

8

Biomarkers in Asthma: Integrated utilization with treatable traits**김소리**

전북대학교 의과대학 호흡기·알레르기 내과학교실

Asthma is a diagnosis that comprehensively refers to various disease conditions with heterogeneous pathogenic mechanisms, but there is still a lack of solid confirmation of treatments focused on heterogeneity. Stratification of asthmatic patients based on combined biomarkers and treatable traits and linking them to individualized treatments can be a potentially useful approach to precision medicine for better outcomes. Although current several guidelines consider the use of biomarkers including serum eosinophil count and fractional exhaled nitric oxide, this incorporation of partial precision medicine into a traditional step-ladder therapeutic approach still has remained unsatisfactory. To apply more active and preemptive precision medicine to asthma management, identifying each patient's biomarkers and treatable traits is an essential task. Recent advances in big data management and -omics science, where knowledge of asthma has grown significantly, enable a deeper understanding of the underlying molecular pathways guiding precision medicine through the identification of biomarkers and treatable traits.

Key words: Biomarker; Treatable traits; Omics; Asthma

Corresponding author: So Ri Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju, 54907, South Korea.

Tel: +82-63-250-2475, Fax: +82-63-250-1468, E-mail: sori@jbnu.ac.kr

서론

의학용어 ‘천식(喘息, asthma)’은 입을 벌린 채, 숨을 힘들게 내쉬는 것을 의미하는 고대 그리스어 동사 ‘azzein’에서 기원한 것으로 알려져 있고, 고대 그리스 서사시 일리아드에서 짧고 급한 호흡을 묘사하는 단어로 천식이라는 표현이 처음 사용되었다¹. 또한, 천식이라는 용어는 히포크라테스와 같은 고대 의사들에 의해 의학 문헌에 사용되어 왔으며, 주로 호흡곤란이 주요 증상으로 나타나는 질환을 지칭해 온 것으로 이해되고 있다. 수 세기를 거치면서 의학적 발전과 의료 경험의 축적은 천식에 대한 정의 및 병태 생리를 이해하는 데 많은 기여를 했고, 현재 천식은 기관지에 발생하는 가장 흔하고 대표적인 만성 염증 질환으로 잘 알려져 있다. 과거 주로 증상에만 근거하여 단

일 질환으로 간주하고 접근해 왔던 천식은 최근에는 서로 중복되는 특성을 보이기도 하는 개별적이고 다양한 병인과 병태 생리를 가지는 질환들의 복합체로 이해하고자 하는 개념으로 받아들여지고 있다². 즉, 현재 천식은 다양한 임상적 그리고 생리학적 특성을 보여주는 여러 질환들을 단순하게 정리하여 정의한 포괄적인 진단으로 이해된다³. 오랜 기간 동안 많은 임상 의사들과 의학자들은 이와 같은 천식의 개념 변화들을 정립하고 이해해 왔지만, 이러한 개념들은 정작 실제적인 천식의 진단과 치료에 있어 제대로 적용되지 못한 것이 현실이다. 임상 현장에서 활용되는 여러 천식 진료 지침들은 천식 환자들이 개별 환자들마다 구분되는 특성이 존재한다는 사실에는 동의하지만, 증상 완화와 임상적 조절이라는 치료 목표 하에서 천식의 공통 병인 기전이라고 할 수 있는 염증의 조절을 위해 강력한 항 염증효과를 가지고 있는 흡입스테로이드 (inhaled corticosteroid, ICS)를 첫 약물치료 단계에 일괄적 적용하고 있다. 정밀 의학 (precision medicine)은 최근 질병에 대한 개념의 변화에 따른 이상적인 치료적 접근으로 제시되고 있는 방안으로 현재의 치료적 접근 방식이 가지고 있는 한계를 극복하고자 하는 목표를 가지고 있다. 이미 정밀 의학은 암을 포함한 여러 만성 질환에서는 이미 활발하게 적용되고 있기도 하다. 개별화 치료 (personalized medicine) 및 맞춤 의학 (tailored therapy)도 정밀 의학과 그 방향성을 같이 하는 치료적 접근으로 환자 개인의 특성을 고려하고 분류하여 각 개인에게 특화된 치료를 적용함으로써 최대의 효과를 얻고자 하는 것이 그 목표라고 할 수 있다. 이러한 관점에서 가장 우선적으로 필요한 요소가 ‘환자의 적정 분류 및 선별’이라고 할 수 있다. 이를 위해 천식을 다양한 표현형 (phenotype) 및 내재형 (endotype)으로 분류하여 이해하고자 하는 노력이 이루어져 왔고, 이러한 과정에서 바이오마커 (biomarker)의 발굴과 그것의 필요성에 대한 의학적 관심이 증가해왔다. 이와 더불어 오믹스 (omics) 기법의 발달은 이러한 바이오마커 발굴 및 임상적 활용에 보다 가속화를 가져왔고 정밀 의학의 실제적 적용에 많은 기반을 제공해 주고 있다.

