

## VII Review of Airway Vista 2013: Towards Personalized Medicine in COPD

이재승

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 천식센터

지난 2013년 3월에 개최된 Airway Vista 2013 국제 심포지엄에서 COPD에 대한 최신 질병 기전 연구와 임상 연구 및 향후 치료법에 대한 국내외 석학들의 발표가 있었다. 본 증설은 이러한 석학들의 강의 중에서 COPD에서의 personalized medicine, phenotype classification, genetics/network medicine, autophagy/inflammasome 연구에 대하여 소개하고자 한다.

### 1. Personalized Medicine in COPD (Sang-Do Lee)

현재까지 어떠한 치료 약제도 COPD의 사망률을 낮춰주지 못하였다<sup>1</sup>. 이는 다양한 만성폐쇄성폐질환의 표현형을 반영하지 않은 임상연구의 한계일 가능성이 있다. 예를 들어, 최근 대규모 임상연구 중 하나인 TORCH Study는 6,112명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구로 salmeterol-fluticasone 병합 치료군이 위약군에 비해 사망률이 17.5% 낮았으나, 유의수준이 0.052로 통계적으로 유의하지는 않았다<sup>2</sup>. 이에 반해, 새로운 phosphodiesterase inhibitor인 roflumilast의 경우 초기 임상연구에서 폐기능을 유의하게 향상시켰으나, 악화 빈도를 통계적으로 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나, 이후 emphysema가 동반된 환자에서는 악화를 낮추어 주지 못하지만 만성기관지염을 동반한 COPD 환자에서 악화를 통계적으로 유의하게 약 26% 낮추어 주었다<sup>3</sup>. 또한 폐용적축소수술(lung volume reduction surgery)의 경우 상업에 폐기종이 많이 분포하고, 운동 능력이 감소한 환자에서만 사망률을 유의하게 낮추어 주었다<sup>4</sup>. 이는 환자의 표현형을 고려한 임상 연구를 통해 치료 효과를 높일 수 있음을 보여준다. 따라서 향후 COPD 치료의 효과를 높이기 위해서는 개별 치료 약제 또는 치료법에 효과가 높은 환자들을 선별하여 개별화된 치료가 시행되어야 하겠다. 실제 COPD는 만성적인 기류 제한을 특징으로 하는 다양한 임상 표현형을 포함하는 질환이다. 국내 폐쇄성폐질환의 다양성을 연구하기 위한 코호트(Korean Obstructive Lung Disease cohort, KOLD cohort) 환자를 대상으로 다양한 임상 지표를 이용한 요인분석(factor analysis)과 군집분석(cluster analysis)을 통해 폐쇄성폐질환 환자들을 통계적으로 세 그룹으로 나눌 수 있었다<sup>5</sup>. 또한 흉부전산화단층촬영영상에서의 폐기종을 정량화하여 환자를 분류할 경우, 폐기종이 우세한 환자의 경우 흡입스테로이드와 기관지확장제 병합치료에 효과가 적음을 알 수 있었다<sup>6</sup>. 이러한 치료반응성의 차이는 폐용적과 폐확산능을 이용한 환자 분류에서도 유사하게 확인되었다<sup>7</sup>. 최근 유전자 연구 결과에서도 서로 다른 유전자가 COPD 환자의 폐기종 정도와 기도벽의 두께와 연관되어 있음을 보여주었다<sup>8</sup>. 따라서 COPD 환자에서 환자 맞춤형 치료 도입을 위해서는 COPD의 다양한 임상 표현형에 대한 이해와 이에 따른 개별화된 치료법의 도입이 중요하다<sup>9</sup>.

