

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0028486

(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16B 20/20 (2019.01) G16B 30/10 (2019.01)

G16B 5/00 (2019.01) G16H 70/60 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16B 20/20 (2019.02)

G16B 30/10 (2019.02)

(21) 출원번호 10-2020-0109548

(22) 출원일자 2020년08월28일

심사청구일자 2020년08월28일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

이상학

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

이지현

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

김효은

서울특별시 강남구 삼성로 11, 217동 2002호 (개포동, 디에이치 아너힐즈)

(74) 대리인

리엔목특허법인

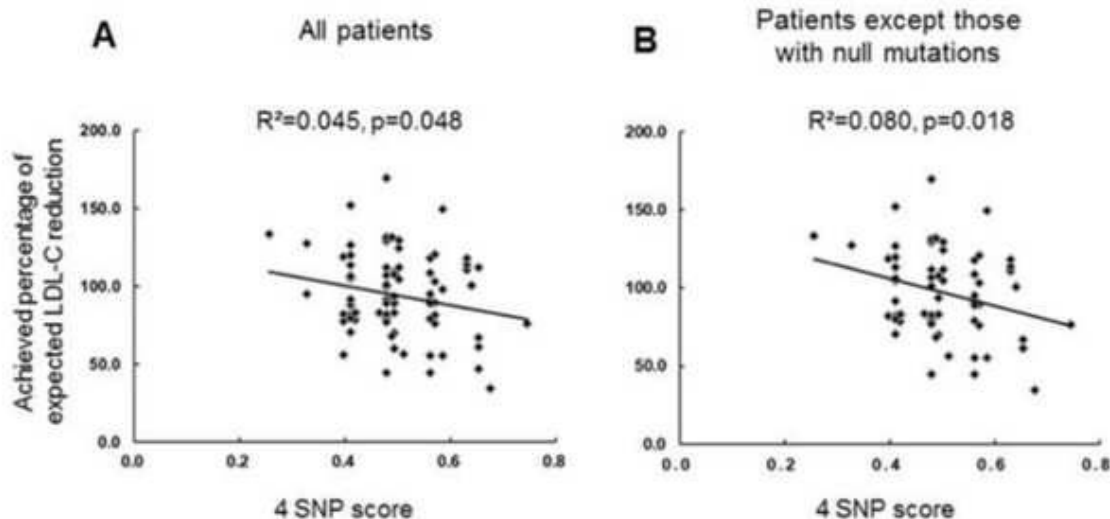
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법

(57) 요약

가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법 및 개인 맞춤형 치료를 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 일 양상에 따른 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법은 개체로부터 분리된 시료의 유전자 변이 여부를 간단히 확인함으로써 약제에 따른 지질강하 반응성을 높은 정확성으로 예측할 수 있으므로, 개체별 맞춤형 지질강하 치료를 가능하게 할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G16B 5/00 (2019.02)

G16H 70/60 (2021.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711105402
과제번호	2019R1F1A1057952
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	유전자 적중 마우스를 통한 환자발굴 CDKAL1의 지단백 대사조절 분자기전 규명
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계;

상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및

검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 변이는 염기서열 내

- 1) 단일 염기서열 변이(Single Nucleotide Variant)
- 2) 1 내지 50개의 뉴클레오타이드의 염기서열 부위의 결실 또는 삽입
- 3) 카피수 변이(Copy Number Variant)
- 4) 삭제 돌연변이(Null mutation) 또는
- 5) 상기 1) 내지 3) 중에서 선택된 2가지 이상의 조합

인 것인 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 반응성을 결정하는 단계는 변이의 수준이 정상시료 수준보다 높은 경우 지질강하 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 변이는 삭제 돌연변이인 것인 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 반응성을 결정하는 단계는 염기서열 내 rs651007, rs599839, rs12654264, 및 rs2738446를 검출하고, 이의 가중평균 단일염기다형성 수치(weighted mean SNP score)를 측정하여 0.4 내지 1 이하에 해당되는 경우 지질강하 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 지질강하 요법은 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 스타틴; 에제티미브(ezetimibe); 및 알리로쿠맙(alirocumab), 에볼로쿠맙(evolocumab), 보코시주맙(bococizumab), 로델시주맙(odelcizumab), 랄판시주맙(ralpancizumab) 및 LY3015014로 이루어진 군으로부터 선택된 PCSK9 억제제에 의한 것인 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 개체는 한국인인 것인 방법.

청구항 8

개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계;

상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및

검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 개인 맞춤형 의료를 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법 및 개인 맞춤형 치료를 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)이란, 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL-C)을 세포 내로 이동시켜 혈중 콜레스테롤 수준을 조절하는 LDL 수용체(LDLR)의 결함으로 발생하는 것으로 알려져 있는 우성 유전병의 한 종류이다. 이러한 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우에는 정상 인보다 2배 이상의 높은 혈중 콜레스테롤 수치를 나타내며, 이로 인하여 콜레스테롤이 말단 조직과 혈관 내벽에 축적되어 발생하는 황색종(Achilles tendon xanthoma), 동맥경화, 심혈관 질환 등의 발병 위험성이 매우 높아진다. 특별히, 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해 동형접합의 유전형질을 가진 환자의 경우에는 대부분 유아기에 과도한 콜레스테롤로 인한 심혈관 질환으로 사망하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 지질강하 치료가 필수적이며, 공격적인 치료가 필요하나, 약제에 반응이 불충분한 경우가 흔하여 약제 처방을 상향조정하거나 새로운 약제를 사용해야 하는 경우도 많다.