본 종설에서는 천식에서 정밀 의학의 적용, 바이오마커 및 치료 가능한 형질 발굴 및 활용, 천식에서 다중 오믹스 기법의 의학 연구 및 임상에 대한 기여 등에 대해서 고찰해 보고자 한다.

2. 정밀 의학 영역에서 천식에 대한 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근(treatable traits approach)의 활용

20세기 전반기 동안 질병에 대한 약물 치료는 파울 에를리히 (Paul Ehrlich)의 마법의 탄환 이론 (magic bullet theory)에 의해 강조되었던 하나의 병인 표적을 노리는 치료적 접근이 주를 이루었다고 말할 수 있다. 이러한 접근법의 사례로 당시 우세했던 감염성 질환에 대한 항생제의 개발을 예시로 들 수 있겠다. 20세기 후반에 접어들며, 심혈관계 질환, 당뇨, 암, 만성 기도 질환과 같은 비전염성 질병 (non-communicable disease, NCD)의 우세는 다양한 병인과 특성을 가지는 비전염성 질병들에 대한 일원화된 단일 표적 약제 적용만으로는 그 질병에 대한 치료적 요구를 충족하는 데 한계가 있음을 상기시켜 주었다. 천식의 경우 이러한 한계를 극복하고자 단계별 치료적 접근법을 개발하여 주로 사용해 왔고, 실제로 단계별 상향 (step-up) 및 하향 (step-down) 치료 방식은 천식에 대한 전반적인 치료 성적을 향상시킨 것은 사실이다. 그러나 이러한 치료 방식에도 여전히 한계가 존재한다. 이 치료방식으로 불만족스러운 치료 성적을 보이는 중증 천식과 같은 환자들이 문제로 대두되고 있으며, 완치 (cure) 또는 임상적 관해 (clinical remission)와 같은 이상적 치료 목표에 도달하는 것은 여전히 묘연한 상태로 있는 것도 사실이기 때문이다^{4,5}. 이러한 치료적 미충족 요구 (unmet needs)를 극복하기 위한 새로운 치료적 패러다임을 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근 (treatable traits approach)이라고 말할 수 있겠다⁶.

천식이라는 질환의 복잡성과 다양성을 설명하고자 하는 초기의 노력은 임상적 표현형에 따른 환자의 분류에서 보인다. 표현형은 개체간 차이를 보이는 임상적 의미를 가지는 관찰 가능한 형질로서 기저 병태 생리 연관성과 관

