맞춤의료를 주요 과제로 삼아, 맞춤의료에 관련된 혁신적인 신약과 의료기기를 개발해 의료 산업을 주요 성장 산업으로 육성하고 있다. 뿐만 아니라 현재 3개의 바이오뱅크에 축적되어 있는 유전체 정보를 취합해 연구에 활용하여 원인 불명의 질병을 가진 아동의 유전체를 분석하여 치료에 활용하는 프로젝트 개시하였다. 국내는 2014년부터 포스트게놈 신사업육성을 위한 다부처 유전체 사업을 대표적으로 시행하고 있으며 8년간 약 5800억원을 투입할 예정이다[14-15]. 그간 대사체학과 유전체학의 축적된 기술을 바탕으로 융합형태의 기술을 도출하여, 선진국과 차별화된 기술의 선점이 필수적이다. 국내의 경우, 국제적으로 IT 기술력은 경쟁력을 지니고 있지만 임상학적 기반자료가 취약하다. 하지만 IT 기술을 기반으로 기존의 생명공학분야 첨단 장비의 결합은 향후 약물에 대한 인체 유효성 평가 및 부작용 예측이 가능한 기술로 발전이 가능할 것으로 예측된다.

3.2 약물유전체 관련 연구 개발 현황

약물 반응 예측을 위한 오믹스 기술들의 상호연관성 도출 및 병태생리학관련 기초의학적 자료의 확보를 통한 개인 형질 규명 array를 이용한 환자별 형질 matrix 분석을 바탕으로 고효율 검색 기술 구축이 선행되어야 한다. 미국, 네덜란드 등은 다음과 같은 해외 맞춤치료 가이드라인을 개발하여 약물과 유전자간의 평가를 통한 임상적 맞춤치료 구현을 위해 노력하고 있다[12, 13, 16].

- PharmaGKB (미국): 5,000여개 유전자변이, 900개 이상 약물 관련 유전자, 600개 이상의 약물 관련 정보 축적하고 있는 저장소로서 약물유전체에 관한 기초 연구와 임상 적용에 관한 정보들을 다루고 있다.
- CPIC (미국): 약 30개 이상의 CPIC 가이드라인과 그 근거기반으로 분류된 약물-유전자쌍 정보를 작성 및 배포하였다. 약물-유전자쌍의 우선순위를 결정하여 유전형에 따른 표현형을 할당하고 유전형에 기반한 용량 변경 또는 약물 변경 등 근거 기반의 맞춤치료를 권고안으로 제시하고 있다.
- DPWG (네덜란드): 53개의 약물과 11개의 유전자에 대한 권고안을 2008년과 2011년 두 차례 발행하였다. 환자의 정도에 따른 맞춤치료 권고의 필요 유무를 결정, 용량 조정, 치료 전략, 대체약물 선택 등의 내용을 제시하고 있다.

또한 약물유전체 연구개발에 있어 약물 개발뿐만 아니라 타깃 유전 정보를 진단할 수 있는 검사 키트의 개발이 필수적이다. 전 세계 IVD (in vitro diagnostics) 시장 규모는 2012년 약 457억

달러에서 2017년 약 647억 달러 규모로 성장할 것이라 전망되고 있다. 세계 IVD 시장은 50억 달러 규모 이상의 Top3 기업이 전체 시장의 46%를 점유, 10-50억 달러 규모의 MID 8 기업이 39%의 시장을 점유하고 있다[16].

약물유전체 연구를 통한 개별 맞춤의약의 핵심은 환자를 계층화에 있으며 이를 위해서는 환자를 선별할 수 있는 약물 유전형 검사 키트가 필수적이다. 이에 따른 분자 진단시장은 빠르게 성장하고 있으며 현재 출시된 제품의 19%가 FDA 허가 및 승인 절차에 따라 제품 인증을 받았으며(IVD, ASR), 15%는 The Center for Medicaid & Medicare Service에 의해 제정된 CLIA에 의해 실험실 차원에서 관리 감독되고 있다. 나머지 66%에 해당하는 상당수의 제품은 연구 및 일반적인 용도로 시장 출시된 실정이다.