[0003] 한편, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들에서 약제의 반응을 예측할 수 있으면, 개별적인 약제 선택뿐 아니라, 치료미비에 관련된 심혈관계 고위험환자 식별에 유용할 수 있고, 관련 사실에 대한 환자교육에도 도움이 될 수 있어, 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질 강하 요법에 대한 정보를 통한 환자 개인 맞춤형 치료를 위한 필요성이 대두되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 일 양상은 개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및 검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0005] 다른 양상은 개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및 검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 개인 맞춤형 의료를 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 일 양상은 개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및 검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

- [0007] 본 명세서에 있어서, "생물학적 시료"란 환자의 유전자 정보를 확인할 수 있는 모든 시료를 의미하며, 예를 들면 혈액, 혈장, 혈청 등일 수 있으나, 단일염기다형성을 확인할 수 있는 종류라면 이에 제한되지 않는다. 상기 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계는 통상의 DNA 분리방법에 의하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 표적 핵산을 증합효소 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. 상기 방법은 획득된 핵산 시료로부터 어느 하나 이상의 염기서열에 존재하는 변이의 유전자형을 분석하는 단계를 포함한다.
- [0008] 상기 유전자형을 분석하는 단계는 상기 변이 위치에서의 특정 대립유전자의 유무 또는 특정 유전자형의 유무에 근거하여, 개체 또는 피검체가 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강화 요법에 대한 반응성이 높은지 낮은지 여부를 판별할 수 있다.
- [0009] 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.
- [0010] 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 증합효소를 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.
- [0011] 본 명세서에 있어서, 지질강화 요법과 지질강화 치료는 혼용하여 사용될 수 있다.
- [0012] 상기 ABO 유전자는 9번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 28이다. CELSR2 (cadherin epidermal growth factor (EGF) laminin G (LAG) seven-pass G-type receptor 2) 유전자는 1번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 1952이다. PSRC1 (Proline/serine-rich coiled-coil protein 1) 유전자는 1번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 84722이다. SORT1 (Sortilin) 유전자는 1번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 6272이다. HMGCR (HMG-CoA reductase) 유전자는 5번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 3156 이다. 저밀도지질단백질수용체(low density lipoprotein receptor: LDLR) 유전자는 19번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 3949 이다. 아포지질단백질 B(apolipoprotein B : APOB) 유전자는 2번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 GenBank Accession Gene ID는 338이다. PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 유전자는 1번 염색체에 존재하는 것으로 알려져 있고, 이의 이의 GenBank Accession Gene ID는 255738이다. 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.
- [0013] 본 명세서에 있어서, "가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강화 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법"이란 가족성 고콜레스테롤혈증으로 진단된 환자가 스타틴, 에세티미브, 및 PCSK9 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약제로 수행한 지질강화 요법에 대한 민감성 또는 반응성이 우수한 군에 관한 정보를 제공하는 방법으로서, 한국인 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 지질강화 요법과 연관관계를 가지고 있는 염기서열 내 변이를 검출함으로써 지질강화 요법에 대한 민감성 또는 반응성을 간편하게 획득하여 개인 맞춤형 치료에 대한 정보까지 획득하는 방법을 의미한다.
- [0014] 상기 변이는 염기서열 내 1) 단일 염기서열 변이(Single Nucleotide Variant), 2) 1 내지 50개의 뉴클레오티드의 염기서열 부위의 결실 또는 삽입, 3) 카피수 변이(Copy Number Variant), 4) 삭제 돌연변이(Null mutation)

또는 5) 상기 1) 내지 3) 중에서 선택된 2가지 이상의 조합을 의미할 수 있다.

[0015] 단일염기 변이 또는 단일뉴클레오타이드 변이 (single nucleotide variant: SNV)는 유전체 상에서 하나의 염기 또는 뉴클레오타이드의 차이를 보이는 서열의 변경 또는 변이를 의미한다. 단일염기 변이는 단일염기 다형성 (single nucleotide polymorphism: SNP, 이하 'SNP'라고 함)과 혼용될 수 있다. SNP는 유전체 상에서 단일 염기 또는 뉴클레오타이드 (A, T, C 또는 G, 뉴클레오타이드 A는 아데닌, 뉴클레오타이드 T는 티민, 뉴클레오타이드 C는 시토신, 뉴클레오타이드 G는 구아닌을 의미함)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체 (individual)의 쌍 염색체 간에 다른 경우에 발생하는 염기 또는 뉴클레오타이드 서열의 다양성을 의미한다. SNP는 한 집단 (population)에서 소수, 1% 이상 또는 5% 이상의 빈도로 존재하는 2개 이상의 대립 염기 또는 뉴클레오타이드 서열일 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.