게없이 나타나는 임상적인 특징으로 정리된다⁷. 한편, 내재형이란 용어는 분자생물학적 기전 또는 치료 반응에 의해 기능 및 병리학적으로 정의되는 질병의 하위 유형 (subtype)으로 설명할 수 있다⁸. 표현형 및 내재형으로의 분류는 상당히 유용한 질환의 분류로 천식의 다양성을 이해하는데 도움을 주었다. 그러나 이 두 개념은 상호 배타적인 개념이기에 하위 유형 간 중복되는 특성들이 인정되기 어렵다. 그렇기에 임상 현장에서의 적용에 있어서 실제 많은 질환들이 서로 배타적인 특성만 가지지 않는다는 사실과 상충되는 현실적 문제점에 당면하였다. 이러한 배경에서 새롭게 제시되는 개념이 바로 치료 가능한 형질 (treatable traits)이라고 할 수 있는데, 치료 가능한 형질이란 검증된 바이오마커를 통한 표현형과 내재형으로 식별된 치료적 표적이라고 정리해 볼 수 있다⁹. 여기에서 천식에서 치료 가능한 형질은 단순히 폐에만 국한되지 않는다는 점이 중요하다. 이들은 크게 폐 (pulmonary)영역, 폐 외 (extra-pulmonary)영역 및 행동/위험인자 (behaviors/risk factors)영역 이렇게 3 가지 영역으로 나누어 볼 수 있다⁶. 폐 영역에는 호산구증가증, 호중구증가증, 기류 가역성, 잦은 급성 악화 성향 등이 그 예가 될 수 있고, 폐 외 영역 형질로는 비만, 골다공증, 우울증 및 심혈관 질환 등의 다양한 동반질환 및 합병증 등을 예로 들 수 있다. 행동 및 위험인자 영역의 치료 가능한 형질은 흡연, 흡입기 오용, 낮은 약제 복용 등이 포함될 수 있다. 예시를 통해 이해할 수 있듯 치료 가능한 형질은 한 환자가 여러 형질을 동시에 가질 수 있고, 치료 가능한 형질은 서로 상호 배타적이지 않으며, 아래의 세 조건을 만족하게 될 때 이상적인 치료 가능한 형질로 이해된다. 치료 가능한 형질이 되기 위한 첫 조건은 임상적 관련성이 있어 임상적 의미가 있어야 한다. 즉, 이 형질은 질환의 증상, 예후, 악화 등의 요소들과 연관성을 가진다. 두번째 조건은 식별 및 측정 가능성이다. 즉, 여기에는 기존 바이오마커로 분류되었던 특성을 포함한 형질 식별 표지자 (trait identification markers)를 해당 형질이 가지고 있어야 한다는 것을 의미한다. 이런 형질 식별 표지자는 높은 특이성을 가지는 경우 해당 형질을 포함시키는 방향의 표지자로 (rule-in), 반대로 높은 감수성을 가지는 경우 선별검사를 통해 제외시키는 방향의 (rule-out) 표지자로 활용 가능하게 된다. 마지막 세번째 조건은 치료 가능한 특성으로 특정 치료에 반응성이 있는 형질의 조건을 의미한다. 실제로 이러한 조건을 만족하는 치료 가능한 형질을 설정하고 55명의 중증 천식 환자를 대상으로 진행한 무작위 대조 임상 시험 (randomized controlled trial, RCT) 에서 해당 치료 가능한 형질에 맞추어 개별 치료를 시도한 경우 천식의 조절과 건강 관련 삶의 질이 향상되는 것이 보고된 바 있다¹⁰.

이런 사례를 고려할 때, 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근은 천식의 정밀 의학에 있어 실용적이고 실제적인 시도가 될 수 있고, 치료 가능한 형질의 발굴 및 개발은 천식의 다양성에서 발생하는 미충족 의료 요구들을 해결하는데 많은 도움을 줄 수 있는 치료적 접근이 될 수 있음을 알 수 있다.

3. 정밀 의학 영역에서 천식 바이오마커의 필요성

바이오마커는 정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표로 정의된다¹¹. 앞서 언급한대로, 대부분의 천식 진료 지침은 천식의 중요한 병리 기전으로 염증 반응을 제시하고 있고, 다양하고 복잡한 염증 반응 및 면역 반응의 네트워크가 정밀 의학적 천식의 치료적 접근에 있어서 각각의 표적이 될 수 있음을 반영하고 있지만, 실질적으로 구체화된 염증성 바이오마커의 활용은 진료 지침 상 부족한 상태이다¹².

