



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월21일

(11) 등록번호 10-2511596

(24) 등록일자 2023년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6827 (2018.01) C12Q 1/6883 (2018.01)(52) CPC특허분류
C12Q 1/6827 (2018.05)
C12Q 1/6883 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2020-0177806

(22) 출원일자 2020년12월17일

심사청구일자 2020년12월17일

(65) 공개번호 10-2022-0087271

(43) 공개일자 2022년06월24일

(56) 선행기술조사문헌

Andre Franke et al., PLOS ONE, 8, e691, 2007.*

Jian-Quan Luo et al., Pharmacogenetics and Genomics, 24, p.306-313, 2014.*

Jian-Quan Luo 등, Scientific Reports, 5:17253, 2015.*

Par Hallberg et al., Pharmacogenomics, 18(3), p.201-213, 2017.

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

대한민국 (식품의약품안전처장)

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

(72) 발명자

이상학

서울특별시 강남구 압구정로29길 71, 33동 102호 (압구정동, 현대아파트)

이지현

서울특별시 종로구 송월길 99, 206동 1303호(홍파동, 경희궁자이 2단지)

이찬주

서울특별시 은평구 은평로8길 7, 5층(응암동)

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

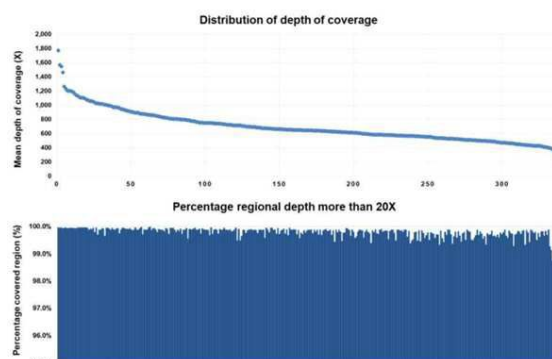
심사관 : 이재영

(54) 발명의 명칭 단일염기다형성을 이용한 안지오텐신 전환효소억제제 이상반응 진단용 조성물 및 이를 이용한 방법

(57) 요약

단일염기다형성(SNP) 마커를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물 및 키트, 및 상기 마커를 이용한 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험도에 대한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 일 양상에 따른 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물을 활용하면 안지오텐신 전환효소 억제제에 대한 이상작용을 나타낼 수 있는 고 위험군을 효과적으로 진단 또는 분류할 수 있으므로, 이상반응 없이 ACEI를 효과적으로 활용하여 심혈관계 질환을 가진 환자의 위험도를 경감하면서 개인 별 맞춤형 치료가 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/156 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1475011843
과제번호	DY0002257761-18182임상평410-1
부처명	식품의약품안전처
과제관리(전문)기관명	식품의약품안전평가원
연구사업명	안전성평가기술개발연구(R&D)
연구과제명	안지오텐신 전환효소억제제(ACEI)의 이상반응 생체 지표 발굴 및 임상시험 검증(1)
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단(본교)
연구기간	2020.01.01 ~ 2021.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

NELL1 유전자의 단일염기다형성(SNP) 마커를 검출하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응을 진단하기 위한 조성물로서,

상기 단일염기다형성(SNP) 마커는 rs8176786 또는 rs10766756인 것인 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 폴리뉴클레오티드는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 포함하는 것인 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 단일염기다형성 마커는 인간 11번 염색체의 20,959,394번째 C/T 염기가 존재하는 NELL1 유전자 내 rs8176786 단일염기다형성 부위 또는 인간 11번 염색체의 21,009,736번째 T/C 염기가 존재하는 NELL1 유전자 내 rs10766756 단일염기다형성 부위를 포함하는 것인 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응은 기침, 저혈압, 졸림, 호흡곤란, 가슴통증, 부종, 크레아틴 상승 및 두통으로 이루어진 군에서 선택된 것인 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물.

청구항 7

NELL1 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커 좌위에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응을 진단하기 위한 키트로서,

상기 단일염기다형성(SNP) 마커는 rs8176786 또는 rs10766756인 것인 키트.

청구항 8

1)개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계;

2)수득된 생물학적 시료로부터 NELL1 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커의 다형성 부위를 증폭하거나 프로브와 혼성화 하는 단계; 및

3)증폭된 또는 혼성화된 다형성 부위의 유전자형을 확인하여 유전자형이 위험 대립유전자(risk allele)에 해당하는 경우, 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험군으로 판단하는 단계를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험도에 대한 정보를 제공하는 방법으로서,

상기 단일염기다형성(SNP) 마커는 rs8176786 또는 rs10766756인 것인 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 생물학적 시료는 혈액, 혈장, 혈청, 소변 및 타액으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이

상인 것을 특징으로 하는 포함하는 것인 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

청구항 8에 있어서, 상기 단계 3)의 위험군으로 판단하는 단계는

상기 rs8176786 단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 또는

상기 rs10766756 단일염기다형성 부위의 유전자형이 “C” 인 경우에 개체를 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응에 대한 위험군으로 판단하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 단일염기다형성(SNP) 마커를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물 및 키트, 및 상기 마커를 이용한 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험도에 대한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 안지오텐신 전환효소억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI)는 고혈압과 울혈성 심부전의 1차 치료 약제로 심혈관질환 환자에게 핵심적인 역할을 하는 약제로 알려져 있다. 이 약제는 신장내 혈관저항을 낮추고, 소변을 통한 나트륨 배출을 증가시켜서 혈압을 떨어트리며, 또한 심장 재형성 과정에서 심장보호 효과가 있고, 예후 개선이 입증되어 가장 중요한 약제인 것으로 알려져있다.
- [0003] 하지만 ACEI는 이에 대한 이상반응 또는 부작용 때문에 사용할 수 없는 경우가 있으며, 동양인에서 이런 부작용의 빈도가 더 높아 중요한 문제로 여겨지고 있다. 동아시아 국가에서 20%내외로 보고되고 있으며, 특히 상기 이상반응 중 가장 흔한 기침 부작용은 경험자중 1/4 정도가 약을 중단할 정도로 그 정도가 심하다고 알려져 있다.
- [0004] 국내 질환분포의 서구화와 고령화에 따라 심혈관질환 환자가 꾸준히 증가 추세이나, ACEI 약물 부작용에 대해서는 특별한 대책이 없는 상황이다. 특히 ACEI 이상반응은 매우 흔하고 약물 유지에 장애물로 작용하는데 반해, 그 기전과 예측에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 한국 등록특허 제 10-1927343 B1

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 일 양상은 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물을 제공한다.
- [0007] 다른 양상은 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 키트를 제공한다.
- [0008] 또 다른 양상은 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험도에 대한 정보를 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 일 양상은 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상 유전자의 단일염기다형성(SNP) 마커를 검출하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응을 진단하기 위

한 조성물을 제공한다.