[0016] 일 양상에 따른 방법에 있어서, 상기 반응성을 결정하는 단계는 개체로부터 분리된 시료로부터 획득한 염기서열 내 변이의 수준이 정상시료의 수준보다 높은 경우 지질강화 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0017] 또한 일 양상에 따른 방법에 있어서, 구체적으로 상기 염기서열 내 변이가 삭제 돌연변이(Null mutation)일 수 있다. 상기 삭제 돌연변이는 기능성 단백질 산물을 생산하지 못하게 하는 유전자의 돌연변이를 의미하며, 단백질의 생성 자체가 안되거나 생성된 단백질의 기능이 완전히 상실되게 유도하는 돌연변이를 의미한다. 상기 삭제 돌연변이는 DNA에서 RNA로의 전사가 일어나지 않는 돌연변이를 RNA 삭제(RNA null) 및 전사가 이루어진다 하더라도 단백질을 생성하지 않는 돌연변이를 단백질 삭제(protein null)를 모두 포함하는 개념일 수 있다.

[0018] 또한 일 양상에 따른 방법에 있어서, 상기 반응성을 결정하는 단계는 염기서열 내 단일 염기서열 변이인 rs651007, rs599839, rs12654264, 및 rs2738446를 검출하고, 이의 가중평균 단일염기다형성 수치(weighted mean SNP score)를 측정하여 0.4 내지 0.99이하에 해당되는 경우 지질강화 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 가중평균 단일염기다형성 수치(weighted mean SNP score)를 측정하는 방법은 예를 들면 실험군 및 대조군 개개의 위험 대립인자(risk allele)의 가중합(weighted sum)을 계산하고, 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL-C) 상승 대립유전자(allele)와 베타 계수(beta coefficients)를 토대로 하여 산출하는 방법이나, 일반적인 단일염기다형성 위험 수치(SNP risk score)를 산출하는 방법이라면 제한이 없다.

[0019] 일 구체예에 있어서, 상기 유전자 돌연변이는 예를 들면 가족성 고콜레스테롤혈증의 지질강화 요법에 대한 반응성과 연관된 유전자 서열의 돌연변이이지만, 예를 들면 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상 유전자의 염기서열 중 어떠한 서열이라도 돌연변이가 발생하였다면 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, LDLR, APOB 또는 PCSK9 유전자에 어떠한 돌연변이라도 발생한 경우, 지질강화 요법에 대한 반응성이 돌연변이가 존재하지 않는 군보다 낮은 것으로 결정할 수 있다. 더욱 구체적으로 LDLR 유전자에 돌연변이가 존재하는 개체의 경우, 결함 돌연변이(Defective LDLR mutation)를 가진 개체 대비 LDLR 삭제 돌연변이를 가진 개체에서 지질강화 요법에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정할 수 있다.

[0020] 다른 구체예에 있어서, 상기 유전자 돌연변이는 예를 들면 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체 중 ABO, CELSR2-PSRC1-SORT1, HMGCR, 또는 LDLR 유전자 인접에 각각 존재하는 단일 염기서열 변이인 rs651007, rs599839, rs12654264, 및 rs2738446를 검출하고, 이의 가중평균 단일염기다형성 수치(weighted mean SNP score)인 4-SNP 점수를 측정하여 점수가 높을수록 지질 강화 치료에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정할 수 있다. 4-SNP 점수는 예를 들면 0.4 내지 0.99이하에 해당되는 경우일 수 있으며, 상기 점수에 해당하는 경우 그 개체를 지질강화 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정할 수 있다.

[0021] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 유전자 돌연변이는 LDLR 유전자에 어떠한 돌연변이라도 발생한 경우, 지질강화 요법에 대한 반응성이 돌연변이가 존재하지 않는 군보다 낮은 것으로 결정할 수 있다. 더욱 구체적으로 LDLR 유전자에 돌연변이가 존재하는 개체의 경우, LDLR 삭제 돌연변이를 가진 개체 대비 LDLR 삭제 돌연변이를 가진 개체에서 지질강화 요법에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정할 수 있다.

