

소아암·희귀질환지원사업단

2024 공동연구사업부 공모 제안요청서(RFP)

I. 제안요청 과제분류 및 과제명

세부	수요조사분류	RFP 과제명	지원규모	지원 기간	선정예정 과제수
2세부	임상시험 & 기타임상연구	중증 증후군성 난청 (아가미-귀-콩팥 증후군, 확대된 전정수도관 증후군, 어서 증후군) 진단 플랫폼 및 데이터베이스 고도화를 통한 정밀의학 연계	과제당 2.1억/년	3(2+1)년	1개 이내

II. 제안요청서

세부/분류	2세부 / 임상시험 & 기타임상연구
RFP 과제명	중증 증후군성 난청 (아가미-귀-콩팥 증후군, 확대된 전정수도관 증후군, 어서 증후군) 진단 플랫폼 및 데이터베이스 고도화를 통한 정밀의학 연계
지원규모 및 기간	○ 사업 기간: 3(2+1)년 ○ 사업비: 2.1억/년 ○ 선정 과제 수: 1개 이내
제안배경 및 필요성	<p>○ 제안 배경</p> <ul style="list-style-type: none">- 지난 3년간 희귀질환 중증 증후군성 난청 약 100 가계 (총 200명)에 대해 대한민국 전역에 걸친 코호트를 구축하고 전장유전체분석을 활용한 유전진단 파이프라인을 제시함.- 이를 바탕으로 아가미-귀-콩팥 증후군의 경우 87%, 어서 증후군의 경우 89%, 확대된 전정수도관 증후군의 경우 100%의 유전진단율을 달성함.- 환자들에게 유전진단을 제공하였으며, 진단학적 가치를 넘어서 유전형-표현형 기반으로 희귀질환 중증 증후군성 난청 진료 지침의 발전을 이루고자 노력하였음.- 지난 2.5년간의 기간 동안 5편의 SCI논문 게재 및 웹 기반의 데이터베이스 구축을 이룰 수 있었음. 연구 결과를 정리하여 다양한 학회 발표 및 홍보 기사를 작성하였음.- 하지만, 현재까지 구축된 결과들이 실제 임상 진료에 크게 반영되지는 못했음. 구축된 시스템에 더해 지속 가능한 코호트 확보와 진단 플랫폼 및 데이터베이스 고도화가 이뤄질 수 있다면 희귀난청 환자를 위한 정밀의학 연계와 질환에 대한 이해와 관리 능력의 향상이 가능할 것으로 기대. <p>○ 아가미-귀-콩팥 증후군: 지난 결과 정리</p> <ul style="list-style-type: none">- 아가미-귀-콩팥 증후군 23가계(52명 가족 구성원)에 대한 유전형/표현형 정보 확보