최근 정밀 의학에 대한 관심의 증가에 따라 정밀 의학의 실현을 위해 필수적 요소라 할 수 있는 바이오마커에 대한 필요성이 함께 늘어 나면서 많은 연구가 이에 집중된 것도 사실이다. 초기 바이오마커는 체온, 혈압 등의 생리학적 지표를 생각해 볼 수 있다. 이들은 정량적 측정이 가능하고 질병의 임상적 의미를 둘 수 있어 진단적 기준을 제시할 수 있는 지표가 된다. 천식을 포함한 여러 호흡기계 질환에 있어 폐기능 검사 결과 지표들 역시 생리학적 지

표로서 진단 및 환자의 증증도와 예후 예측에 도움을 줄 수 있는 유용한 바이오마커가 된다¹³. 최근의 바이오마커는 보다 그 범위를 넓혀 염증세포, 유전자, 단백질, 대사체 발현 등의 면역학적 및 염증성 바이오마커를 아우르는 분자 생물학적 지표로 해석되고 있다^{14,15}. 즉, 천식환자의 혈액, 객담 및 비강 분비물 등과 같은 검체에서 세포 수준 및 생화학적, 분자적 변화가 측정 가능한 경우 바이오마커로 간주될 수 있다. 최근에는 치료 가능한 형질의 개념 역시 바이오마커 범주로 해석 가능해지면서, 초기의 생리학적 지표, 비만 및 흡연과 같은 임상적 특징 및 영상학적 지표 또한 바이오마커에 포함되는 추세이다. 이미 잘 알려져 있는 천식의 바이오마커인 면역 글로블린 E (Ig E), 혈액 및 객담 호산구 수 및 분획 호기 산화 질소 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 등에 덧붙여 여러 알레르기 질환과 함께 친염증성 인자 (pro-inflammatory mediators) 및 유전자, 상피세포 장벽 관련 인자 및 마이크로바이옴 (microbiome) 영역이 잠재적 바이오마커로 적용될 가능성을 가지고 연구가 진행 중인 영역이다. 또한, 현재 사용되는 검체 이외에도 호기 호흡 응축액 (exhaled breath condensate) 및 소변에서의 대사체, 폐 및 기관지 조직 검사 등이 천식에서 바이오마커를 획득할 수 있는 잠재적 검체 대상으로 고려 되고 있다¹⁵. 이처럼, 최근의 바이오마커가 천식환자의 분류에 있어 내재형을 포함한 다양한 면역 병리 기전을 바탕으로 하는 정량적 지표를 추구한다면, 기존 생리적 지표를 포함한 다양한 표현형 및 개별적 임상 특성은 치료 가능한 형질로 발굴되고 있으므로 이 두 가지 지표의 통합적 활용을 통해 상호 보완적인 효과를 보이게 될 것이다. 그렇게 된다면, 더욱 세밀한 환자 분류 및 치료 반응 예측과의 연계로 이어져 보다 실현가능하고 실용적인 정밀 의학을 제공할 것으로 예상할 수 있다. 이러한 이론적 논의에 덧붙이자면, 실제 진료 현장에서 적용 가능한 바이오마커 (point-of-care biomarkers)는 추가적인 요건을 갖추어야 할 것으로 보인다. 일단 천식 진단에 민감도와 특이도를 갖추고 있어야 하고, 서로 다른 치료를 계획할 수 있는 하위 유형 분류에 활용될 수 있는 기준을 만족해야 한다. 또한 실제 진료에 활용되기 위해서는 지나치게 복잡하지 않은 검사법으로 위험도가 낮은 방법이 적용되어야 하며 검사에 대한 비용 효율성이 확보되어야 할 것이다. 다양한 하위 유형의 천식만을 특화 대상으로 하는 치료제가 개발되고 있는 현 추세에서 이들의 치료적 효과를 반영할 있는 지표로서 임상 시험에서 활용 될 수 있는 기준을 충족하는 것이 중요하며, 동물 실험 등의 전임상 연구 결과 등에서 병인 기전을 확립할 수 있는 지표로서의 요건도 필요하다. 무엇보다도 정량 지표 결과가 재현성 있게 발현되고 신속한 결과 확인이 가능할 수 있어야 하는 점도 임상 진료에 활용하는데 있어 요구되는 바이오마커의 요건이 된다¹⁶.