- [0022] 일 양상에 있어서, 상기 지질강하 요법은 예를 들면 스타틴; 에제티미브(ezetimibe); 및 PCSK9 억제제에 의한 것일 수 있으며, 구체적으로 상기 스타틴은 예를 들면 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상 또는 이의 유사체일 수 있으며, 상기 PCSK9 억제제는 예를 들면 알리코쿠맙(alirocumab), 에볼로쿠맙(evolocumab), 보코시주맙(bococizumab), 로델시주맙(lodercizumab), 랄판시주맙(ralpancizumab) 및 LY3015014로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상 또는 이의 유사체일 수 있다. 스타틴/에제티미브에 의한 지질강하 반응의 요법은 예를 들면, 아토르바스타틴/에제티미브를 사용할 수 있으며, PCSK9 억제제로 인한 지질강하 반응은 예를 들면 에볼로쿠맙을 사용하여 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성을 확인할 수 있다.
- [0023] 상기 지질강하 요법에서 사용되는 스타틴은 1일 투여량이 예를 들면 5, 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100mg/일 수 있으며, 에제티미브는 1일 투여량이 예를 들면 5, 10, 15, 20mg/일 수 있고, PCSK9 억제제는 그 투여량이 2주 동안 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 mg의 용량으로 투여할 수 있다.
- [0024] 일 양상에 있어서, 상기 개체는 동아시아인일 수 있으며, 구체적으로는 한국인일 수 있다.
- [0025]
- [0026] 다른 양상은 개체의 생물학적 시료로부터 핵산 시료를 획득하는 단계; 상기 획득된 시료로부터 ABO, CELSR2, PSRC1, SORT1, HMGCR, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 변이를 검출하는 단계; 및 검출된 유전자의 변이 수준을 정상시료의 수준과 비교 및 분석하여 지질강하 요법(lipid-lowering therapy)에 대한 반응성을 결정하는 단계를 포함하는 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 개인 맞춤형 의료를 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0027] 일 양상에 있어서 상기 개인 맞춤형 의료는 LDLR, APOB 또는 PCSK9 유전자에 어떠한 돌연변이라도 발생한 경우, 지질강하 요법에 대한 반응성이 돌연변이가 존재하지 않는 군보다 스타틴/에제티미브 지질 강하 요법에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정하여 이의 용량을 조절하거나 다른 지질강하 약제를 사용할 수 있다. 더욱 구체적으로 LDLR 유전자에 돌연변이가 존재하는 개체의 경우, 결함 돌연변이(Defective LDLR mutation)를 가진 개체 대비 LDLR 억제 돌연변이를 가진 개체에서 스타틴/에제티미브 지질강하 요법에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정하여 이의 용량을 조절하거나 다른 지질강하 약제를 사용할 수 있다.
- [0028] 일 양상에 있어서 상기 개인 맞춤형 의료는 예를 들면 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체 중 ABO, CELSR2-PSRC1-SORT1, HMGCR, 또는 LDLR 유전자 인접에 각각 존재하는 단일 염기서열 변이인 rs651007, rs599839, rs12654264, 및 rs2738446를 검출하고, 이의 가중평균 단일염기다형성 수치(weighted mean SNP score)인 4-SNP 점수를 측정하여 그 점수가 예를 들면 0.4 내지 0.99이하에 해당되는 경우 그 개체를 스타틴/에제티미브 지질강하 요법에 대한 반응성이 낮은 군으로 결정하여 이의 용량을 조절하거나 다른 지질강하 약제를 사용할 수 있다.
- [0029] 일 양상에 있어서, 상기 개인 맞춤형 의료는 예를 들면 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체 중 LDLR 유전자에 어떠한 돌연변이라도 발생한 경우, 에볼로쿠맙 지질강하 요법에 대한 반응성이 돌연변이가 존재하지 않는 군보다 낮은 것으로 결정할 수 있다. 더욱 구체적으로 LDLR 유전자에 돌연변이가 존재하는 개체의 경우, LDLR 억제 돌연변이를 가진 개체 대비 LDLR 억제 돌연변이를 가진 개체에서 에볼로쿠맙 지질강하 요법에 대한 반응성이 낮은 것으로 결정 결정하여 이의 용량을 조절하거나 다른 지질강하 약제를 사용할 수 있다.

발명의 효과

- [0030] 일 양상에 따른 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 개체의 지질강하 요법에 대한 반응성에 대한 정보를 제공하는 방법은 개체로부터 분리된 시료의 유전자 변이 여부를 간단히 확인함으로써 약제에 따른 지질강하 반응성을 높은 정확성으로 예측할 수 있으므로, 개체 별 맞춤형 지질강하 치료를 가능하게 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 연구 집단에서 4-SNP 점수의 가중 평균과 일차 평가 변수인 보정한 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응의 값의 상관 관계에 대한 결과(도 1A) 및 억제 LDLR 돌연변이를 제외한 돌연변이 피험자와 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응의 값의 상관 관계에 대한 결과(도 1B)를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 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.

[0033] 실험예1. 연구대상 선정, 임상 및 유전적 데이터 수집

[0034] 모든 피험자는 사전 서면 동의를 받았고 연구 프로토콜은 연구에 참여한 각 9개 병원의 기관 검토위원회에 의해 승인되었습니다. 2009 년 1 월부터 2014 년 7 월까지 Simon-Broome 기준을 충족한 이형접합의(heterozygous) 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 19 세 이상의 146명의 남성과 여성이 이 연구에 피험자로 등록되었으며, 그 중 83 명은 지질강화 치료를 적절하게 확대 실시한 피험자였다. 이후 6 개월 이상을 추적 관찰하고, 지질 강하 치료 전 및 치료 후 LDL-C 수준을 최종적으로 분석하였다. 이들 중 2 명은 결국 동형접합의 FH 피험자인 것으로 밝혀졌으며, 연구 대상에서 제외된 63 명의 피험자들 중 31 명은 적절한 확대된 지질 강하 치료를 받지 못했고, 18명은 6개월 동안 추적 관찰을 받지 않았으며, 14 명은 LDL-C의 규칙적인 측정을 받지 않아 연구에서 제외하였다.