표 3. 국내외 약물유전형 IVD 승인 진단 키트

품명	설명	기술	제조사
INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	CYP2C9*2, CYP2C9*3 & VKORC1	BioFilmChip microarray	AutoGenom ics, Inc.
xTAG® CYP2C19 Kit v3	17종류의SNP분석, 각각의SNP에 따라 약물효능예측	Bead Array	Luminex
xTAG® CYP2D6 Kit v3	CYP2D6의 8개 약물유전자형 진단	Bead Array	Luminex
Roche AmpliChip CYP450 microarray	CYP2D6, CYP2C19 유전자의 31개 약물유전자진단	Microarray	Luminex
DiaPlexC™ G6PD Genotyping Kit (African type)	G6PD의 적혈구내 산화제 측정 진단	Realtime PCR	Solgent
DiaPlexCTM Apolipoprotein E (ApoE) Genotyping Kit	ApoE 112, 158의 아미노산 변이 정성적 검출	Realtime PCR	Solgent
DiaPlexQ MTHFR Genotyping Kit	MTHFR 677, 1298의 유전자 변이 정성적 검출	Realtime PCR	Solgent
AccuPower® Warfarin genotyping Kit	VKORC1와 CYP2C9 유전자 정성 분석	Realtime PCR	Bioneer
DiaplexQ™엠티에이치 에프알진단키트	MTHFR 유전자의 SNP 검사	Realtime PCR	안국바이오진단㈜
DiaplexQ™아포리포프로틴진단키트	사람 genomic DNA로부터 알츠하이머병 검사	Realtime PCR	안국바이오진단㈜

3.3 유전적/약력학적 다형성에 따른 질환에서의 약물유전체 연구

- 알츠하이머병:

가족적 조기 알츠하이머 질환은 APOE 유전자와 연관되어 있음이 밝혀졌다[17]. APOE 유전자의 E4 대립유전자는 좋지 않은 예후와 연관이 있으며 이는 콜린 아세틸 전달효소 발현의 저하 때문이라고 예상된다. 콜린 아세틸 전달효소 저해제인 타크린의 효과는 APOE2, APOE3 대립유전자를 가진 사람들에서 더 잘 나타난다.

- 선천성 부정맥 증후군:

생리적인 심근세포의 재분극을 담당하는 이온 통로 단백 유전자들의 돌연변이들이 Long QT 증후군 같은 선천성 부정맥 증후군을 야기한다[18]. 이러한 유전자들에 돌연변이를 가진 환자들은 임상적인 무증상 상태이다가 약물이 투여되면 증후를 나타낸다.

- 천식 또는 울혈성 심부전:

다형성이 확인된 베타2-아드레날린성 수용체는 천식이나 울혈성 심부전과 관련된 것으로 보고되었다[19]. 베타2 수용체의 다형성은 베타2 수용체 효현제에 대한 반응을 결정하고 있다.

- 대사능 저하증:

CYP2c9의 다형성에 warfarin의 작용점인 VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1)의 유전적 다형성을 포함한다[20]. 또한 CYP2C9에 의해 대사되는 경구혈당강하제인 glipizide는 대사능 저하 환자에서 상용량에서도 과다하게 낮은 혈당수치를 나타낸다.

- 유산증 유발:

경구혈당강하제인 phenformin은 일부 환자에서 유산증을 일으킨다. CYP2D6에 의해 대사됨이 알려졌으며 효소의 활성이 유전적으로 낮은 환자는 phenformin에 의한 유산증 발생의 위험성이 특히 더 높을 수 있다[21].

- 백혈병:

TPMT의 활성은 trimodal 분포를 보이며 mercaptopurine으로 백혈병 치료를 받는 어린이들 중 효소 활성이 낮은 환아는 심한 골수억제 부작용을 겪는 반면 효소 활성이 높은 환아는 백혈병 치료효과가 떨어진다고[22,23]. 이는 항대사약물인 azathioprine과 6-mercaptopurine를 투약할 경우 체내에서 생성되어 세포독성을 효과를 나타내는 thioguanine nucleotide는 xanthine oxidase와 TPMT에 의해 대사되어 불활성화 된다.

- 류마티스관절염:

Azathioprine을 류마티스관절염의 치료제로 복용 중인 환자 중 활성이 낮은 돌연변이 유전형질을 가진 사람은 치료시작 후 바로 독성을 보이고 따라서 장기간 이 약을 복용하지 못한다. 이와 같이

유전형과 관련된 약물의 독성이 하나씩 알려지고 있다[24].