### 2. Phenotypes in COPD (MeiLan K. Han)

COPD는 완전히 가역적이지 않는 기류 제한을 특징으로 하는 질환이다<sup>1</sup>. COPD 기류 제한은 기도질환과 폐기종에 의해 유발되며, 폐활량 검사만으로는 각각을 평가할 수 없다. COPD 환자의 임상 표현형과 질환의 진행은 매우 다양하다. 전통적인 표현형 분류인 “pink puffer”와 “blue bloater”가 잘 알려져 있으나, 이를 통해 COPD 다양한 표현형을 모두 나타낼 수는 없다. 표현형은 유전자형과 환경에 의해 결정된 개체의 외형적 특성으로 정의된다. COPD에서의 표현형 정의의 목적은 환자의 치료 반응과 예후를 예측할 수 있는 특성을 규명하는 것으로, 최근 COPD

consensus group에서는 임상적으로 의미 있는 지표인 증상, 악화, 치료반응, 질병의 진행 또는 사망과 연관된 COPD 환자의 특성으로 정의하였다<sup>10</sup>. 최근 COPD 표현형의 발굴과 임상적 검증을 위한 많은 연구가 진행되었다. COPD 표현형은 임상적, 생리적, 영상의학적 지표들을 이용하여 분류할 수 있으나, 아직 COPD 표현형 분류 체계는 정립되어 있지 않다. 현재 진행 중인 장기적인 전향적 코호트 연구를 통해 새로운 표현형 분류 및 임상적 검증이 이루어질 수 있을 것으로 기대된다.

최근 흉부전산화단층촬영(computed tomography, CT)을 이용한 표현형 연구가 많이 시행되었다. High resolution CT 또는 volumetric CT를 이용하여 COPD환자에서의 폐기종 정도와 기도 질환 정도를 정량적으로 평가할 수 있게 되었다<sup>11,12</sup>. CT에서의 pixel 또는 voxel의 attenuation density를 측정하여 특정 Hounsfield Unit 이하 부위를 계산하여 폐기종 정도를 정량적으로 평가할 수 있다. 이러한 폐기종 정도는 폐활량 검사의 FEV<sub>1</sub>과 독립적으로 환자의 삶의 질, 악화와 연관되어 있으며<sup>13,14</sup>, CT에서의 폐기종이 심할수록 폐기능 감소가 빠르며 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>15,16</sup>. 또한 CT를 통하여 segmental or subsegmental bronchus wall thickness를 측정할 수 있으며, 이러한 기도벽의 두께는 폐기종의 정도와 함께 환자의 삶의 질 및 악화 빈도와 연관이 있다<sup>13,14</sup>. 또한 호기시의 CT를 통해 COPD 환자에서의 소기도질환(small airway disease)으로 인한 air-trapping 정도를 평가할 수 있다. 그러나 expiratory CT 단독으로는 소기도 질환과 폐기종에 의한 air-trapping을 구분할 수 없는 한계가 있다. 최근 흡기 시 CT 영상과 호기 시의 CT 영상을 registration하여 폐기종 부위와 소기도질환에 의한 air-trapping부위를 독립적으로 평가할 수 있는 기술이 개발되었으며, 이를 이용하여 COPD의 표현형 분류와 질병 진행과정을 분석할 수 있게 되었다<sup>17</sup>. 또한 폐동맥과 대동맥 직경의 비율이 COPD 환자의 악화를 예측할 수 있는 지표로 밝혀졌다<sup>18</sup>. 따라서 CT를 통한 폐기종, 소기도 질환 및 폐동맥의 변화를 평가하여 향후 치료 방침 결정에 유용하게 사용할 수 있다.