[0035] 모든 피험자로부터 피험자 이력을 얻었으며, 각 피험자는 유전적 데이터와 관련된 검사를 받았다. 동맥 경화성 심혈관 또는 뇌 혈관 질환의 병력이 없는 경우, 지질강하 치료 하에 있는 피험자에게 4 주 동안 지질 강하제를 생략하도록 요청하였다. 혈액 샘플링 전에 피험자를 12 시간 동안 금식시키고, 샘플을 현지 실험실에서 4시간 내에 분석하였다. 추정 발병 돌연변이에 대한 분석을 수행하였다. 간략하게, 게놈 DNA가 추출된 후, 65 명의 대상체에 대한 전체-엑솜 시퀀싱 및 다른 18 명의 대상에 대한 표적-엑솜 시퀀싱에 의해 3 개의 FH 유전자 (LDLR, APOB 및 PCSK9)의 DNA 서열이 획득되었다. 전체 엑솜 시퀀싱을 위해, Agilent SureSelect 농축 시스템 (SureSelect All Exon 50 Mb 또는 SureSelect All Exon V4 + UTR 키트; 산타 클라라의 Agilent, CA, USA)이 사용되었다. 표적화된 시퀀싱을 위해, DNA 단편을 용액 기반 혼성화 캡처를 통해 풍부화하고 Illumina HiSeq2500 플랫폼 (Illumina, San Diego, CA, USA)에서 시퀀싱하였다.

[0036] 실험예 2. 지질 강하 치료에 대한 반응의 파라미터

[0037] 지질 강하 치료를 적당한 강도의 스타틴(즉, 로수바스타틴 5-10mg, 아토르바스타틴 10-20mg 또는 유사한 효능을 갖는 다른 스타틴)으로 시작하였으며, 스타틴에 피험자들이 잘 견디면, 2개월마다 100mg/dL의 LDL-C 수준에 도달하도록 적정되었다. 환자가 스타틴에 내성을 나타내지 않거나 최대 허용 용량의 스타틴으로 목표 LDL-C 수준에 도달하지 못한 경우 에세티미브를 첨가하였다. 담즙산 격리제, 니아신 또는 PCSK9 억제제는 스타틴/에세티미브 요법으로 충분한 LDL-C 감소를 나타내지 않은 환자에게 투여되었다. 그러나, 다른 제제가 도입되기 전에 에세티미브를 함께 처리 또는 비처리와 상관없이 최대 스타틴 용량에 대한 치료 반응과 관련된 데이터만을 분석하기 위해 사용되었다. 치료 전 LDL-C 수준은 약물 요법 전의 문서화된 값으로 정의된 반면, 치료 후 LDL-C 수준은 약물 치료 후 6-12 개월에 최대로 증가된 스타틴/에세티미브 요법에 의해 얻어진 값으로 정의되었다. 1차 평가변수는 예상 LDL-C 감소 백분율로부터 설정하였다. 예상 LDL-C 감소는 표 1을 참고하여 각기 다른 용량의 스타틴을 사용하여 계산되었다.

표 1

지질-강하 요법	예상된 LDL-C 감소, %
아토르바스타틴 10mg 또는 유사체/일	-40
아토르바스타틴 20mg 또는 유사체/일	-46
아토르바스타틴 40mg 또는 유사체/일	-52
아토르바스타틴 80mg 또는 유사체/일	-56
아토르바스타틴 20mg /에세티미브 10mg/일	-61
아토르바스타틴 40mg /에세티미브 10mg/일	-66
에볼로쿠맙140mg/2주	-54(부가적)

[0039] 다른 평가 변수는 LDL-C 감소 백분율 및 LDL-C 목표의 달성측정 수준이 100 mg/dL 미만인 것을 포함하였다. 스타틴/에세티미브 요법 외에 에볼로쿠맙을 투여 받은 6 명의 환자에 대해, 예상되는 LDL-C 감소의 달성된 백분율을 개별적으로 분석하였다. 3 개월 동안 140mg/2주의 용량으로 에볼로쿠맙을 지질 강하 요법에 첨가한 후 예상되는 LDL-C 감소는 54 % 인 것으로 가정하였다.