- [0010] 용어 “단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)”은 게놈에서 단일염기(A, T, C 또는 G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체(individual)의 쌍 염색체 간에 다른 경우에 발생하는 DNA 서열의 다양성을 의미한다. 예를 들어, 서로 다른 개체의 세 개의 DNA 단편들(예: AAGT[A/A]AG, AAGT[A/G]AG, AAGT[G/G]AG)처럼 단일염기에서 차이를 포함하는 경우, 두 개의 대립 유전자(C 또는 T)라고 부르며, 일반적으로 거의 모든 SNPs는 두 개의 대립 유전자를 가진다. 한 집단(population)내에서, SNP는 소수 대립인자 빈도(minor allele frequency, MAF; 특정 집단에서 발견되는 유전자위치(locus)에서 가장 낮은 대립인자 빈도)로 할당될 수 있다. 단일염기는 폴리뉴클레오타이드 서열에 치환(대체), 제거(결실) 또는 첨가(삽입)될 수 있다. SNP는 번역 프레임의 변이를 유발할 수 있다. SNP는 인간 유전체 상에 가장 많이 존재하는 유전적 다형성으로, 유전학적으로 SNP 위치에 따라 각 개체에 큰 차이를 야기할 수 있다. 예를 들면, SNP가 단백질을 암호화하고 있는 위치에 존재할 경우, 단백질의 구조에 영향을 미쳐 단백질 기능이 달라질 수 있고, 질병을 유발할 수 있다. SNP가 단백질을 암호화하지 않는 비암호화 영역에 존재할 경우, 즉 프로모터(promoter) 또는 인트론(intron)에 존재할 경우, 각각에 대하여 단백질의 발현 수준에 차이를 가져와 그 단백질의 전체적인 활성이 증가 또는 감소할 수 있고, 선택적 이어맞추기(alternative splicing)를 통하여 비정상적 단백질이 발현될 수도 있다.
- [0011] 용어 “다형성”은 군집 내에서 변하는 유전자의 서열에서의 배치를 지칭한다. 다형성은 상이한 “대립유전자”로 구성된다. 이러한 다형성의 배치는 유전자에서의 그의 위치 및 그에서 발견되는 상이한 아미노산 또는 염기에 의해 확인될 수 있다. 이러한 아미노산 변이는 2개의 상이한 대립유전자인, 2개의 가능한 변이체 염기, C 및 T의 결과이다. 유전자형은 2개의 다른 별개의 대립유전자로 구성되기 때문에, 여러 가능한 변이체 중 임의의 변이체가 어느 한 개체에서 관찰될 수 있다 (예를 들어, 이 예에서, CC, CT 또는 TT). 개개의 다형성은 또한 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, NCBI 웹사이트 상에서 이용가능한 뉴클레오타이드 염기 변이의 단일 뉴클레오타이드 다형성 데이터베이스(Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation)에서 사용되는 것인, 지정된 독특한 식별자 (“기준 SNP”, “refSNP” 또는 “rs#”)이다. 또한 “유전자형(genotype)”이라는 용어는 세포 또는 조직 샘플에서 특정 유전자의 특이적 대립유전자를 지칭한다.
- [0012] 상기 단일염기다형성은 유전자 코딩 서열, 유전자의 비-코딩 부위 또는 유전자 사이의 내부 지역(intergenic regions)에 포함될 수 있다. 유전자 코딩 서열 내의 SNP는 유전암호의 중복성(degeneracy)으로 인해 반드시 타겟 단백질의 아미노산 서열의 변이를 수반하는 것은 아니다. 동일한 폴리펩타이드 서열을 형성하는 SNP는 동의적(synonymous)이라 하고, 다른 폴리펩타이드 서열을 형성하는 SNP는 비-동의적(non-synonymous)이라고 한다.
- [0013] 상기 비-동의적 SNP는 미스센스 또는 넌센스일 수 있으며, 상기 미스센스 변이는 다른 아미노산을 발생시킬 수 있고 상기 넌센스 변이는 비정숙 종결코돈을 형성할 수 있다. 단백질-코딩 부위가 아닌 곳에 존재하는 SNP는 유전자 사일런싱, 전사인자 결합 또는 비-코딩 RNA 서열을 유발시킬 수 있다.
- [0014] 용어 “진단”은 병리 상태의 존재 또는 발명 가능성을 확인하는 것을 의미한다. 그 중에서도 일 양상은 특히 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단에 유용하다. 일 양상의 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자의 SNP가 이러한 지표 기능을 하므로 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단 인자로 이용할 수 있다. 즉, 이러한 유전자들의 다형성 측정은 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응을 나타낼 수 있는 개체인지 진단 또는 판단하는데 유용한 지표(진단 마커)로 사용될 수 있다.
- [0015] 상기 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커는 rs2252726, rs8176786, rs10766756, rs2252726, rs8176746, Rs4149056, rs8176719, rs8176749, rs8176747, rs8176720, rs77063376, rs3830637, rs10154841 및 rs2774602로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 단일염기다형성(SNP) 마커를 포함하는 것일 수 있다. 추가적으로 단일염기다형성 마커는 RBFOX3 및 BDKRB2의 유전자에 존재하는 것을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 각각 rs2061538 또는 rs5224가 단일염기다형성 마커로 포함될 수 있다.
- [0016] 상기 NELL1 유전자는 11번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 4745이다. 상기 ABO 유전자는 9번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 28이다. 상기 PDE11A 유전자는 2번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 50940이다. 상기 CACNA1D 유전자는 3번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 776이다. 상기 SLC01B 유전자는 12번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 10599이다. 상기 RBFOX3 유전자는 17번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 146713이다. 상기 BDKRB2 유전자는 14번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의

GenBank Accession Gene ID는 624이다.

- [0017] 통상의 기술자라면 상기 등록번호를 이용하여 변이의 위치 및 서열을 용이하게 확인할 수 있을 것이다. UCSC genome browser 또는 GenBank에 등록되어 있는 번호에 해당하는 구체적인 서열은 시간이 지남에 따라 다소 변경될 수 있다. 본 발명의 범위가 상기 변경된 서열에도 미치는 것은 통상의 기술자에게 자명할 것이다.
- [0018] 상기 단일염기다형성 마커는 인간 11번 염색체의 20,959,394번째 C/T 염기가 존재하는 NELL1 유전자 내 rs8176786 단일염기다형성 부위 또는 인간 11번 염색체의 21,009,736번째 T/C 염기가 존재하는 NELL1 유전자 내 rs10766756 단일염기다형성 부위를 포함하는 것일 수 있다. 또한 단일염기다형성 마커는 인간 2번 염색체의 178,844,286번째 C/T 염기가 존재하는 PDE11A 유전자 내 rs2252726 단일염기다형성 부위를 포함하는 것일 수 있다.
- [0019] 아울러, 상기 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응(ACE Inhibitor Intolerance)은 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하는 경우 약물에 대하여 투여받은 개체가 나타낼 수 있는 부작용을 의미하며, 예를 들면 상기 이상반응은 안지오텐신 전환효소 억제제에 의한 기침, 저혈압, 졸림, 호흡곤란, 가슴통증, 부종, 크레티닌 상승 및 두통으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.
- [0020] 일 양상의 조성물은 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1의 유전자의 단일염기다형성 마커를 검출할 수 있는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 프라이머 또는 이의 쌍, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 포함할 수 있으며, 상기 각각의 프라이머 쌍, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드는 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1의 유전자의 단일염기다형성 마커에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0021] 상기 프라이머는 증폭된 PCR 산물이 차세대 시퀀서(NGS)를 이용하여 신경교종을 효과적으로 진단 및 예후를 예측하기 위해 최적 크기의 비교 서열을 얻을 수 있도록 서열을 증폭하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0022] 상기 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드는 검출 가능한 표지로 표지된 것인 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 검출 가능한 표지는 검출 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질로서, 형광물질, 예를 들면, Cy3 및 Cy5와 같은 물질을 포함하는 검출 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질일 수 있다. 상기 검출 가능한 표지는 핵산의 혼성화 결과를 확인할 수 있다.
- [0023] 용어 “프라이머 (primer)”는 중합효소에 의한 뉴클레오티드의 중합반응에서, 개시점으로 작용할 수 있는 단일가닥의 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 예를 들면, 상기 프라이머는 적합한 온도 및 적합한 완충액 내에서 적합한 조건, 즉, 4종의 다른 뉴클레오티드 트리포스페이트 및 중합효소의 존재 하에서 주형-지시 (template-directed) DNA 합성의 개시점으로 작용할 수 있는 단일가닥의 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 프라이머의 적합한 길이는 다양한 인자, 예를 들면, 온도와 프라이머의 용도에 따라 달라질 수 있다. 상기 프라이머는 길이가 5 내지 100nt, 5 내지 70nt, 10 내지 50nt, 또는 15 내지 30nt인 것일 수 있다. 예를 들면, 프라이머의 길이가 짧을수록, 낮은 어닐링 (annealing) 온도에서 주형과 충분히 안정된 혼성화 복합체를 형성할 수 있다.
- [0024] 상기 프라이머는 포스포로티오에이트 (phosphorothioate), 알킬포스포로티오에이트와 같은 뉴클레오티드 유사체 (analogue), 펩티드 핵산 (peptide nucleic acid) 또는 삽입 물질 (intercalating agent)을 더 포함할 수 있다. 또한, 형광, 인광 또는 방사성을 발하는 표지 물질을 더 포함할 수 있다. 상기 형광 표지 물질은 VIC, NED, FAM, PET, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 표지 물질은 상기 폴리뉴클레오티드의 5' 말단에 표지될 수 있다. 또한, 방사성 표지 물질은, 32P 또는 35S 와 같은 방사성 동위원소가 첨가된 중합효소 연쇄 반응 (polymerase chain reaction: PCR, 이하 'PCR'이라고 함) 반응액을 이용한 PCR 반응을 통해 증폭 산물에 혼입될 수 있다.
- [0025] 용어 “프로브 (probe)”는 상보적인 폴리뉴클레오티드 가닥에 서열 특이적으로 결합할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 말한다. 상기 프로브는 길이가 5 내지 100nt, 10 내지 90nt, 15 내지 80nt, 20 내지 70nt, 또는 30 내지 50nt인 것일 수 있다. 상기 프로브는 혼성화 방법, 예를 들면 마이크로어레이 (microarray), 서던 블로팅, 다이 나믹 대립유전자-특이적 혼성화 (dynamic allele-specific hybridization) 및 DNA 칩 등을 이용한 방법에 이용될 수 있다. 마이크로어레이는 당업계에 알려진 의미로 사용되며, 예를 들면, 기관 상의 복수 개의 구분된 영역에 프로브 또는 프로브의 집단이 고정화되어 있는 것일 수 있다. 상기 기관은 적합한 견고성 또는 반-견고성 지지체로서, 예를 들면, 막, 필터, 칩, 슬라이드, 웨이퍼, 파이버, 자기성 비드 또는 비자기성 비드, 젤, 튜빙, 플레이트, 고분자, 미소입자 및 모세관을 포함할 수 있다. 상기 프로브 또는 그에 상보적인 프로브는 개체로부터 수득된 핵산과 혼성화되고 그로부터 얻어지는 혼성화 정도를 측정할 수 있는 방법에 이용될 수 있다.