	<ul style="list-style-type: none"> - 전장유전체분석을 통한 복잡한 구조 변이 확인 등 미진단 해결 - 기능분석 셋업 및 CRISPR 기반 돌연변이 유전자 교정 가능성 제시 - 중이 수술이 가능한 환자 선별을 위한 영상학적 예측인자를 제시 <p>○ 과제 연장의 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 희귀질환의 특성상 코호트 부족으로 수술이 가능한 환자 선별과 예후 예측 등 유전 정보의 임상적 가치 및 활용에 대한 통계적 유의성을 확보할 수 없었음. → 지속 가능한 코호트 확보를 통해 유전형, 인구학적 정보, 영상 정보를 통합하여 수술환자 선별과 수술 결과 예측이 가능한 통합모델을 도출할 수 있을 것임. - 전장유전체분석을 활용한 진단 접근에도 불구하고 여전히 상당수의 미진단 사례가 존재함. PGD-M을 통한 다음 세대로의 돌연변이 전달을 예방한 사례 및 CRISPR 시스템을 이용한 유전자 교정 가능성 제시 유전진단의 중요성을 강조할 수 있음. → 미진단 해결을 위한 유전진단 플랫폼 개선과 고도화가 필요함. <p>○ 어서 증후군: 지난 결과 정리</p> <ul style="list-style-type: none"> - 어서 증후군 28가계(80명 가족 구성원)에 대한 유전형/표현형 정보 확보 - ASO 치료제 연결이 가능한 딥인트론 변이의 발견 및 병인성을 확보하여 미진단 해결 - USH2A 유전형 계층구조(allelic hierarchy)에 따른 임상 표현형의 차이를 확인 <p>○ 과제 연장의 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 코호트 부족으로 인해 어서증후군 환자들의 자연 경과를 예측하는 것이 어려웠음. → USH2A 유전자에 국한된 현재 유전자 지도 확장을 통해 보다 포괄적인 유전형/표현형 지도 제작 필요. - 세 환자에서 ASO 치료가 가능한 딥인트론 변이 확인했지만, 치료제로 연결되지 못한 상황임. → 본 연구진의 기구축된 전장유전체분석을 통해 ASO 치료 접근이 가능한 추가 환자들의 발굴이 가능할 것으로 기대되고 치료제 개발로 연계되는 발판을 제시할 수 있음. <p>○ 확대된 전정수도관 증후군</p> <ul style="list-style-type: none"> - 확대된 전정수도관 증후군 33가계(39명 가족구성원)의 유전형/표현형 정보 확보 - PCR스크리닝 키트와 엑솜분석만으로 100% 진단을 달성 - 이를 바탕으로 인공와우 수술에 중요한 잔존청력 진행에 대한 수학적 모델 제시 <p>○ 과제 연장의 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 현재 사용 중인 자연 경과 예측 모델은 데이터 부족으로 인해 예측 정확도가 낮음. → 따라서 데이터베이스를 확장하고 예측 모델의 정확성을 향상시켜야 함. <p>○ 희귀질환 증증 증후군성 난청 데이터베이스 구축</p> <ul style="list-style-type: none"> - 현재 데이터베이스는 희귀질환에 대한 중요한 정보를 제공하고 있지만, 많은 환자와 의료진이 이를 효과적으로 활용하는 데에는 한계가 있음. → 정보의 접근성과 이해도를 높이기 위해서는 사용자 친화적인 인터페이스와 쉽게 소화할 수 있는 정보 제공 방식이 필요함. 애플리케이션 개발과 배포를 진행하고, 홍보를 통해 사용자 기반을 확대해야 함.
연구 목표	<p>○ 최종목표</p> <ul style="list-style-type: none"> - 지속 가능한 코호트 확보를 통해 희귀질환 증증 증후군성 난청 진단 플랫폼/데이터베이스 고도화