[0040] 실험예 3. 4-SNP 점수 산정

[0041] 동아시아 인구에서 LDL-C 수준과 관련된 4 가지 SNP의 유전자형을 분석하였다. 상기 SNP는 rs651007, rs599839, rs12654264 및 rs2738446이며 각각 ABO, CELSR2-PSRC1-SORT1, HMGCR 및 LDLR의 유전자 위치에 가까웠다. 가중 평균 저밀도-지질단백질 증가 유전적 위험 수치(가중평균 SNP 수치, weighted mean SNP score, SNP 점수) 측정을 위하여 실험군 및 대조군의 개개인의 위험 대립인자(risk allele)의 가중합(weighted sum)을 계산하였으며, 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL-C) 상승 대립유전자(allele)와 그들의 베타 계수(beta coefficients)를 토대로 하여 계산하였다(Nature (2010) 466(7307):707-713). 모든 통계분석(statistical analysis)은 R 3.1.2(<http://www.r-project.org>)를 사용하여 분석하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 상기 계산된 4-SNP 점수와 1 차 변수 사이인 보정한 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응의 값과의 상관 관계를 분석하였다.

표 2

번호	rs ID	염색체	인접 유전자	위험 대립인자	계산된 가중평균 점수(mmol/L)
1	rs651007	9	ABO	A	0.059
2	rs599839	1	CELSR2-PSRC1-SORT1	A	0.135
3	rs12654264	5	HMGCR	T	0.070
4	rs2738446	19	LDLR	G	0.076

[0043] 실험예 4. 통계학적 분석

[0044] 연속 데이터는 평균+표준 편차 또는 중앙값 (사분위수 범위)으로 표시되는 반면 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 보고되었다. 카이 제곱 테스트를 사용하여 임상 및 실험실 값과 관련된 데이터를 비교하였다. Welch's two-sample t-test를 이용하여 그룹 간의 SNP score를 비교하였다. 돌연변이-음성 그룹에서 4 SNP 점수와 지질 강하 치료 반응 사이의 연관성을 평가하기 위해 선형 회귀를 사용하였다. 모든 분석은 0.05의 유의 수준을 사용하였고, SPSS 버전 17.0 을 분석에 사용하였다.

[0045] 실시예 1. 가족성 고콜레스테롤혈증 피험자의 신체적 및 유전적 특성의 확인

[0046] 상기 실험예 1에서 확인한 83 명의 피험자의 특성을 표 3에 나타내었다.

표 3

변수	값 또는 빈도(총 피험자 83)
나이, 연령	53 + 12
여성	50 (60.2)
병력	
당뇨병(Diabetes mellitus)	6 (7.2)
고혈압(Hypertension)	30 (36.1)
흡연	2 (2.4)
관상동맥질환(coronary artery disease)	27 (32.5)
가족력	
이상지질혈증(Hypercholesterolemia)	46 (55.4)
이른시기의 관상동맥질환	42 (50.6)
신체	
BMI, kg/m ²	24.7 + 4.5
hips 황색종	17 (20.5)
가족성 고콜레스테롤혈증의 임상진단에서의 유형	
확진	18 (21.7)
가능성	65 (78.3)
돌연변이 가능성	30 (36.1)
지질 수준, mg/dL	
총 콜레스테롤	307 (287, 341)
트리글리세리드	149 (116, 227)
HDL-C	46 (40, 56)
LDL-C	213 (198, 248)
최대의 스타틴-기반 지질-강하 요법	
아토르바스타틴 10mg 또는 유사제	6 (7.2)

	아토르바스타틴 20mg 또는 유사체	22 (26.5)
	아토르바스타틴 40mg 또는 유사체	7 (8.4)
	아토르바스타틴 80mg 또는 유사체	5 (6.0)
	아토르바스타틴 20mg /에제티미브 10mg 또는 유사체	10 (12.0)
	아토르바스타틴 40mg /에제티미브 10mg 또는 유사체	21 (25.3)
	아토르바스타틴 80mg /에제티미브 10mg 또는 유사체	12 (14.5)

[0048] 상기 표 3에서 확인한 바와 같이, 피험자의 평균 연령은 53세였으며, 그 중 50명 (60 %)은 여성이었다. 27 명 (33 %)의 환자가 관상 동맥 질환을 앓고 있었고, 17 명 (20 %)이 힘줄 황색종(Tendon xanthoma)을 나타내었다. 추정 병원성 돌연변이는 30 명(36 %)의 환자에서 확인되었다. 추적 관찰 기간은 평균 10 개월이었다. 평균 기준 선 LDL-C는 213 mg/dL이었다.

[0049] 실시예 2. 4- SNP 점수를 통한 가족성 고콜레스테롤혈증의 스타틴/에제티미브 지질 강하 요법과의 연관성의 확인

[0050] 상기 83명의 피험자 중 40 명 (48 %)을 스타틴 단독 요법으로 수행되었고, 43명 (52 %)을 스타틴/에제티미브와 병용 요법으로 처리하였으며, 스타틴/에제티미브 요법으로 지질 강하 요법을 수행한 경우의 반응성과 피험자의 유전적 배경과의 연관성을 확인한 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[0051]