- [0026] 상기 프로브는 단일쇄일 수 있으며, 바람직하게는 SNP 또는 SNP에 상보적인 뉴클레오타이드를 포함하는 10 내지 30개의 연속적인 뉴클레오타이드인 올리고디옥시리보뉴클레오타이드일 수 있다. 또한 상기 프로브는 SNP에 상보적인 프로브는 자연 dNMP(즉, dAMP, dGMP, dCMP 및 dTMP), 뉴클레오타이드 유사체 또는 유도체를 포함할 수 있다. 또한, 상기 프로브는 리보뉴클레오타이드도 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 프로브는 골격 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대, 펩타이드 핵산 (PNA) (M. Egholm et al., Nature, 365:566-568(1993)), 포스포로티오에이트 DNA, 포스포로디티오에이트 DNA, 포스포로아미데이트 DNA, 아마이드-연결된 DNA, MMI-연결된 DNA, 2'-O-메틸 RNA, 알파-DNA 및 메틸포스포네이트 DNA, 당 변형된 뉴클레오타이드 예컨대, 2'-O-메틸 RNA, 2'-플루오로 RNA, 2'-아미노 RNA, 2'-O-알킬 DNA, 2'-O-알릴 DNA, 2'-O-알카이닐 DNA, 핵소스 DNA, 피라노실 RNA 및 안히드로핵시톨 DNA, 및 염기 변형을 갖는 뉴클레오타이드 예컨대, C-5 치환된 피리미딘(치환기는 플루오로-, 브로모-, 클로로-, 아이오도-, 메틸-, 에틸-, 비닐-, 포르밀-, 에틸-, 프로피닐-, 알카이닐-, 티아조릴-, 이미다조릴-, 피리딜- 포함), C-7 치환기를 갖는 7-테아자퓨린(치환기는 플루오로-, 브로모-, 클로로-, 아이오도-, 메틸-, 에틸-, 비닐-, 포르밀-, 알카이닐-, 알켄일-, 티아조릴-, 이미다조릴-, 피리딜-), 이노신 및 디아미노퓨린을 포함할 수 있다.
- [0027] 다른 양상은 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기 다형성(SNP) 마커 좌위에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오타이드를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응을 진단하기 위한 키트를 제공한다.
- [0028] 상기 키트에는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응의 진단을 위하여 선택적으로 ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커 좌위에 특이적으로 결합하는 프로브 또는 증폭할 수 있는 프라이머 뿐만 아니라 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성성분 조성물, 용액, 또는 장치가 포함될 수 있다.
- [0029] 일 양상의 키트에는 유리 또는 나이트로셀룰로스와 같은 지지체의 표면에 항원이 부착될 수 있으며, 상기 마이크로어레이 제조 기술은 예를 들면 Schena et al., 1996, Proc Natl Acad Sci USA. 93(20):10614-9; Schena et al., 1995, Science 270(5235):467-70; 및 U.S. Pat. Nos. 5,599,695, 5,556,752 또는 5,631,734를 참조할 수 있다. 형광 광도는 스캐닝 콘포칼 현미경이 사용될 수 있으며, 예를 들면 Affymetrix, Inc. 또는 Agilent Technologies, Inc 등에서 입수할 수 있다.
- [0030] 상기 키트 (kit)는 타겟 유전자의 유전자 변이를 예측하기 위한 키트일 수 있다. 키트는 당업계에 알려진 의미로 사용된다. 상기 키트는 예를 들면, 상기한 바와 같은 폴리뉴클레오타이드와 그의 특정 용도에 필요한 항목들을 포함하는 것일 수 있다. 상기한 바와 같은 폴리뉴클레오타이드와 함께 그의 사용 방법에 필요한 시약을 포함하는 것일 수 있다.
- [0031] 일 양상의 키트는 증폭 반응을 수행하기 위한 시약을 포함할 수 있으며, 내열성 DNA 중합효소, dNTPs, 버퍼 등을 포함할 수 있다. 또한, 일 양상의 키트는 최적의 반응 수행 조건을 기재한 사용자 안내서를 추가로 포함할 수 있다. 안내서는 키트 사용법, 예를 들면, PCR 완충액 제조 방법, 제시되는 반응 조건 등을 설명하는 인쇄물이다. 안내서는 팜플렛 또는 전단지 형태의 안내 책자, 키트에 부착된 라벨, 및 키트를 포함하는 패키지의 표면에 설명을 포함한다. 또한, 안내서는 인터넷과 같이 전기 매체를 통해 공개되거나 제공되는 정보를 포함한다.
- [0032] 또 다른 양상은 1)개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 2)수득된 생물학적 시료로부터 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커의 다형성 부위를 증폭하거나 프로브와 혼성화 하는 단계; 및 3)증폭된 또는 혼성화된 다형성 부위의 유전자형을 확인하여 유전자형이 위험 대립유전자(risk allele)에 해당하는 경우, 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험군으로 판단하는 단계를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 위험도에 대한 정보를 제공하는 방법.을 제공한다.
- [0033] 용어 “시료”는 혈액 및 생물학적 기원의 기타 액상 시료, 생검 표본, 조직배양과 같은 고형 조직 시료 또는 이로부터 유래된 세포가 포함되며, 예를 들면 환자의 혈액, 혈장, 혈청, 소변 및 타액으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 보다 구체적으로 혈액, 혈청, 혈장, 림프액, 뇌척수액, 복수, 요 및 조직생검으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 시료는 검출에 사용하기 전에 전처리할 수 있다. 예를 들어, 여과, 증류, 추출, 농축, 방해 성분의 불활성화, 시약의 첨가 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 시료로부터 핵산 및 단백질을 분리하여 검출에 사용할 수 있다.
- [0034] 상기 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계는 통상의 DNA 분리방법에 의하여 수행될 수 있다. 예를

들면, 표적 핵산을 중합효소 연쇄 반응 (polymerase chain reaction: PCR), 리가제 연쇄 반응 (ligase chain reaction: LCR), 전사 증폭 (transcription amplification), 또는 실시간-핵산 서열 기초 증폭 (realtime-nucleic acid sequence based amplification: NASBA)을 통하여 증폭하고 이를 정제하여 얻을 수 있다.