현재 천식 환자를 하위 유형으로 분류 후 해당 환자들에게 차별적으로 사용할 수 있도록 승인된 생물학적 제형 (biologics)의 적용이 정밀 의학의 임상적 활용의 첫 단계로 보인다. 가장 유용하게 활용되고 있는 환자 분류 방식은 type 2 천식과 non-type 2 천식으로의 면역학적 접근이고, 이러한 환자의 분류에는 혈액 및 객담 호산구 수, 분획 호기 산화 질소, 혈청 면역 글로블린 E가 바이오마커로 활용된다^{17,18}. 이들 바이오마커는 상기 언급한 진료실에서 활용 가능한 바이오마커의 요건을 상당히 갖추고, 여러 임상 시험에서 활용된 바 있다. 즉, 현재 여러 천식 진료 지침은 단계별 치료 접근을 적용하여 천식환자의 치료를 일괄적으로 제안하고 있지만, 생물학적 제형 사용 부분에 있어서는 상기 언급한 바이오마커 및 임상적 특성과 생리학적 지표를 포괄한 치료 가능한 형질들을 조합하여 사용을 결정을 하는 방식으로 정밀 의학적 치료 접근을 부분적으로 수용하고 있는 추세이다. 이처럼 부분적으로 적용되고 있는 정밀 의학이 전체 천식 환자의 초기 치료 단계부터 활용 되기 위해서는 환자의 증상발생 이후 그 정도에 따른 수동적 단계별 접근보다는 적극적이고 선제적인 분류와 환자의 치료 적용 여부를 결정하게 해 줄 수 있는 검증된 바이오마커의 발굴 및 확립이 절실하게 요구된다.

4. 다중 오믹스 분석(multi-omics analysis)을 활용한 천식 바이오마커 개발 연구

오믹스 (Omics)란 궁극적으로 생명 활동을 이해하기 위해 대규모 데이터 및 정보에 초점을 둔 생명 과학의 한 연구 분야로 정의할 수 있다. 즉, 어떤 생물학적 기능 구성에 포함된 분자적, 구조적 및 기능적 요소 연구를 포괄하는 접근법이라고 말할 수 있다. 오믹스는 유전체, 전사체, 후생유전체, 단백질, 대사체, 엑스포좀 (exposome), 마이크로바이옴 연구 방식 종류로 구분해 볼 수 있고, 이 중 유전체 및 전사체 연구는 비교적 표준화가 많이 진행되어 암 진단과 예방과 같은 임상에 활용되고 있기도 하다^{19,20}.