	총 연구집단수 (n=83)	음성-돌연변이 (n=53)	돌연변이-양성 (n=30)				APOB 또는 PCSK9 돌연변이 (n=3)	p ^a	p ^b	p ^c
			모든 돌연변이 양성 (n=30)	LDLR 돌연변이 (n=27)						
				모든 LDLR 돌연변이 (n=27)	LDLR 삭제 돌연변이 (n= 10)	결함 LDLR 돌연변이 (n= 17)				
전-스타틴/ 에제티미브 LDL-C, mgdL	213 (198,248)	206 (197, 223)	246 (215, 284)	248 (222, 288)	256 (223, 289)	248 (213, 294)	205 (174, --)	< 0.001	0.078	0.63
후-스타틴/ 에제티미브 LDL-C, mgdL	114 (96,131)	105 (88, 125)	122 (110, 138)	122 (114, 139)	133 (123, 143)	119 (110, 137)	97 (69, --)	0.012	0.13	0.059
LDL-C 감소, %	51.9(41.9, 57.3)	50.7 (42.2, 55.6)	50.7 (39.5, 58.4)	50.4 (39.4, 58.8)	49.9 (44.8, 54.4)	51.0 (39.4, 61.2)	59.1 (24.1, --)	0.82	0.56	0.48
예상LDL-C 감소 값, %	89.3(70.1, 109.2)	95.3 (75.3, 118.1)	82.8 (59.1, 91.2)	81.2 (59.9, 91.1)	76.9 (66.6, 85.6)	88.6 (58.0, 94.2)	89.5 (34.5, --)	0.007	0.76	0.15
타겟 달성 (%)	26 (31.3)	22 (41.5)	4 (13.3)	3 (10.3)	0 (0)	2 (11.8)	2 (66.7)	0.008	0.039	0.52

[0052] 데이터는 중앙값 (사분위수 범위) 또는 숫자 (%)로 표시하였다. p^a : 돌연변이 양성 환자와 음성 환자 간 비교

[0053] p^b : LDLR 돌연변이와 APOB 또는 PCSK9 돌연변이 군 간의 비교

[0054] p^c : LDLR 삭제 돌연변이와 결함 LDLR 돌연변이 군 간의 비교

[0055] 타겟: LDL-C < 100 mg/dL

[0056] LLT : 지질 강하 요법; LDL-C : 저밀도 지단백질 콜레스테롤

[0057] 상기 표 4에서 나타난 바와 같이, 중앙 기준선 LDL-C는 돌연변이-음성 환자에서와 비교하여 돌연변이 양성 환자에서 더 높았다 (각각 246 mg/dL 및 206 mg/dL, p <0.001). 중앙 기준선 LDL-C수준은 각각 LDLR 삭제

돌연변이, 결합 LDLR 돌연변이, 및 APOB 또는 PCSK9 돌연변이를 갖는 피험자에서 각각 256 mg/dL, 248 mg/dL 및 205 mg/dL이었다. 그러나, 돌연변이 유형이 다른 개인 간 LDL-C 수준의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

[0058] 또한 상기 총 연구 집단 ($n = 83$)에서, 지질 강하 요법을 수행하는 동안 LDL-C의 중앙값은 종전 213 mg/dL에서 105 mg/dL (LDL-C 감소 중앙값 51.9 %)로 감소한 것을 확인할 수 있었다. 일차 평가 변수인 보정한 예상 LDL-C 감소의 달성 백분율 값은 89 % 였고, 100 mg/dL미만의 LDL-C달성률 <100 mg/dL은 31 %인 것을 확인하였다. 상기 표 4에서 확인한 바와 같이, 보정한 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응은 돌연변이 보유자에서 돌연변이 비 보유자에 비해 낮은 것을 확인하였다 (각각 82.8 % 및 95.3 %, $p = 0.007$). LDLR 삭제 돌연변이 피험자 대비 LDLR 결합 돌연변이 피험자에서 기대되는 LDL-C 감소의 달성된 백분율이 수치적으로 낮았지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않은 것을 확인하였다 (각각 76.9 % 및 88.6 %, $p = 0.15$). 1 차 변수는 LDLR 돌연변이의 피험자와 다른 두 유전자의 돌연변이의 피험자 사이에서 유사하였다 (각각 81.2 % 및 89.5 %, $p = 0.76$). LDL-C <100 mg/dL의 달성률은 돌연변이 음성 피험자에서보다 돌연변이 양성 피험자에서 더 낮았다 (각각 13.3 % 및 41.5 %, $p = 0.008$). LDLR 돌연변이 피험자는 APOB 또는 PCSK9 돌연변이 피험자보다 낮은 달성률을 나타냈다. 특히 LDLR 삭제 돌연변이를 갖는 환자 중 누구도 표적 LDL-C 수준을 달성하지 못한 것을 확인하였다. 따라서, LDLR, APOB, 및 PCSK9 유전자에 돌연변이가 있는 경우 스타틴/에제티미브에 의한 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응에 대한 민감도가 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[0059] 연구 집단에서 4-SNP 점수의 가중 평균과 일차 평가 변수인 보정한 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응의 값의 상관 관계를 도 1A에 나타내고, 삭제 LDLR 돌연변이를 제외한 돌연변이 피험자와 저밀도지단백 콜레스테롤 강하 반응의 값의 상관 관계를 도 1B에 나타내었다.