[0035] 상기 2) 단계의 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커는 rs2252726, rs8176786, rs10766756, rs2252726, rs8176746, rs4149056, rs8176719, rs8176749, rs8176747, rs8176720, rs77063376, rs3830637, rs10154841 및 rs2774602로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것일 수 있으며, 추가적으로 rs2061538 또는 rs5224가 포함될 수 있다.

[0036] 상기 단계 3)의 위험군으로 판단하는 단계는 상기 rs2252726단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs8176786단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs10766756단일염기다형성 부위의 유전자형이 “C” 인 경우, 상기 rs2252726단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs8176746단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs4149056단일염기다형성 부위의 유전자형이 “C” 인 경우, 상기 rs8176719단일염기다형성 부위의 유전자형이 “C” 인 경우, 상기 rs8176749단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs8176747단일염기다형성 부위의 유전자형이 “G” 인 경우, 상기 rs8176720단일염기다형성 부위의 유전자형이 “C” 인 경우, 상기 rs77063376단일염기다형성 부위의 유전자형이 “A” 인 경우, 상기 rs3830637단일염기다형성 부위의 유전자형이 “GGA” 인 경우, 상기 rs10154841 단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 상기 rs2774602단일염기다형성 부위의 유전자형이 “T” 인 경우, 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응에 대한 위험도가 높은 것으로 판단하는 것일 수 있으며, 추가적으로 상기 rs2061538 단일염기다형성 부위의 유전자형이 “A” 인 경우, 상기 rs5224 단일염기다형성 부위의 유전자형이 “A” 인 경우, 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응에 대한 위험도가 높아, 그 개체를 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응에 대한 위험군으로 판단하는 것일 수 있다.

[0037] 상기 방법에 있어서, 상기 유전형을 분석하는 단계는 뉴클레오티드 또는 염기 서열을 결정하는 방법으로서, 시퀀싱, 마이크로어레이에 의한 혼성화, 대립유전자 특이적인 PCR (allele specific PCR), 다이내믹 대립유전자 혼성화 (dynamic allele-specific hybridization), PCR 연장 분석, PCR-SSCP (PCR-single strand conformation polymorphism) 및 TaqMan 방법으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기법에 의해 수행되는 것일 수 있다. 상기 유전형을 분석하는 단계는 상기 조성물 또는 키트를 이용할 수 있다.

[0038] 시퀀싱 분석은 염기서열 결정을 위한 통상적인 방법을 사용할 수 있으며, 자동화된 유전자 분석기를 이용하여 수행될 수 있다. 대립유전자 특이적 PCR은 단일염기 변이가 위치하는 염기를 3' 말단으로 하여 고안한 프라이머를 포함한 프라이머 세트와 상기 단일염기 변이가 위치하는 DNA 단편을 증폭하는 PCR 방법을 의미한다. PCR 연장 분석은 먼저 단일염기 변이가 위치하는 염기를 포함하는 DNA 단편을 프라이머 쌍으로 증폭한 다음, 반응에 첨가된 모든 뉴클레오티드를 탈인산화시킴으로써 불활성화시키고, 여기에 단일염기 변이에 특이적인 연장 프라이머, dNTP 혼합물, 디디옥시뉴클레오티드, 반응 완충액 및 DNA 중합효소를 첨가하여 프라이머 연장반응을 수행함으로써 이루어진다. TaqMan 방법은 원하는 DNA 단편을 증폭할 수 있도록 프라이머 및 TaqMan 탐침을 설계 및 제작하고, 서로 다른 대립유전자의 탐침을 FAM 및 VIC로 표지 (Applied Biosystems)하여, 증폭 및 분석하는 단계로 수행된다.

[0039] 상기 방법의 개체는 인간을 포함한 포유동물일 수 있으나, 구체적으로 동아시아인, 더욱 구체적으로는 한국인일 수 있다.

발명의 효과

[0040] 일 양상에 따른 NELL1, ABO, PDE11A, CACNA1D 및 SLC01B1로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 유전자 단일염기다형성(SNP) 마커를 포함하는 안지오텐신 전환효소 억제제 이상반응 진단용 조성물을 활용하면 안지오텐신 전환효소 억제제에 대한 이상작용을 나타낼 수 있는 고 위험군을 효과적으로 진단 또는 분류할 수 있으므로, 이상반응 없이 ACEI를 효과적으로 활용하여 심혈관계 질환을 가진 환자의 위험도를 경감하면서 개인 별 맞춤형 치료가 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 디자인된 타겟 패널을 이용하여 피험자 샘플에 대한 타겟 NGS 데이터 분석을 수행한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실험예 및 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실험예 및 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0043] 실시예 1. 후보 유전자에 대한 NGS 분석을 통한 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI) 사용에 따른 이상반응 관련 유전자 변이 규명
- [0044] 1.1 GWAS 분석을 통한 후보 유전자 선정
- [0045] 연세대학교 세브란스 병원에서 기 구축된 심혈관 질환 후향적 코호트 중 ACEI를 사용한 경험이 있는 피험자 중 GWAS 데이터가 존재하는 피험자를 대상으로 ACEI 사용에 따른 이상반응 임상정보 분석을 통해 이상반응이 있는 군 (143명)과 이상반응이 없는 군 (85명)으로 구분하였다. 이 때, 이상반응이 있는 군은 일차적으로 기침을 포함한 다른 이상반응인 저혈압, 줄림, 호흡곤란, 가슴통증, 크레티닌 상승, 및 두통 등이 나타난 군도 모두 포함하였다.
- [0046] 이들 피험자를 대상으로 Axiom 게놈-와이드(Genome-Wide) ASI 어레이 칩(Array chip) raw data 파일인 CEL 파일을 이용하여 데이터 QC 후 전장 유전자 분석을 시행하였다. 샘플 QC에서 제외되는 피험자는 존재하지 않았고, 총 904,333 개의 마커 위치를 대상으로 마커 QC 후 668,091 개 마커 위치에 대해 연관성 분석을 진행하였다. 마커 QC 에 사용된 기준은 1) 하디-바인베르크 평형 (Hardy-Weinberg Equilibrium: HWE)의 $p\text{-value} \geq 1E-07$ 와 2) 콜 레이트(Call Rate)의 $\text{case} > 0.95$ 및 대조군 > 0.95 이며, 마지막으로 MAF (Minor Allele Frequency): $\text{case} > 0.01$ 또는 대조군 > 0.01 이었다.
- [0047] 연관성 분석은 PLINK를 이용하여 가법 모형(additive model)에 기반한 로지스틱 회귀(logistic regression) 분석을 통해 ACEI 이상반응 관련 유전자 변이를 스크리닝 하였으며, 관련된 신규 유전자변이를 확보하였다. 이 유전자 변이 영역을 중심으로 영역 플롯(regional plot)을 이용한 구간 연구를 통해 ACEI 이상반응 관련 총 5개의 후보 유전자로 CRIM1(Cysteine Rich Transmembrane BMP Regulator 1), NELL1(NEL-like protein 1), CACNA1D(Calcium channel voltage-dependent L type alpha 1D subunit), VOPP1 및 MYBPC1를 선정하였다.
- [0048] 1.2 생물정보학 분석을 통한 후보 유전자 선정
- [0049] 생물정보학 분석 기반 ACEI 약물 대사 경로에 관여하는 것으로 알려진 유전자, 특히 레닌-안지오텐신 시스템, 브래디키닌 경로 관련 변이를 추가적인 후보 유전자로 선정하였다.
- [0050] 유럽 PREDICTION-ADR 컨소시엄에서 972명, 5,161명의 환자 대조군을 대상으로 진행된 대규모 ACEI 불내성(intolerance) 관련 전장 유전체 분석 결과, 4개 유전자 부위의 8개 SNP 이 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 구체적으로 RBFOX3 (RNA Binding Protein Fox-1 Homolog 3), GABRG2 (Gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-2), SH2B1 (sarcoma (Src) homology 2 (SH2) B adaptor protein 1), MBOAT1 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 1) 유전자이며, 가장 강한 연관성을 보인 유전자는 RBFOX3 유전자인 것을 확인하였다.
- [0051] 스웨덴인을 대상으로 진행된 ACEI 사용에 따른 기침 유발 관련 전장 유전체 분석 연구 결과 CLASP1, PDE11A, KCNMB2, TGFA, SLC38A6 및 MMP16 유전자가 통계적으로 기침 유발과 연관성이 있는 것을 확인하였으며, eMERGE network에서 진행된 ACEI 사용에 따른 기침 유발 관련 전장 유전자 분석 결과 KCNIP4 유전자가 ACEI 사용에 따른 기침 유발과 관련이 있는 것으로 나타나, 상기 확인된 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI) 사용에 따른 이상반응 관련 유전자 역시 후보로 설정하였다.
- [0052] 실시예 2. 후보 유전자에 대한 NGS 분석을 통한 안지오텐신 전환효소 억제제 (ACEI) 사용에 따른 이상 반응 관련 최종 유전자 확인
- [0053] 2.1 NGS 분석을 위한 최종 타겟 패널의 설계
- [0054] 상기 실시예 1의 유전체 전장 분석 및 생물정보학적 연구를 통하여 안지오텐신 전환효소 억제제 (ACEI) 사용에 따른 이상 반응 관련 후보 유전자 부위인 34개 유전자와 14개 마커 변이 위치를 최종적으로 선정하고, 이를 표 1에 나타내었다. 이후, 혼성화 방법 기반 타겟 캡처 패널을 최종적으로 디자인하였다.