### 3. Recent Progress in COPD Genetics and Network Medicine (Edwin K. Silverman)

흡연이 COPD 발병의 주요 원인(80~90%)이나, 전체 흡연자 중 20~30%에서만 COPD가 발생하여 환경적인 요인 외에도 유전적인 소인이 크게 관여한다<sup>19</sup>. COPD 환자의 가계도 분석연구에서도 유전적 소인이 COPD 발병의 주요 위험인자이며, 유전율도 50~70%로 보고되고 있다<sup>20-23</sup>. COPD 발병과 연관된 유전인자로는 서구에서는 *SERPINA1* 유전 변이에 의한 alpha-1 antitrypsin deficiency가 COPD 발병 유전자로 잘 알려져 있다<sup>24</sup>. 최근 수년간 genome-wide association study (GWAS)를 통해 COPD 발병 및 표현형과 연관된 유전자 발굴 연구가 많이 이루어졌다. 현재까지 *HHIP*, *FAM13A*, *IREB2/CHRNA3/5* 등의 유전체가 COPD의 발병과 연관성이 있음이 대규모 코호트 연구에서 밝혀졌다<sup>25-29</sup>. 그러나 이러한 GWAS 연구에서 제시된 COPD 관련 유전자로는 아직 COPD 발병의 일부만을 설명할 수 있는 제한점이 있다. 이는 GWAS 연구를 통해 제시된 각종 위험 유전자 변이는 비교적 흔한 질환에서 확인되는 흔한변이(common variants) 중에서 발견된 것으로, 해당 유전자변이가 실제 질병 위험도에 미치는 영향은 크지 않으며(상대위험도 1.1~1.5), 유전자간의 상호작용 및 복합질환의 다양한 임상 표현형을 반영하지 않았기 때문이다<sup>30-32</sup>. 이러한 기존 연구의 제한점을 극복하기 위하여 폐기능 이외의 COPD의 다양한 표현형(폐기종 정도, 기도벽 두께, 악화 빈도, 폐기능 저하 속도 등)에 연관된 유전자를 발굴하기 위한 연구들이 지속되고 있다<sup>33</sup>. 또한 최근에는 차세대 염기서열 분석법인 exome sequencing, whole genome sequencing, RNA sequencing을 이용하여 COPD 발병 및 표현형에 연관된 유전자를 발굴하기 위한 연구가 진행 중이며, 유전자 이외에도 proteomic, metabolomic, meta-genomic을 이용한 multi-omic 기술을 이용한 복합질환 발병 메커니즘을 규명하고자 하는 연구가 시도되고 있다<sup>34-38</sup>.

Network medicine은 COPD와 같은 복합질환(complex disease)을 이해하기 위하여 network science와 systems biology를 활용하는 새로운 학문으로 대두되고 있다<sup>39</sup>. 대규모 환자-대조군에서의 GWAS 결과 새로운 질병 관련 유전자를 규명하고 있으나, 단일 유전자로 복합 질환을 설명하기에는 제한이 있다. 이는 다양한 유전자간 상호작용과 유전자와 환경과의 상호작용뿐만 아니라 여러 생물학적 네트워크의 변화가 복합질환의 발병에 관여하기 때문이다. 최근 복합질환의 병인 규명을 위한 multiple omics data를 통합 분석하여 복합 질환의 다양한 임상 표현형과 질병 발생 메커니즘을 규명하고자 하는 노력들이 시도되고 있다<sup>40</sup>.

#### 4. Autophagy and Inflammation in COPD (Augustine M.K. Choi)

Autophagy는 cytoplasmic organelle과 protein을 제거하는 과정으로 세포의 homeostasis와 생존에 중요하게 작용한다<sup>41</sup>. Autophagy는 손상된 단백질과 organelle을 autophagosome에 포획하여 lysosome과 결합함으로써 이를 분해시키는 과정이다. 이러한 autophagy는 stress 상태의 세포의 생존을 증가시키는 역할을 한다. 이와 반대로 autophagy는 apoptosis와도 연관되어 있음이 알려졌다. 최근 COPD에서도 autophagy가 질병의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. Human pulmonary epithelial cell에 cigarette smoking extract 노출 시 autophagy의 증가와 함께 apoptosis의 증가가 관찰되었다. 또한 human bronchial epithelial cell에 cigarette smoking extract를 처리하면 autophagic marker인 microtubule-associated protein 1 light chain 3B (LC3B)와 apoptosis 증가가 관찰된다<sup>42</sup>. 최근 마우스 동물 실험에서, 12주간의 흡연노출 C57Bl/6에서 autophagosome의 증가가 관찰되며, LC3B deficient mouse에서 흡연에 의한 apoptosis 감소와 폐기종 발생이 억제되었다. 이러한 LC3B의 작용은 Fas와 caveolin-1의 상호작용과 연관이 있는 것으로 나타났다<sup>43</sup>. 현재까지의 연구 결과 흡연에 의한 COPD 발생에 dysregulated autophagy가 관여하는 것으로 여겨지며, 향후 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