[0060] 도 1A에서 확인할 수 있는 바와 같이, 4-SNP 점수의 가중 평균과 지질 강하 요법을 수행한 경우에 기대되는 LDL-C 감소율은 유의성이 나타날 정도로 관련성이 있는 것을 확인하였다. 또한 4-SNP점수가 높을수록 기대 LDL-C 감소율이 낮은 것을 확인할 수 있었다($R^2 = 0.045$, $p = 0.048$). 또한 도 1B에서 확인한 바와 같이, 4-SNP 점수와 지질 강하 요법을 수행한 경우에 기대되는 LDL-C 감소율과의 상관 관계가 삭제 돌연변이가 없는 피험자의 군에서 더 높은 것을 확인하였다($R^2 = 0.080$, $p = 0.018$). 이에 종합적으로, 4-SNP 점수가 높은 환자일수록 스타틴/에제티미브 약물에 의한 지질강하 요법에 대한 효과가 조합을 이용하여 분석하고자 하는 시료의 가중평균 SNP 수치를 측정하는 경우, 개체의 스타틴/에제티미브 지질 강하 요법에 대한 민감성을 측정하여 스타틴/에제티미브 약물에 대한 개체별 맞춤형 치료가 가능할 수 있음을 확인하였다.

[0061] 실시예 3. 돌연변이 수준 측정을 통한 가족성 고콜레스티롤혈증의 에볼로쿠맙 지질 강하 요법과의 연관성의 확인

[0062] 연구에 등록된 총 피험자 수 중 6 명은 3 개월이 지나는 동안 에볼로쿠맙에 의한 지질 강하 요법을 수행하였다. 피험자 중 한명은 돌연변이 음성이었고 다른 피험자는 LDLR에 돌연변이가 존재하였다(3 개의 돌연변이는 이형 접합이고, 2개는 동형 접합이었다). 상기 연구에 등록된 돌연변이를 가진 피험자로부터 PCSK9 억제제인 에볼로쿠맙에 의한 지질강하 반응을 분석하였으며, 이를 확인한 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

	음성-돌연변이 (n=1)	돌연변이-양성(n=6) 모든 돌연변이 양성 (n=30)	이형접합 돌연변이(n=4)				동형접합 돌연변이 (n=2)	
			c.682G>T (p.E228X) (n=2)	CNV, exon 8- 12 (n=1)	c.519C>G (C173W) (n=1)	G558X 및 c.-136C>T (n=1)	c.1567G>A (V523M) 및 c.-136C>T (n=1)	
전-에볼로쿠맙 LDL-C, mg/dL	157	154 (135, 327)	169	126	138	138	410	299
후- 에볼로쿠맙 LDL-C, mg/dL	27	103 (61, 194)	149	99	33	119 (110, 137)	329	70
LDL-C 감소, %	82.8	21.9 (17.8, 76.2)	11.8	21.4	76.1	51.0(39.4, 61.2)	19.8	76.6
예상LDL-C 감소 값, %	153.3	46.0 (32.4, 141.1)	27.5	39.7	140.9	88.6(58.0, 94.2)	34.0	141.8

[0064]

상기 표 5에서 확인한 바와 같이, 예상 LDL-C 감소의 달성 중간 백분율은 돌연변이 음성 피험자에서 153.3 % 인 반면, 돌연변이 양성 환자에서 46.0 %였다. 이형 접합 환자 중 2 명은 c.682G> T (p.E228X)에서 동일한 삭제 돌연변이를 보였으며, 1 차 평가 변수인 예상LDL-C 감소 값은 각각 2 명의 피험자에 대해 27.5 % 및 39.7 %였다. 한 이형 돌연변이 피험자는 LDLR 카피 수 변이(CNV)에 대한 보정한 1 차 변수의 예상LDL-C 감소 값이 52.2 %로 나타났으며, LDLR 결함 돌연변이를 가진 다른 이형 피험자는 상기 값이 140.9 %로 나타난 것을 확인할 수 있었다. 동형접합 돌연변이를 가진 피험자는 보정한 LDL-C 감소율의 달성 비율의 값은 G558X 및 c.-136C>T 돌연변이를 가진 개체는 34.0 %가 나타났고, c.1567G>A (V523M) 및 c.-136C>T 돌연변이를 가진 개체는 141.8 %로 상이한 것을 확인할 수 있어, 에볼로쿠맵에 의한 치료반응은 돌연변이 유형에 따라 상이해질 수 있는 것을 확인하였다. 종합적으로 에볼로쿠맵에 의한 지질강화 반응은 LDLR에 돌연변이를 가진 개체에서 떨어져 민감도 역시 낮은 것을 확인할 수 있었고, 특히 LDLR 삭제 돌연변이를 가진 개체는 더욱 에볼로쿠맵에 의한 지질강화 반응이 떨어져 효과가 좋지 않은 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 개체가 가진 돌연변이 유형을 측정함으로써 에볼로쿠맵으로 인한 효과적인 지질 강화 요법의 예측을 가능케하여 개체 별 맞춤형 치료가 가능할 수 있음을 확인하였다.

도면

도면1