[0055] [표 1]

Gene (marker SNP)	Protein	Ref
CRIM1 (rs848547)	Cysteine Rich Transmembrane BMP Regulator 1	In house GWAS data
CACNA1D (rs3774602)	calcium voltage-gated channel	In house GWAS data
VOPP1 (rs1880528)	WBP1/VOPP1 family member	In house GWAS data
NELL1 (rs10766756)	neural EGFL like 1	In house GWAS data
MYBPC1 (rs11110928)	myosin binding protein C	In house GWAS data
RBFOX3 (rs2061538)	RNA binding fox-1 homolog	Pharmacogenet Genomics 2017, PREDICTION-ADR consortium GWAS data
GABRG2 (rs77370934)	γ-aminobutyric acid receptor subunit γ-2	Pharmacogenet Genomics 2017, PREDICTION-ADR consortium GWAS data
SH2B1 (rs192613545)	sarcoma (Src) homology 2 (SH2) B adaptor protein 1	Pharmacogenet Genomics 2017, PREDICTION-ADR consortium GWAS data
MBDAT1 (rs10946364)	membrane bound O-acyltransferase domain containing 1	Pharmacogenet Genomics 2017, PREDICTION-ADR consortium GWAS data
KCNIP4 (rs1495509)	Potassium Voltage-Gated Channel Interacting Protein	Pharmacogenomics J 2016, eMERGE network GWAS data
CLASP1 (rs62151109)	Cytoplasmic linker associated protein	Pharmacogenomics J. 2017, swedish GWAS data
PDE11A (rs2252726)	Phosphodiesterase 11A	Pharmacogenomics J. 2017, swedish GWAS data
TGFA (rs3771479)	Protransforming growth factor A	Pharmacogenomics J. 2017, swedish GWAS data
MMP16 (rs556450158)	Matrix metalloproteinase 16	Pharmacogenomics J. 2017, swedish GWAS data

Gene	Protein	Ref
ACE	Angiotensin converting enzyme	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
AGTR1	Angiotensin II receptor, type 1	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
BOKRB1	Bradykinin receptor B1	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
BOKRB2	Bradykinin receptor B2	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
CPN1	Carboxypeptidase N, polypeptide 1	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
CPN2	Carboxypeptidase N, polypeptide 2	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
MME	Membrane metalloendopeptidase	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
NK2R	neurokinin-2 receptor	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
TACR2	Tachykinin receptor 2	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
XPMP1	Aminopeptidase P1	KB candidate genes (gene that mediate kinin levels)
NOS1	Nitric oxide synthase 1	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGER1	Prostaglandin E receptor 1	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGER2	Prostaglandin E receptor 2	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGER3	Prostaglandin E receptor 3	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGER4	Prostaglandin E receptor 4	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGES	Prostaglandin E synthase	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGIR	Prostaglandin I2 receptor	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
PTGIS	Prostaglandin I2 synthase	KB candidate genes (gene involved in the inflammatory response)
SLCO1B1	sodium-independent bile acid transporter	KB candidate genes (gene involved in hepatic clearance of many drugs)
ABO	Blood-group ABO system transferase	KB candidate genes (gene related to ACE)
MCC	Mast cell chymase	KB candidate genes (gene generating angiotensin II)

[0056]

[0057] 2.2 타겟 패널 캡처 및 NGS 데이터 분석

[0058] 상기 실시예 2.1의 디자인된 타겟 패널을 이용하여 총 337명 피험자 샘플에 대해 타겟 NGS 분석을 진행하였고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 확인한 바와 같이, 확인한 모든 샘플의 평균 depth 는 300X 이상이었고, 평균 99.79% 영역에 최소 20x 이상의 depth를 얻을 수 있었다. 아울러, 20X 이상 영역에 대해 GATK calling 프로그램을 이용하여 각 샘플별 유전자 변이 위치에 대한 유전형(genotype) call을 진행하였으며, 총 405개의 변이를 확인하였다.

[0059] 2.3 ACEI 사용에 따른 이상반응 관련 연관성 분석 - 모든 이상반응과 관련하여

[0060] 상기 실시예 2.2에서 확인한 변이에 대한 ACEI 사용에 따른 이상반응 관련 연관성 분석을 진행하였다. 총 337명 환자 중 ACEI 이상반응 경험군은 213명으로 순서대로 기침 112명, 저혈압 28명, 졸림 21명, 호흡곤란 11명, 가슴통증 6명, 부종 5명, 크레틴 상승 5명, 및 두통 5명이고, 이상반응을 경험하지 않은 군은 124명인 것으로 나타났다. 이후 상기 연관성 분석을 이상반응 경험군과 미 경험군에 관하여 진행하였고, 이 결과를 표 2에 나타내었다.

