역학 · 관리보고서 2

폐동맥고혈압에서 심층표현형 연구를 위한 장기 코호트 연구 플랫폼(PHOENIKS)의 임상적 의미

가천대학교 심장혈관연구소, 가천대길병원 심장내과 **정욱진*, 장영우, 박수정, 오병천, 안경진, 유미주, 현경림, 오세연, 변경희**
질병관리본부 국립보건연구원 심혈관질환과 **김승우, 이승희, 김원호***

*교신저자 : heart@gachon.ac.kr, 032-460-3663
jhkwh@nih.go.kr, 043-719-8650

초 록

폐동맥고혈압(Pulmonary Aterial Hypertension, PAH)은 궁극적으로 완치가 없는 진행형 희귀난치성 질환으로 치명적인 폐동맥고혈압의 개인별 맞춤형 치료에 대한 전 세계적 관심이 높아지고 있다. 이에 따라 각 환자 또는 개인이 특이적으로 나타내는 표현형을 심층적으로 분석할 수 있는 다중 오믹스 분석기법을 이용하여 환자들이 갖는 다양한 표현형들인 전사체, 단백체, 대사체 등의 변이를 포괄적으로 분석하고 이해하기위해 폐동맥고혈압 환자에 대한 장기 등록 코호트에 대한 필요성이 증가하고 있다.

질병관리본부 국립보건연구원에서 구축한 한국인 폐동맥고혈압의 심층표현형 분석을 위한 장기 코호트 연구 플랫폼(PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects cohort, PHOENIKS)은 환자와 가족의 임상적 데이터뿐만 아니라 생체 시료를 수집하도록 설계되었다. 이 연구는 2018년부터 현재까지 전국 19 곳의 지역 거점 병원에서 총 100명의 폐동맥고혈압 환자와 그 가족들을 등록하고 임상데이터 및 생체시료를 수집 중에 있다. 우심도자검사로 폐동맥고혈압을 진단하고, 모든 임상데이터는 질병관리본부 웹기반 임상연구 관리시스템(iCReaT)을 활용하여 등록·관리되고 있다. 각 참여 병원은 환자의 전혈 샘플을 수집하여 DNA, RNA, 혈청, 혈장 및 말초 혈액 단핵 세포를 백혈구 연층(buffy coat)에서 추출한 후 정제작업을 거쳐 질병관리본부에 기탁 보관하고 있다. 향후 이들을 활용하여 다중 오믹스 등 여러 심층 표현형 분석을 수행할 예정이다. 이 코호트에 의해 생성된 데이터는 국내 폐동맥고혈압 환자들에게 개인 맞춤형 정밀의료에 대한 새로운 전기를 마련하고, 궁극적으로는 한국인, 더 나아가 아시아 인종의 폐동맥고혈압 특이 표적물질 발굴을 통한 사전 예방 및 예후관리, 치료에 도움을 줄 것으로 기대된다.

주요 검색어 : 폐동맥고혈압, 심층표현형, 정밀의학, 인체자원은행. 등록사업

들어가는 말

폐고혈압(Pulmonary Hypertension, PH)은 평균 폐동맥압력 25mmHg 이상으로 정의되는데, 이중 폐동맥고혈압은 세계보건기구(WHO)에서 분류 한 5가지 군의 폐고혈압 중 하나이다. 폐동맥고혈압은 폐소동맥의 혈관 수축 및 증식성 재형성으로 인한 폐고혈압으로 폐혈관의 저항 증가 및 우심실 심부전을 유도하여 궁극적으로 사망을 초래한다. 국내최초로 발표된 폐동맥고혈압 등록연구(KORPAH)에서 폐동맥고혈압의 국내 상황에 대한 이해를 향상시키는 큰 역할을 하고 있지만 임상적 데이터 수집 외에 개인별 맞춤치료의 근간인 심층표현형에 대한 데이터(각 환자의 특정 약물에 대한 예후 또는 반응에 기초한 상세 유전자 및 분자 정보 등)는 포함되어 있지 않았다. 국내와는 다르게 해외의 폐동맥고혈압 환자 등록, 인체자원은행과 유전자 병인학 연구를 겸한 BRIDGE-PAH와 같은 등록 연구들을 수행하고 있는 미국과 영국에서는 적극적으로 환자를 모집하고 있으며 폐동맥고혈압의 심층표현형 데이터 수집 및 정보생산을 연구목표로 하고 있다. 이러한 세계적 추세에 맞추어 폐동맥고혈압 환자의 유전자 및 다중 오믹스 수준 데이터뿐만 아니라 심층표현형을 통합하는 아시아인종 기반 폐동맥고혈압 등록연구의 필요성이 확대 요구되고 있는 상황이다. 이에, 질병관리본부 국립보건연구원은 2018년부터 폐동맥고혈압 장기 코호트 연구 플랫폼(PAH platform for deep phenotyping in