천식 및 여러 알레르기 질환들은 여러 다양한 내재형의 복합체로 이해되는 만성 염증성 질병 상태로 이들은 환경적 및 유전적 영향을 받아 보다 더 다양하게 진행하고 발달하게 된다. 이러한 복잡한 병인 기전 및 영향 인자들을 고려할 때 이들 질환을 이해하는 데 있어 오믹스 연구는 질환과 관련되는 병태생리과정과 생화학적 체계를 이해하는데 적합하다고 볼 수 있다. 덧붙여, 오믹스 기법은 바이오마커의 기능적 선별과 검증에 기여하여 천식에 대한 임상적 활용도가 기대되는 연구 기법이라고 할 수 있다²¹. 천식에서도 유전체, 후생 유전체 및 전사체 연구 진행이 비교적 이루어진 상태로, 여러 천식과의 관련성을 보이는 표적 후보 유전자 및 전사 유전자들이 발굴되어 전임상 연구 등에서 적용되고 있다. 현재 사용되고 있는 오믹스 기법을 간단히 요약해 보자면, 우선 유전체 연구인 게놈 (genome) 분석은 생어 염기서열 분석 (Sanger sequencing), 전장 유전체 연관분석 (Genome wide association study, GWAS) 및 차세대염기서열분석 (Next-generation sequencing, NGS)에 의해 수행되며 이를 통해 천식과 관련된 것으로 ORMDL3, IL-33, IL-5/-13 및 SMAD3 등을 포함한 여러 유전자들이 제시되기도 하였고, 약리 유전체 연구 적용은 유전자의 약물 반응에 대한 영향 등의 정보를 제공할 수 있는 연구 분야로 주목 받고 있기도 하다²². 후생 유전체 연구는 히스톤 (histone)에 의해 영향을 받는 유전자 발현 조절과 같은 디옥시리보핵산 (Deoxyribo nucleic acid, DNA) 자체 또는 DNA 관련 단백질의 가역적인 화학적 변형 게놈 분석연구라고 할 수 있고, 염색체 구조 변화를 파악하는 hiChip 기법, 염색질 접근성 연구를 위한 ATAC 시퀀싱, 히스톤 변화 평가를 위한 질량 분석법 (mass spectrometry) 및 CUT & RUN 기법, DNA 메틸화에 대한 TAB 시퀀싱 (TAB-seq) 및 whole genome bisulfite sequencing (WGBS) 기법이 활용되며, 주로 DNA 메틸화 변화를 보인 여러 CpG 들의 천식과의 연관성이 보고된 바 있다. 천식의 전사체 연구는 특정 세포 또는 조직 검체에서 모든 유형의 리보핵산 (Ribonucleic acid, RNA)의 발현 관련 정보 수집을 하는 과정이라고 할 수 있으며, 최근에는 조직보다 단일 세포 RNA 시퀀싱 군집 분석 (clustering analysis)이 전임상 및 임상 연구에 활용되어 천식과 연관된 유전자 목록 정보 확보에 많은 도움을 주고 있다. 단백 분석은 천식 환자의 기관지-폐포 세척액 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF), 폐조직, 혈청 및 객담 등 시료를 이용하여 질량 분석 기법으로 MUC5AC 와 같은 여러 바이오마커 후보 물질을 획득한 연구 기법이기도 하다. 대사체 연구는 살아있는 유기체 내 조직 및 세포에서의 대사산물을 대상으로 이루어지는 연구로 주로 구조 정보를 제공할 수 있는 질량 분석과 핵자기공명 (nuclear magnetic resonance, NMR) 분석 기법이 이용된다. 일정 데이터 처리 후 가능성 있는 대사물을 선별하고 다시 기존의 데이터베이스 정보와 비교를 통해 바이오마커 후보물질로 제시하는 경우가 많고, 최근 천식 환자에서 몇몇 변형된 아미노산, 퓨린 등이 관련 대사체 바이오마커 후보로 보고되기도 했다²³. 엑스포좀 분석은 미생물 감염 및 마이크로바이옴과 같은 유기체 내부적 영향 분석 및 외부 엑스포좀으로 분류되는 식생활, 스트레스, 생활습관, 사회경제적 상태, 대기질 및 대기 오염 물질, 기후 등의 다양한 영향을 분석하는 연구 방법으로 다중 오믹스 분석을 통해 평가된다고 할 수 있다.

여러 연구 결과에서 볼 수 있듯이 현재까지 단일 오믹스 분석에서 확인된 바이오마커는 천식의 다양한 내재형을 정의하는데 충분하지 않을 수 있으며, 실제로 오믹스 기법을 통해 발굴된 바이오마커 후보물질들 중에서는 현재까지 임상 진료 및 천식 환자 관리에 사용될 수 있는 바이오마커 (point-of-care biomarkers)로 정립된 예는 없

다. 이는 천식의 병인 이해와 치료에 대한 반응 예측 등을 위해서 단일 오믹스가 아닌 통합적 오믹스 (integrated omics) 분석의 사용이 필요함을 강조한다. 지금까지의 다중 오믹스 또는 통합적 오믹스 분석은 필요에 따라 부분적으로 사용되어 왔다고 할 수 있다. 여기에는 분석 자체의 높은 비용 및 기술력, 임상적 활용법의 부재와 같은 장벽들이 존재했으나, 최근 오믹스 데이터 생산 비용의 감소 및 방법론의 다양한 발전은 통합적 오믹스 분석이 임상에서 활발히 사용되는 것을 기대하게 한다. 물론 이를 위해서는 오믹스 분석 기법의 표준화 및 재현성의 문제를 극복하고 전임상 및 임상 연구 결과, 그리고 출생 및 환자 코호트 (birth and patient cohort) 빅데이터 분석과의 접목과 그 적용의 반복적 과정을 통해 정밀 의학에 적용 가능한 바이오마커 개발 노력이 함께 요구된다.

5. 실제 임상에서의 천식 바이오마커 활용 현황과 한계

지금까지 천식의 바이오마커 필요성과 연구 개발 기법 등에 대해 고찰해 왔고, 많은 연구 결과를 소개했지만, 아쉽게도 현재 우리는 천식의 실질적 관리에 있어 완벽한 바이오마커를 가지고 있다고 할 수는 없다²⁴ (표 1).