[0061] [표 2]

[0062] ACEI 이상반응 경험군 (n=213명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs5224	BDKRB2 p.Thr264Thr	chr14:96,707,457	A/G (A)	19.8	15.5	0.1680	AA	1 (0.8)	9 (4.2)	0.0033
							AG	47 (37.9)	48 (22.5)	
							GG	76 (61.3)	156 (73.2)	
							CC	110 (88.7)	167 (78.4)	
rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	chr11:20,959,394	C/T (T)	5.6	11.0	0.0182	CT	14 (11.3)	45 (21.1)	0.0182
							TT	0 (0.0)	1 (0.5)	
							TT	81 (65.3)	116 (54.5)	
							TC	41 (33.1)	83 (39.0)	
rs10766756	NELL1 intron	chr11:21,009,736	T/C (C)	18.1	26.1	0.0228	CC	2 (1.6)	14 (6.6)	0.0228
							TT	2 (1.6)	0 (0.0)	
							TC	30 (24.2)	73 (34.3)	
							CC	92 (74.2)	140 (65.7)	
rs4974538	CPN2 p.Gln509Arg	chr3:194,061,906	T/C (T)	13.7	17.1	0.2747	GG	119 (96.0)	212 (99.5)	0.0234
							GT	5 (4.0)	1 (0.5)	
							TT	0 (0.0)	0 (0.0)	
							TT	34 (27.4)	55 (25.8)	
rs561868018	TGFA p.Leu9Leu	chr2:70,780,347	G/T (T)	2.0	0.2	0.0275	TA	70 (56.5)	103 (48.4)	0.0269
							TT	0 (0.0)	0 (0.0)	
							TA	70 (56.5)	103 (48.4)	
							AA	20 (16.1)	55 (25.8)	
rs10946364	MBOAT1 intron	chr6:20,177,222	T/A (A)	44.4	50.0	0.1742	TA	70 (56.5)	103 (48.4)	0.0422
							TA	70 (56.5)	103 (48.4)	
							TA	70 (56.5)	103 (48.4)	
							AA	20 (16.1)	55 (25.8)	

[0063]

[0064] 상기 표 2에서 확인한 바와 같이, ACEI에 의하여 발생하는 모든 이상반응에 대한 연관성 분석 결과 한국인 GWAS 분석에서 의미있다고 확인된 NELL1 intron 유전자 변이인 rs10766756가 타겟 시퀀싱 분석에서도 유의적으로 ACEI 이상반응과 연관되어 있음이 확인되었다. 추가적으로 NELL1 exonic 변이인 rs8176786(NELL1 p.Arg382Trp) 또한 ACEI 이상반응과 관련성 높은 변이인 것으로 확인되었고, MBOAT1 유전자 변이 마커인 rs10946364가 모든 이상반응 경험군 유전형 분석인 TT vs TA&AA 분석에서 0.04의 값을 나타내 연관성이 높은 것으로 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

[0065] 또한, 이상반응 발생 시기가 중간값인 5개월보다 빨리 발생한 경우를 중증 케이스(extreme case)로 구분하였으며, 이들 중증 이상반응 경험군(118명)과 미 경험군(124명)과의 연관성 분석도 추가적으로 진행하였고, 이 결과를 표 3에 나타내었다.

[0066] [표 3]

[0067] ACEI 이상반응 중증 경험군 (n=118명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs5224	BDKRB2 p.Thr264Thr	chr14:96,707,457	A/G (A)	19.8	16.1	0.3436	AA	1 (0.8)	8 (6.8)	0.0003
							AG	47 (37.9)	22 (18.6)	
							GG	76 (61.3)	88 (74.6)	
							CC	43 (34.7)	40 (33.9)	
rs2071084	BDKRB1 p.Pro41Pro	chr14:96,730,142	A/G (A)	23.0	19.1	0.3155	AG	47 (37.9)	25 (21.2)	0.0107
							GG	72 (58.1)	83 (70.3)	
							CC	43 (34.7)	40 (33.9)	
							CT	46 (37.1)	59 (50.0)	
rs2252726	PDE11A intron	chr2:178,844,286	C/T (T)	46.8	41.1	0.2339	TT	35 (28.2)	19 (16.1)	0.0302
							GG	80 (64.5)	89 (75.4)	
							GA	40 (32.3)	29 (24.6)	
							AA	4 (3.2)	0 (0.0)	
rs2061538	RBFOX3 intron	chr7:77,112,562	G/A (A)	19.4	12.3	0.0352	TT	81 (65.3)	64 (54.2)	0.0352
							TC	41 (33.1)	46 (39.0)	
							CC	2 (1.6)	8 (6.8)	
							CC	2 (1.6)	8 (6.8)	

[0068]

[0069] 상기 표 3에서 확인한 바와 같이, ACEI 이상반응 중증 경험군에서도 NELL 1 유전자 변이인 Rs10766756가 유의한 차이를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또한, PDE11A intron 변이인 Rs2252726과 RBFOX3 intron 변이인 Rs2061538도 연관성이 높은 것을 확인할 수 있었다.

[0070] 2.4 ACEI 사용에 따른 이상반응 관련 연관성 분석 - ACEI 에 대한 각각의 이상반응과 관련하여

[0071] ACEI 이상반응 경험군중 가장 흔한 이상반응인 기침 이상반응 경험군은 112명으로 가장 많았고, 다음은 저혈압 (hypotension) 경험군 28명, 줄림 (dizziness) 경험군 21명, 호흡곤란 (dyspnea) 경험군 11명 순으로 나타났으며, 이들 각각 이상반응 경험군과 미 경험군 124명에 대한 연관성 분석을 진행하였다.

[0072] 이 중 기침 이상반응 경험군의 경우 기침 발생 중간값은 3개월이었고, 3개월보다 빨리 이상반응이 발생한 환자를 중증 케이스로 분류하였다. 이에, 상기 기침 이상반응 경험군(n=112명)과 미 경험군(n=124명)과의 연관성을

분석한 결과를 표 4에 나타내었다. 또한 이들 중증 기침 이상반응 경험군(n=58명)과 미 경험군(n=124명)과의 연관성 분석도 추가적으로 진행하였고, 이의 결과를 표 5에 나타내었다.

[표 4]

ACEI 기침 이상반응 경험군 (n=112명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs147912715	ACE p.Gln59Gln	chr17:61,554,632	G/A (A)	6.0	0.9	0.0024	GG	110 (88.7)	110 (98.2)	0.0024
							GA	13 (10.5)	2 (1.8)	
							AA	1 (0.8)	0 (0.0)	
rs5224	BDKRB2 p.Thr264Thr	chr14:96,707,457	A/G (A)	19.8	17.9	0.6383	AA	1 (0.8)	7 (6.3)	0.0065
							AG	47 (37.9)	26 (23.2)	
							GG	76 (61.3)	79 (70.5)	
rs10766756	NELL1 intron	chr11:21,009,736	T/C (C)	18.1	27.7	0.0154	TT	81 (65.3)	56 (50.0)	0.0154
							TC	41 (33.1)	50 (44.6)	
							CC	2 (1.6)	6 (5.4)	
rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	chr11:20,959,394	C/T (T)	5.6	11.2	0.0434	CC	110 (88.7)	87 (77.7)	0.0343
							CT	14 (11.3)	25 (22.3)	
							TT	0 (0.0)	0 (0.0)	

[표 5]

ACEI 기침 이상반응 중증 경험군 (n=58명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs5224	BDKRB2 p.Thr264Thr	chr14:96,707,457	A/G (A)	19.8	19.8	1.0000	AA	1 (0.8)	8 (10.3)	0.0008
							AG	47 (37.9)	11 (19.0)	
							GG	76 (61.3)	41 (70.7)	
rs4309	ACE p.Pro405Pro	chr17:61,559,923	C/T (C)	42.7	45.7	0.6504	CC	26 (21.0)	7 (12.1)	0.0118
							CT	54 (43.5)	39 (67.2)	
							TT	44 (35.5)	12 (20.7)	
rs3745459	PTGER1 p.Ala272Ala	chr19:14,584,317	G/A (A)	11.7	9.5	0.5932	GG	95 (76.6)	49 (84.5)	0.025
							GA	29 (23.4)	7 (12.1)	
							AA	0 (0.0)	2 (3.4)	
rs2071084	BDKRB1 p.Pro41Pro	chr14:96,730,142	A/G (A)	23.0	23.3	1.0000	AA	5 (4.0)	7 (12.1)	0.0286
							AG	47 (37.9)	13 (22.4)	
							GG	72 (58.1)	38 (65.5)	
rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	chr11:20,959,394	C/T (T)	5.6	12.1	0.0367	CC	110 (88.7)	44 (75.9)	0.0296
							CT	14 (11.3)	14 (24.1)	
							TT	0 (0.0)	0 (0.0)	
rs1053678	ABO p.Arg156Trp	chr9:136,131,651	G/A (A)	25.8	22.4	0.5168	GG	70 (56.4)	32 (55.2)	0.0319
							GA	44 (35.5)	26 (44.8)	
							AA	10 (8.1)	0 (0.0)	
rs2252726	PDE11A intron	chr2:178,844,286	C/T (T)	46.8	41.4	0.3666	CC	43 (34.7)	18 (31.0)	0.0359
							CT	46 (37.1)	32 (55.2)	
							TT	35 (28.2)	8 (13.8)	
rs370200820	ACE p.Ala80Ala	chr17:61,554,695	A/G (G)	0.4	3.4	0.0374	AA	123 (99.2)	54 (93.1)	0.0363
							AG	1 (0.8)	4 (6.9)	
							GG	0 (0.0)	0 (0.0)	