4. 결론

개인 맞춤의학은 미국, 영국, 일본 등 선진국을 비롯한 많은 국가들에서 다양한 질병을 대상으로 연구 중이며 실용화를 위해 시도하고 있다. 특히 안전하고 효과적인 약물치료기술 개발은 필수적이다. 지난 수십 년간 약물 유전체학은 괄목할 만한 성장을 보였으며 다양한 질환을 대상으로 약물이상반응의 유전적 소인을 규명하고 있다. 이는 질병에 관련된 유전자 정보를 발굴하여 기능 유전체학 연구와 연계하여 실제의 임상에 적용하는 한편, 진단 및 치료를 위한 약물 투여 및 신약개발의 종합적인 연구로 진행되고 있다. 또한 약물유전체학은 단백질 및 대사체와 같은 다른 기능체 연구를 통한 다양한 정보를 생물 정보학 기술을 기반으로 통합 분석 후 상호작용 네트워크 분석 및 구성에 대한 폭넓은 연구가 필수적이다. 이를 통해 확인한 유전적 다형성을 토대로 임상 적용 가능성을 평가하고 질환의 병인기전에 기여하는 분자생물학적 기전을 밝힘으로서 새로운 약물 치료제 개발에 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 향후 약물유전체학에 대한 연구결과의 축적은 치료제에 대한 반응 및 약물 이상반응을 예측함으로써 개인 맞춤치료를 적용할 수 있는 시대가 머지않았음을 기대해본다.

5. 참고문헌

- [1] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.
- [2] Atkinson AJ Jr. Drug absorption and bioavailability. In: Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick R, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Burlington: Academic Press 2007;37-49.
- [3] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin Pharmacol Ther 2012;91:321-6.
- [4] Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther 2011;90:328-32.
- [5] Cederberg C, Andersson T, Skanberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;166:33-40.
- [6] CPIC Guideline for warfarin and CYP2C9, VKORC1 - PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104949>
- [7] Jia W, Sun JY, Jia KY, Liu XC. Role of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Ile105Val gene polymorphisms in the response to chemotherapy and overall survival of advanced non-small cell lung cancer. Genet Mol Res 2016;15.
- [8] Cho T, Uetrecht J. How Reactive Metabolites Induce an Immune Response That Sometimes Leads to an Idiosyncratic Drug Reaction. Chem Res Toxicol 2017;30:295-314.
- [9] Quaranta S, Thomas F. Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation - recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. Therapie 2017;72:205-15.

- [10] Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186-200.
- [11] Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC, Lohitnavy M. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18:68-76.
- [12] PMC Fact Sheet. The Age of Personalized Medicine, What Is Personalized Medicine? 2014.
- [13] Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, Hunkler RJ, Klein TE, Evans WE, Relling MV. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: Current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:89-106.
- [14] 과학기술정책연구원, 개인 유전체 기반 맞춤 의료 현황과 발전과제, 2015.
- [15] 보건복지부, 식품의약품안전처, 바이오헬스산업 규제개혁 및 활성화 방안, 2015.
- [16] Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC). The Cost of Sequencing a Human Genome. 2016.
- [17] Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:217-31.
- [18] Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev* 2016;12:141-54.
- [19] Kume H, Fukunaga K, Oguma T. Research and development of bronchodilators for asthma and COPD with a focus on G protein/KCa channel linkage and β 2-adrenergic intrinsic efficacy. *Pharmacol Ther* 2015;156:75-89.
- [20] Zhang J, Chen Z, Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene* 2016;9:197-209.
- [21] Sharma A, Pilote S, Bélanger PM, Arsenault M, Hamelin BA. A convenient five-drug cocktail for the assessment of major drug metabolizing enzymes: a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:288-97.
- [22] Kotur N, Stankovic B, Kassela K, Georgitsi M, Vicha A, Leontari I, Dokmanovic L, Janic D, Krstovski N, Klaassen K, Radmilovic M, Stojiljkovic M, Nikcevic G, Simeonidis A, Sivolapenko G, Pavlovic S, Patrinos GP, Zukic B. 6-mercaptopurine influences TPMT gene transcription in a TPMT gene promoter variable number of tandem repeats-dependent manner. *Pharmacogenomics* 2012;13:283-95.
- [23] Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3988-95.
- [24] Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, Marino R, Gauthier S, Finn L, Sproat LZ, Palmer J, Mesa RA, Al-Kali A, Foran J, Tibes R. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Oncol* 2017 Feb 2. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6435. [Epub ahead of print]

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

이혜미(2017). 개인 맞춤형 치료를 위한 약물유전체 연구동향. BRIC View 2017-T13
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2731> (Apr 25, 2017)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.