Table 1. Comparison of the characteristics of biomarkers in ashtma[†]

Biomarker	Diagnostic	Predictive	Dynamic	Stable
Ig E				
Specific Ig E				
Eosinophils				
Neutrophils				
Fraction of exhaled nitric oxide				
Eosinophil peroxidase				
Bromotyrosine				
Stem cell factor/KIT*				
Urinary leukotriene E4				
Periostin				
Single nucleotide polymorphisms				

* KIT, proto-oncogene receptor tyrosine kinase

[†] This table is modified from reference 24. The gray shadow indicates the characteristic of each biomarker.

다만, 중증 천식에서 활용이 제시되고 있는 바이오마커들이 있고, 이들 중에서도 임상에서 활용 가능한 바이오마커들은 주로 type 2 천식에 대한 바이오마커들로서 혈청 면역 글로블린 E, 분획 호기 산화 질소, 혈액 호산구 수치가 이에 해당한다^{25,26} (표 2). 게다가 현재 사용 중이거나 잠재적 가능성이 있다고 판단할 수 있는 바이오마커도 비특이성, 여러 외부 요인에 의한 영향, 검사 진행에 따르는 시간 소모 및 복잡한 기술과 같이 여러 개선점의 마련이 요구되는 단점이 있는 것 역시 사실이다.

Type 2 천식에 대한 잠재적 바이오마커로는 혈액 내 호산구 단백질 호산구 양이온 단백질 (eosinophilic cationic protein, ECP), 호산구 유래 신경 독소 (eosinophil-derived neurotoxin, EDN), 주염기단백질 (major basic protein, MBP) 및 반응성 산소종 (reactive oxygen species, ROS), Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), osteopontin 등의 호산구 활성화 지표들과 객담 내 사이토카인, 호산구 과산화효소 (eosinophilic peroxidase, EPO), 호기 호흡 응축액 내 산화질소 산물 및 호기 온도가 제시되기도 한다. 소변 검체에서 브로모티로신 (bromotyrosine) 역시 가능성 있는 type 2 바이오마커로 알려져 있고, 특히, 소변 내 프로스타글란딘 D2 (PGD2)와 류코트리엔 E4 (LTE4) 는 아스피린 유발 천식에 대한 바이오마커로 제시되고 있다²⁷. 한편, non-type 2 바이오마커의 경우 IL-8과 관련된 일부 miRNA와 혈액 내 IL-1, -6, -8, -17, 뇌유래신경영양인자 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), folliculin, 골수세포형과산화효소 (myeloperoxidase, MPO), 호중구 엘라스테아제 (neutrophil elastase, NE) 와 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF)- α 가 바이오마커로서의 가능성이 연구 중에 있다고 할 수 있지만, type 2 바이오마커와 달리 임상에 활용 가능한 non-type 2 바이오마커는 전무한 상태이고, non-type 2 천식에 대한 효과적 생물학적 제형도 아직 사용되고 있지 못한 것이 현실이다.

Table 2. Recommend criteria for the use of biologics for patients with severe asthma in clinical asthma guidelines[†]

Biologic	Target	GINA [†] 2022		ERS [†] and ATS [†] 2019	
		Allergic	Eosinophilic	Allergic	Eosinophilic
Omalizumab	Ig E	Sensitization on SPT*/Specific Ig E; Prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC \geq 260 cells/ μ L; FeNo \geq 19.5 ppb	No specific recommendation
Mepolizumab	IL-5	No specific recommendation	BEC* \geq 150 or \geq 300 cells/ μ L; prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC \geq 150 cells/ μ L; prior exacerbation; OCS-dependent patients
Reslizumab	IL-5	No specific recommendation	BEC \geq 150 or \geq 300 cells/ μ L;	No specific recommendation	BEC \geq 150 cells/ μ L; prior exacerbation; OCS-dependent patients
Benralizumab	IL-5R	No specific recommendation	BEC \geq 150/ \geq 300 cells/ μ L; Prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC \geq 150 cells/ μ L; Prior exacerbation; OCS-dependent patients
Dupilumab	IL-4R	No specific recommendation	BEC \geq 150 cells or μ L or FeNO* \geq 25 ppb; prior exacerbation in previous 12 months OCS*-dependent patients	No specific recommendation	Recommended

* SPT, Skin prick test; BEC, Blood eosinophil count; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide, OCS; Oral corticosteroid

[†]GINA, Global Initiative for Asthma; ERS, European respiratory society; ATS, American thoracic society

[‡]This table is modified from reference 26.