상기 표 4 및 표 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 기침 이상반응 및 이의 중증 경험군 분석에서도 NELL 1 유전자 변이가 통계적으로 유의한 것으로 확인되어, NELL1 intron 유전자 변이인 Rs10766756와 NELL1 exonic 변이인 Rs8176786(NELL1 p.Arg382Trp) 또한 ACEI 기침 이상반응과 관련성 높은 변이인 것으로 확인되었다. 아울러, kinin level을 조절하는 Bradykinin 수용체인 BDKRB2 유전자 변이인 Rs5224 역시 유전형 분석에서 의미가 있는 것으로 나타났으며, 이 변이는 모든 ACEI 이상반응 및 중증 경험군 분석에서도 의미가 있는 것으로 확인된 동의 (synonymous) 변이인 것으로 나타났다. 아울러, PDE11A intron 유전자 변이인 Rs2252726도 유전자 분석에서 ACEI 기침 이상반응과 연관성이 높은 것을 확인할 수 있었다.

저혈압 이상반응 경험군의 경우 저혈압 이상반응 경험군(n=28명)과 미 경험군(n=124명)과의 연관성을 분석한 결과를 표 6에 나타내었다.

[표 6]

[0082] ACEI 저혈압 이상반응 경험군 (n=28명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs10766756	NELL1 intron	chr11:21,009,736	T/C (C)	18.1	25.0	0.2827	TT	81 (65.3)	18 (64.3)	0.0058
							TC	41 (33.1)	6 (21.4)	
							CC	2 (1.6)	4 (14.3)	
rs8176719	ABO p.Pro88fs	chr9:136,132,908	-/insC (insC)	48.0	66.1	0.0176	-/-	35 (28.2)	4 (14.3)	0.0334
							-/C	59 (47.6)	11 (39.3)	
							CC	30 (24.2)	13 (46.6)	
rs77038916	TACR2 p.Gly231Glu	chr10:71,168,727	C/T (C)	49.6	66.1	0.0271	CC	30 (24.2)	12 (42.9)	0.0809
							CT	63 (50.8)	13 (46.4)	
							TT	31 (25.0)	3 (10.7)	
rs8176749	ABO p.Cys310Tyr	chr9:136,131,188	C/T (T)	19.8	33.9	0.0319	CC	80 (64.5)	12 (42.9)	0.051
							CT	39 (31.5)	13 (46.4)	
							TT	5 (4.0)	3 (10.7)	
rs8176747	ABO p.Gly268Arg	chr9:136,131,315	C/G (G)	20.2	33.9	0.0337	CC	79 (63.7)	12 (42.9)	0.0547
							CG	40 (32.3)	13 (46.4)	
							GG	5 (4.0)	3 (10.7)	
rs8176720	ABO p.His99Arg	chr9:136,132,873	T/C (C)	40.7	57.1	0.0362	TT	43 (34.7)	5 (17.9)	0.0637
							TC	61 (49.2)	14 (50.0)	
							CC	20 (16.1)	9 (32.1)	
rs77063376	PDE11A p.Arg202Cys	chr2:178,936,561	G/A (A)	6.0	14.3	0.0481	GG	109 (87.9)	20	0.0399
							GA	15 (12.1)	8	
							AA	0 (0.0)	0 (0.0)	
rs71423514	PDE11A p.Glu421Glu	chr2:178,762,824	T/C (C)	6.5	0.0	0.0498	TT	108 (87.1)	28 (100.0)	0.0439
							TC	16 (12.9)	0 (0.0)	
							CC	0 (0.0)	0 (0.0)	

[0083]

[0084] 상기 표 6에서 확인한 바와 같이, 저혈압 이상반응 관련 유전자 변이와 연관성을 분석한 결과, 주로 ABO 유전자 변이와 PDE11A 유전자의 코딩영역의 변이가 연관성 있는 것으로 확인되었다. 구체적으로, NELL1 intron 유전자 변이인 Rs10766756와 Rs8176719, Rs77038916, Rs8176749, Rs8176747, Rs8176720, Rs77063376 변이가 유의한 차이를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0085] 졸림 이상반응 경험군의 경우 졸림 이상반응 경험군(n=21명)과 미 경험군(n=124명)과의 연관성을 분석한 결과를 표 7에 나타내었다.

[0086] [표 7]

[0087] ACEI 졸림 이상반응 경험군 (n=21명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Allele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs8176719	ABO p.Pro88fs	chr9:136,132,908	-/insC (insC)	48.0	66.7	0.0299	-/-	35 (28.2)	0 (0.0)	0.0022
							-/C	59 (47.6)	14 (66.7)	
							CC	30 (24.2)	7 (33.3)	
rs77063376	PDE11A p.Arg202Cys	chr2:178,936,561	G/A (A)	6.0	19.0	0.0092	GG	109 (87.9)	13 (61.9)	0.0063
							GA	15 (12.1)	8 (38.1)	
							AA	0 (0.0)	0 (0.0)	
rs3830637	PDE11A p.Ser921dup	chr2:178,494,173	-/insGGA (-)	27.0	42.9	0.0442	-/-	10 (8.1)	2 (9.5)	0.0167
							-/GGA	47 (37.9)	14 (66.7)	
							GGA/GGA	67 (54.0)	5 (23.8)	
rs10154841	CACNA1D p.Asn2136Asn	chr3:53,845,295	C/T (T)	13.3	26.2	0.0361	CC	93 (75.0)	10 (47.6)	0.0175
							CT	29 (23.4)	11 (52.4)	
							TT	2 (1.6)	0 (0.0)	
rs3774602	CACNA1D intron	chr3:53,823,098	C/T (T)	25.8	42.9	0.0272	CC	70 (56.5)	8 (38.1)	0.0445
							CT	44 (35.5)	8 (38.1)	
							TT	10 (8.1)	5 (23.8)	
rs8176766	NELL1 p.Arg352Trp	chr11:20,959,394	C/T (T)	5.6	14.3	0.0517	CC	110 (88.7)	16 (76.2)	0.0267
							CT	14 (11.3)	4 (19.0)	
							TT	0 (0.0)	1 (4.8)	
rs2227950	MCC p.Ala518Ala	chr5:112,406,862	G/A (A)	30.6	42.9	0.1530	GG	61 (49.2)	5 (23.8)	0.0347
							GA	50 (40.3)	14 (66.7)	
							AA	13 (10.5)	2 (9.5)	
rs2166975	TGFA p.Val166Val	chr2:70,877,954	G/A (A)	31.5	45.2	0.1104	GG	59 (47.6)	8 (38.1)	0.0348
							GA	52 (41.9)	7 (33.3)	
							AA	13 (10.5)	6 (28.6)	
rs4149056	SLCO1B1 p.Val174Ala	chr12:21,331,549	T/C (C)	13.3	21.4	0.1626	TT	91 (73.4)	13 (61.9)	0.0382
							TC	33 (26.6)	7 (33.3)	
							CC	0 (0.0)	1 (4.8)	

[0088]

[0089] 상기 표 7에서 확인한 바와 같이, 졸림 이상반응은 다양한 유전자 변이와 연관성이 있는 것으로 확인되었다. 구체적으로, Rs8176719, Rs77063376, Rs3830637, Rs10154841, Rs2774602 변이가 유의한 차이를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0090] 호흡곤란 이상반응 경험군의 경우, 호흡곤란 이상반응 경험군(n=11명)과 미 경험군(n=124명)과의 연관성을 분석한 결과를 표 8에 나타내었다.