	<ul style="list-style-type: none"> - 증후군 별 환자 중심의 정밀의학 연계를 위한 기반 마련 <p>○ 아가미-귀-콩팥 증후군: 세부 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> - 연관 유전형과 표현형 정보 확충 및 수술 예후 예측을 위한 통합모델 개발 - 미진단 가계 대상으로 메틸놈 추가 분석을 통한 진단 플랫폼 고도화 진행 - 유전진단 프로세스와 통합모델을 종합한 임상 가이드라인 제시 <p>○ 어서 증후군: 세부 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASO 치료제 적용 가능 변이 발굴 및 ASO 후보물질 유효성/안정성 평가 - 연관 유전형과 표현형 정보 확충을 통한 어서 증후군의 유전형/표현형 지도 제작 - 유전형 계층구조에 따른 표현형의 자연경과 모델 개발 <p>○ 확대된 전정수도관 증후군: 세부 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> - 연관 유전형과 표현형 정보 확충을 통한 잔존청력 예측 모델 고도화 - 인공와우 환자를 위한 애플리케이션 내 예측 모델 탑재 및 실제 사용 도출 <p>○ 공동 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> - 증후군 별 환자와 보호자들을 대상으로 설명회 1회 진행 - 데이터베이스 접근성 향상과 이해도를 높이기 위한 추가 보완 및 개선
연구 내용	<p>○ 지속 가능한 코호트 확보</p> <ul style="list-style-type: none"> - 코호트 확보를 위해 중간보고서에 제시한 증후군 별 맞춤형으로 구축된 유전진단 프로세스를 바탕으로 유전진단을 통해 관련 유전형과 표현형 데이터 수집할 예정임. - 3년간 최소 신규 135가계를 확보할 예정임.(지난 과제와 합치면 240가계 이상 확보 가능) <p>○ 1차년도 연구 내용 (코호트 확보 및 유전진단 외)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아가미-귀-콩팥 증후군: 메틸놈 분석 파이프라인과 프로토콜 셋업 - 어서 증후군: 기확보된 딥인트론 변이를 타겟하는 ASO 후보물질 디자인/환자 세포주 기반 유효성 평가(병적 유사 엑손 저해 효과 평가 및 mRNA/단백질 발현 향상) - 확대된 전정수도관 증후군: 잔존청력 자연 경과 예측 모델 고도화(80% 이상 목표) - 데이터베이스 고도화: 환자들이 개별 접속이 가능할 수 있게 보안 강화 프로그램 업데이트/정보의 접근성과 이해도를 높이기 위해 사용자 친화적인 인터페이스와 직관적인 정보 제공 <p>○ 2차년도 연구 내용 (코호트 확보 및 유전진단 외)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아가미-귀-콩팥 증후군: 미진단 가계를 포함한 메틸놈 분석 수행/신규환자 대상으로 전장 유전체분석과 메틸놈 분석을 포함한 유전진단 프로세스 검증 - 어서 증후군: 환자 유래 청각세포 분화/이를 기반으로 ASO 유효성 평가 후 가장 우수한 ASO 결정/전형 계층구조에 따른 표현형의 자연경과 모델 제시 - 확대된 전정수도관 증후군: 잔존청력 자연 경과 예측 모델 확립/애플리케이션 내 모델 탑재 - 데이터베이스 고도화: 애플리케이션 개발과 테스트를 진행할 것임. <p>○ 3차년도 연구 내용 (코호트 확보 및 유전진단 외)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아가미-귀-콩팥 증후군: 유전진단 프로세스와 통합모델을 종합한 가이드라인 확립/설명회 개최 - 어서 증후군: 소동물을 이용한 ASO 안정성 평가/ASO 치료 유전형 지도 제작/설명회 개최 - 확대된 전정수도관 증후군: 애플리케이션 내 잔존청력 자연 경과 예측 모델의 임상 사용 연계 - 환자 맞춤형 의료 정보 제공을 위한 데이터베이스 확장

<p>성과 지표</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 정성적 지표 <ul style="list-style-type: none"> - (아가미-귀-콩팥 증후군) 메틸놈 분석 파이프라인과 프로토콜 구축 및 미진단 해결 - (어서 증후군) 임상 진입이 가능한 수준의 ASO 후보물질 도출 - 증후군 별 통합모델을 이용한 임상 가이드라인 제시: 설명회 개최 ○ 정량적 지표 <ul style="list-style-type: none"> - 코호트 확보: 증후군별 45가계 이상의 추가 135가계 이상 확보 - 증후군 별 1개 이상의 SCI 논문 발표 (총 3편 이상) / 1종 이상의 특허 창출 - 애플리케이션 개발 및 사용 비율: (평균) 환자들의 사용도 50% 이상 달성
<p>기대 및 파급 효과</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 유전진단 플랫폼 고도화: 희귀질환 증후군성 난청 환자 외의 다양한 희귀질환의 진단 프로세스 및 미진단 해결에 도움을 줄 수 있음. ○ 정밀의학 연계: ASO 후보물질의 도출은 희귀질환 증후군성 난청 환자들에게 진단이 치료로 연결될 수 있다는 희망을 전달할 수 있음. 다양한 희귀질환의 적용 및 임상 연계로 연결될 수 있는 진단-치료 플랫폼이 될 수 있음. ○ 교육 및 인식 제고: 환우 및 보호자를 대상으로 한 설명회와 애플리케이션의 개발은 본인 질환에 대한 이해와 관리 능력을 향상시키며, 사회적 인식 제고에도 기여할 것임.