표 1. 폐동맥고혈압 장기 코호트 연구 플랫폼(PHOENIKS)의 목적

연구 목적
1. 전국 19개 거점 병원으로 다기관 협력 등록연구 네트워크 구축
2. 한국인 폐동맥고혈압 환자의 장기 예후 예측 가능
3. 생체시료를 확보하여 한국인 폐동맥고혈압 바이오뱅크 구축
4. 축적된 생체시료를 이용하여 한국인 특이 유전적 변이 규명
5. 다중 오믹스 분석을 통한 심층표현형 연구로 개인별 맞춤형 치료 구현 및 치료를 위한 표적 물질 발굴

Korean subjects cohort, PHOENIKS)을 구축 중에 있다. 본 연구 플랫폼 구축을 위해 19개 병원을 중심으로 폐동맥고혈압 환자의 임상 데이터 및 생체 시료를 수집하고 있다. 추후 이를 활용하여 장기적인 코호트 데이터베이스를 구축하고 한국인 폐동맥고혈압의 심층표현형을 분석하여 한국인 특이적인 표적 치료물질 발굴뿐만 아니라 환자 관리지침에 필요한 근거 생산을 목표로 하고 있으며(표 1), 이에 현재까지 진행된 결과를 소개하고자 한다.

몸 말

1. 연구방법

가. 연구대상

우심도자검사를 통해 새로 폐동맥고혈압으로 진단 받거나 진단 후 치료를 받고 있는 13세 이상의 환자 중 연구에 관한 동의 및 인체유래물 검사에 동의한 환자와 그 가족을 대상으로 한다. 1기 연구사업 (2018~2020년)에서는 우선적으로 3년간 100명 등록을 목표로 하고 있다. 폐동맥고혈압의 WHO 분류 중 1군에 속하는 모든 질환군의 환자로 특발성 폐동맥고혈압(Idiopathic PAH, IPAH)을 폐동맥고혈압의 다른 원인군(Associated PAH, APAH)과 비교한다. 향후 폐동맥고혈압의 기준이 mPAP 20 mmHg 이상으로 변경될 예정이고, 20~24 mmHg의 경계성고혈압(Borderline PAH) 군들이 새로 편입될 예정이어서 이 군에 대한 임상적 중요성이 증가하여 경계성고혈압 범주에 속하는 환자들도 포함하였다.

나. 자료수집

1) 기초 임상 데이터와 후속 추적 자료 입력

19개 지역 거점 병원에 등록된 환자의 기준 데이터에는 다음이 포함된다. 우심도자검사 및 동반 질환 평가, 각 검사에 대한 자세한 정보는 표 2에 표시되어 있다. 모든 임상 데이터는 질병관리본부 웹기반 임상연구 관리시스템(iCReaT)을 활용하여 자료입력 및 관리를 진행한다. 등록된 환자는 추가 데이터 및 생체시료 수집을 위해 정기적으로 추적된다. 임상적 결과에 대한 사망률 및 입원을 추적 입력한다.

2) 생체 시료 채취

– 폐동맥고혈압을 새로 진단 받은 대상자는 우심도자술시 카테터를 통하여 40 ml의 혈액을 취득 후 임상데이터와 같은 식별번호 부여한다.