[0091] [표 8]

[0092] ACEI 호흡곤란 이상반응 경험군 (n=11명)과 미 경험군 (n=124명)에 대한 연관성 분석 결과

SNP ID	Genes in or near associated region	Genomic position	Alele (risk allele)	RAF (control)	RAF (case)	p value	Geno	control n (%)	case n (%)	p value (min)
rs3830637	PDE11A p.Ser921dup	chr2:178,494,173	-/nsGGA (-)	27.0	50.0	0.0285	-/-	10 (8.1)	2 (18.2)	0.0283
							-/GGA	47 (37.9)	7 (63.6)	
							GGA/GGA	67 (54.0)	2 (18.2)	
							GG	109 (87.9)	7 (63.6)	
rs77063376	PDE11A p.Arg202Cys	chr2:178,936,561	G/A (A)	6.0	18.2	0.0567	GA	15 (12.1)	4 (36.4)	0.0492
							AA	0 (0.0)	0 (0.0)	

[0093]

[0094] 상기 표 8에서 확인한 바와 같이, 호흡 곤란 이상반응 관련 연관성 분석 결과 PDE11A 유전자 변이인 Rs3830637 이 높은 정도의 연관성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0095] 실시예 3. 유전자 변이형 확인을 통한 연관성 재현성 확인

[0096] 상기 실시예 2의 연관성 연구에서 확인된 SNP 중 전체 이상반응 및 기침 이상반응 관련 유전자 변이를 중심으로 한국인에서 특이적이며 연관성이 높다고 사료되는 변이 4개 (Rs2252726, Rs8176746, Rs8176786, Rs10766756)와 졸림 이상반응에서 발견된 변이이지만 기능성 유전자 변이임이 밝혀진 SLC01B1 Rs4149056 유전자 변이를 재현성 연구에 포함하여, 2차 검증을 수행하였다. 상기 5개의 SNP를 표 9에 나타내었다.

[0097] [표 9]

SNP ID	rs_no	Genes	Note
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	Marker SNP
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	SNP_171 과 link SNP
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	Marker SNP
SNP_243	rs4149056	SLCO1B1 p.Val174Ala	

[0098]

[0099] 재현성 연구를 위한 독립환자군은 이상반응 경험군 142명 (기침 28명 포함)과 대조군 109명이 선정되었으며, 재현성 분석은 독립환자군에서 이상반응과 기침에 대해 각각 수행하였고, 독립 환자군과 타겟 시퀀싱 환자군을 통합한 환자군에서도 두가지 분석을 수행하였다. 이 과정에 서 60개월 이후에 이상반응을 경험한 환자는 분석에서 제외하였고, 재현성 연구를 위한 분석대상 환자군을 표 10에, 독립환자군 및 통합 환자군에서 재현성을 분석한 결과를 표 11에 나타내었다.

[0100] [표 10]

Patient group	Analysis	Number of patients
Targeted sequencing	1-1	Any SE212, Control: 124
	1-2	Cough: 111, Control:124
Replst	2-1	Any SE: 142, Control: 109
	2-2	Cough: 28, Control: 109
Combined	3-1	Any SE: 354, Control: 233
	3-2	Cough: 139, Control: 233

[0101]

[0102] [표 11]

analysis1_01 (SE_Yes)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.3181		0.7254	0.5329	0.3998	0.3671	0.3893	0.4071
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	5		0.0246	0.0246	1	1	0.0307	0.0254	0.0614	0.0293
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	4		0.018	0.018	0.0707	0.0966	0.0611	0.0517	0.0383	0.0392
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.0627		0.1018	0.0818	0.5223	0.4691	0.0639	0.0627
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.3576		0.5844	1	0.4074	0.3576	0.6359	0.6372
analysis1_02 (Cough)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.4723		0.9567	0.4723	0.9257	0.8818	0.5345	0.6512
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	5		0.0346	0.0346	0.0488	0.0346	0.0488	0.0346	0.0599	0.0433
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	6		0.0151	0.0151	0.2149	0.1534	0.0208	0.0173	0.0278	0.0286
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.1248		0.1289	0.1248	0.8217	0.7825	0.1318	0.1365
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.971		1	1	1	1	0.974	0.971
analysis2_01 (SE_Yes)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.6707		1	1	0.7879	0.6707	0.907	0.9202
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	0		0.1922		0.3744	0.1922	0.8678	0.8635	0.2397	1
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	0		0.3904		0.6132	0.5808	0.5825	0.5141	0.645	0.4315
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.1458		0.494	0.4163	0.1541	0.1503	0.2659	0.1662
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.3476		0.8476	0.7831	0.3753	0.3476	0.3888	0.5804
analysis2_02 (Cough)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.6912		0.729	0.7029	0.5454	0.811	0.6912	0.7675
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	0		0.5828		1	1	0.7244	0.7647	0.693	0.8514
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	0		0.3904		0.4315	0.3904	0.7598	0.6664	0.8355	0.5935
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.1458		0.1662	0.1458	0.7902	0.7968	0.8051	1
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.4557		0.5804	0.5731	0.8179	0.6655	0.7298	0.6903
analysis3_01 (SE_Yes)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.3056		0.6286	0.7067	0.3332	0.3056	0.5196	0.5398
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	1		0.0361	0.0361	0.7201	0.5665	0.0599	0.0662	0.0361	0.1095
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	0		0.2565		0.4867	0.4529	0.3346	0.3031	0.5039	0.2598
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.0784		0.0834	0.0784	0.66	0.6453	0.1894	0.1819
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.1626		1	0.8487	0.1693	0.1626	0.2794	0.2767
analysis3_02 (Cough)												
SNP ID	rs_no	Genes	p stat	count p value below 0.05	min p value	min p value below 0.05	AA/AB/BB	chi	fisher	AA/AB/BB	chi	fisher
SNP_243	rs4149056	SLOC1B1 p.Val174Aa	0		0.9688		1	1	1	1	0.9688	1
SNP_229	rs8176786	NELL1 p.Arg382Trp	0		0.1034		0.717	0.5307	0.1538	0.1394	0.111	0.1034
SNP_231	rs10766756	NELL1 intron	0		0.0818		0.9347	0.7963	0.0639	0.0618	0.203	0.133
SNP_052	rs2252726	PDE11A intron	0		0.1614		0.196	0.1614	1	1	0.3416	0.4041
SNP_173	rs8176746	ABO p.Thr265Thr	0		0.6531		1	1	0.6653	0.6631	0.8389	0.8199

[0103]

[0104]

상기 표 11에서 확인할 수 있는 바와 같이, 최종적으로 NELL1 p.Arg382Trp의 변이인 Rs8176786와, NELL1 intron의 변이인 Rs10766756, 및 PDE11A intron의 이인 Rs2252726이 ACEI 이상반응, 특히 기침 이상반응과 관련된 유의미한 변이임을 확인할 수 있었다. 이에, 상기 3개의 변이의 risk allele 존재 여부에 따라 ACEI 이상반응 고위험군을 분류하면, 더 안전하고 환자의 만족도도 높게 ACEI를 활용할 수 있어 심혈관 질환 환자에 대한 맞춤형 치료가 가능할 수 있다.

도면

도면1