6. 결론

결론적으로, 천식은 다양한 병인 기전을 가지는 여러 질환을 포괄적으로 지칭하는 진단으로서 그 치료에 있어 획일화 되고 단순화된 현재의 단계적 치료적 접근은 많은 한계를 보이고 있고, 이를 통해 만족스러운 의료적 중재 혜택을 받을 수 없는 많은 환자들이 있는 것이 현실이다. 정밀 의학 및 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근은 결국 치료의 유익성/위해성 비율을 개선하는 것을 통해 적합한 환자에게 정확하면서도 특화된 치료를 적용해, 불필요한 약제 부작용은 최소화하고 약물의 효능과 안전성을 극대화하는 것이 그 목표가 될 것이다. 따라서, 초기부터 환자를 분류하고 약물 치료를 개별적으로 적용하는 것이 중요해진다고 할 수 있다. 현재의 임상 지침에서도 흡입스테로이드를 주로 하는 광범위한 항 염증 치료에 반응하지 않는 천식환자는 혈액 호산구 및 분획 호기 산화 질소를 포함한 현재 사용 가능한 바이오마커를 활용하여 적절한 분류를 시도하여 생물학적제형 사용에 적합한지 평가하는 것을 권고하고 있다. 하지만, 이러한 단계적 치료 접근에서 부분적 정밀 의학의 치료적 접근은 여전히 해결할 수 없는 의료 문제를 그대로 안고 가고 있는 것도 사실이다. 따라서, 보다 능동적이고 선제적인 정밀 의학을 천식의 치료 과정에 적용하는 것은 시급한 과제일 것이다. 정밀 의학의 실제적 적용에서 필수 요소는 바이오마커와 치료 가능한 형질을 선별하고 확립하는 것으로 다중 오믹스 연구 기법 및 전임상과 임상 연구 결과와 코호트 분석을 통한 빅데이터 분석으로의 통합적 접근 방식은 바이오마커 및 치료 가능한 형질 개발에 매우 유용한 도구가 될 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma*. 1982;19(4):263-9.
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935-45.
5. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
6. McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
7. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604.
8. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19.
9. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47(2):410-9.
10. McDonald VM, Clark VL, Cordova-Rivera L, Wark PAB, Baines KJ, Gibson PG. Targeting treatable

- traits in severe asthma: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2020;55(3).
11. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001;22(5):485-502.
 12. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 2020;100(3):983-1017.
 13. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Lowe AJ, Bui DS, Bowatte G, et al. Biomarkers of asthma relapse and lung function decline in adults with spontaneous asthma remission: A population-based cohort study. *Allergy*. 2023;78(4):957-67.
 14. Fouka E, Domvri K, Gkakou F, Alevizaki M, Steiropoulos P, Papakosta D, et al. Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
 15. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101332.
 16. Bartmiski G, Crossley M, Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(3):415-30.
 17. Alving K, Diamant Z, Lucas S, Magnussen H, Pavord ID, Piacentini G, et al. Point-of-care biomarkers in asthma management: Time to move forward. *Allergy*. 2020;75(4):995-7.
 18. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-51.
 19. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):299-310.
 20. Yadav SP. The wholeness in suffix -omics, -omes, and the word om. *J Biomol Tech*. 2007;18(5):277.
 21. Radzikowska U, Baerenfaller K, Cornejo-Garcia JA, Karaaslan C, Barletta E, Sarac BE, et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(10):2888-908.
 22. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):43-60.
 23. Villaseñor A, Eguiluz-Gracia I, Moreira A, Wheelock CE, Escribese MM. Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma. *Metabolites*. 2021;11(6).
 24. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):414-20.
 25. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-68.
 26. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences, and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169-80.
 27. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021;12(6).



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)