Inflammasome은 NOD-like receptor family (NLRP 3), apoptosis-associated adaptor molecule protein인 ASC, procaspase-1으로 구성된 multi-protein complex로서 caspase-1을 활성화시키고 pro-inflammatory cytokine인 IL-1 $\beta$ 와 IL-18분비를 증가시키는 역할을 한다<sup>44</sup>. 최근 COPD 환자의 sputum과 BAL fluid에서 IL-1 $\beta$ 와 IL-18의 증가가 관찰되고, 폐조직에서 caspase-1 activity 증가가 관찰되어 NLRP3 inflammasome이 COPD에서의 chronic inflammation과 연관되었을 가능성이 있음을 시사한다<sup>45</sup>. 최근 autophagy protein이 NLRP3 inflammasome-mediated mitochondrial DNA release 억제를 통해 innate immune response를 조절하는 것으로 밝혀져<sup>46</sup>, COPD에서의 dysregulated autophagy와 NLRP3 inflammasome의 역할에 대한 추가 연구를 통해 새로운 치료 후보 물질 발굴이 기대된다.

#### 참 고 문 헌

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
4. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
5. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee JH, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1481-8.
6. Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med* 2010;104:542-9.
7. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, Seo JB, Ra SW, Lee JH, et al. Different therapeutic responses in chronic obstructive pulmonary disease subgroups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1104-10.
8. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Lee YK, Seo JB, Kim N, et al. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:98-103.
9. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2011;183:1129-37.
10. 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;182:598-604.
  11. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006;238:1036-43.
  12. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1102-8.
  13. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
  14. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:399-406.
  15. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
  16. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012;141:1216-23.
  17. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
  18. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al; COPDGene Investigators; ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
  19. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1770-8.
  20. McClearn GE, Svartengren M, Pedersen NL, Heller DA, Plomin R. Genetic and environmental influences on pulmonary function in aging Swedish twins. *J Gerontol* 1994;49:264-8.
  21. Tishler PV, Carey VJ, Reed T, Fabsitz RR. The role of genotype in determining the effects of cigarette smoking on pulmonary function. *Genet Epidemiol* 2002;22:272-82.
  22. Zhai G, Valdes AM, Cherkas L, Clement G, Strachan D, Spector TD. The interaction of genes and smoking on forced expiratory volume: a classic twin study. *Chest* 2007;132:1772-7.
  23. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, van der Sluis S, Kyvik KO, Silverman EK, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study. *Respir Med* 2010;104:1890-5.
  24. Ganrot PO, Laurell CB, Eriksson S. Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1967;19:205-8.
  25. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
  26. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
  27. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, Srisuma S, Lange C, Litonjua A, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009;85:493-502.
  28. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al; ICGN Investigators. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
  29. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat M, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
  30. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
  31. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53.

32. Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010;11:446-50.
33. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al; ECLIPSE and ICGN Investigators. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1498-505.
34. Spira A, Beane J, Pinto-Plata V, Kadar A, Liu G, Shah V, et al. Gene expression profiling of human lung tissue from smokers with severe emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:601-10.
35. Ning W, Li CJ, Kaminski N, Feghali-Bostwick CA, Alber SM, Di YP, et al. Comprehensive gene expression profiles reveal pathways related to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14895-900.
36. Chen ZH, Kim HP, Ryter SW, Choi AM. Identifying targets for COPD treatment through gene expression analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:359-70.
37. Wang IM, Stepaniants S, Boie Y, Mortimer JR, Kennedy B, Elliott M, et al. Gene expression profiling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:402-11.
38. Biesecker LG. Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nat Genet* 2010;42:13-4.
39. Barabási AL. Network medicine--from obesity to the "diseasome". *N Engl J Med* 2007;357:404-7.
40. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1129-37.
41. Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M, Green-Thompson ZW, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2010;90:1383-435.
42. Chen ZH, Kim HP, Sciruba FC, Lee SJ, Feghali-Bostwick C, Stolz DB, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2008;3:e3316.
43. Chen ZH, Lam HC, Jin Y, Kim HP, Cao J, Lee SJ, et al. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B (LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:18880-5.
44. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-32.
45. Birrell MA, Eltom S. The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacol Ther* 2011;130:364-70.
46. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011;12:222-30.