PAXgene DNA tube : 2.5 ml (전혈상태로 분주하여 −70~−80℃ 보관)
PAXgene RNA tube : 2.5 ml (전혈상태로 분주하여 −70~−80℃ 보관)
SST tube x2 : 14 ml (Serum 분주하여 −70~−80℃ 보관)
CPT tube x3 : 21 ml (Plasma, PBMC 분주하여 −70~−80℃ 보관)

– 기존에 폐동맥고혈압을 치료받고 있던 대상자는 말초정맥으로부터 20 ml의 혈액을 취득 후 임상데이터와 같은 식별번호 부여한다.

표 2. 폐동맥고혈압 장기 코호트 연구 플랫폼(PHOENIKS) 등록연구의 임상적 지표들

지표	세부 지표들
식별 데이터	환자 코드, 생년월일, 등록 날짜 성, 우편번호, 키, 몸무게
증상 발생 및 확진	첫 증상 년도/첫 병원 방문 날짜/PAH 확진 날짜
진단 당시 WHO 기능분류	Class I-IV
진단 당시 증상	호흡곤란/흉통 실신/부종/심계항진/쇠약/기타 증상(구체적으로)
진단 당시 신체검진 소견	심잡음/간종대/목정맥압 상승/정강뼈 앞 오목 부종/복수
진단 당시 활력징후	혈압-심박동수-호흡수-체온
PAH 가족력	예/아니오, 구체적 기술
병력	결체조직질환, 선천성 심장질환 PAH 유발 약제 복용력, HIV 진단/치료력, 만성 간질환
6분 보행검사	보행 거리(meters), 혈압(before & after), 맥박수, 산소 포화도
혈액검사	NT-proBNP, troponin I, PT, Cr,
심전도	정상, 우심실비대, 비특이적 변화
영상검사	가슴 방사선, 심초음파, 가슴CT, 심장 MRI
심폐운동검사	pCO_2, VE/VCO_2, VO_2/HR, peak VO_2
우심도자검사	폐동맥압(수축기/이완기/평균), 폐동맥쐐기압, 우심실압, 우심방압, 중심정맥압, SvO_2%, 폐혈관 저항

* PAH: pulmonary arterial hypertension; HIV: human immunodeficiency virus; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PT: prothrombin time; Cr: creatinine; MRI, magnetic resonance imaging

PAXgene DNA tube : 2.5 ml (전혈상태로 분주하여 -70~-80℃ 보관)
PAXgene RNA tube : 2.5 ml (전혈상태로 분주하여 -70~-80℃ 보관)
SST tube x1 : 7 ml (Serum 분주하여 -70~-80℃ 보관)
CPT tube x2 : 14 ml (Plasma, PBMC 분주하여 -70~-80℃ 보관)

– 환자의 혈액 샘플을 사용하여 백혈구 연층(buffy coat)의 DNA, RNA, 혈청, 혈장 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 분리되어 추출되어 추가 저장 및 후속 분석 연구가 가능하다(그림 1).

– DNA 샘플의 경우 2.5 ml 전혈을 각 등록 센터의 DNA 튜브(PAXgene® Blood DNA Tube, BD Science, San Science, CA)에 저장하고 4~10℃의 주연구기관 바이오뱅크로 운반한다. 주연구기관에서 2 ml의 cryotube로 옮겨져 -70~-80℃에 보관된다.

– RNA 수집의 경우 2.5 ml 전혈을 PAX 유전자 RNA 튜브에 모아서 4~10℃의 주관연구기관 바이오뱅크로 보내지며, 또한 -70~-80℃에 보관하기 위해 cryotube로 옮겨진다.

– 혈청, 혈장 및 백혈구 연층도 수집된다. 각각의 수집 장소에서, 혈청은 혈청 분리 튜브에 수집되고, 정맥 천자 후 30분 동안 원심분리하여 -20℃에서 저장된다. 혈장의 경우, 세포 준비 튜브는 혈액 수집 후 2시간 이내에 사용된다. 이어서, 각각의 샘플은 샘플을 인간 혈청 유형 항체, DMSO 및 동결 배지로 처리함으로써 -20℃에서 저장할 준비를 한다. PBMC를 분리 및 추출하기 위해, 백혈구 연층을 분리하고 -20℃에서 동결 매체가 있는 1.5 ml 튜브에 보관한다.

– 수집 된 기본 데이터는 정리 프로세스를 거쳐 품질에 대한 추가 평가가 수행된다.

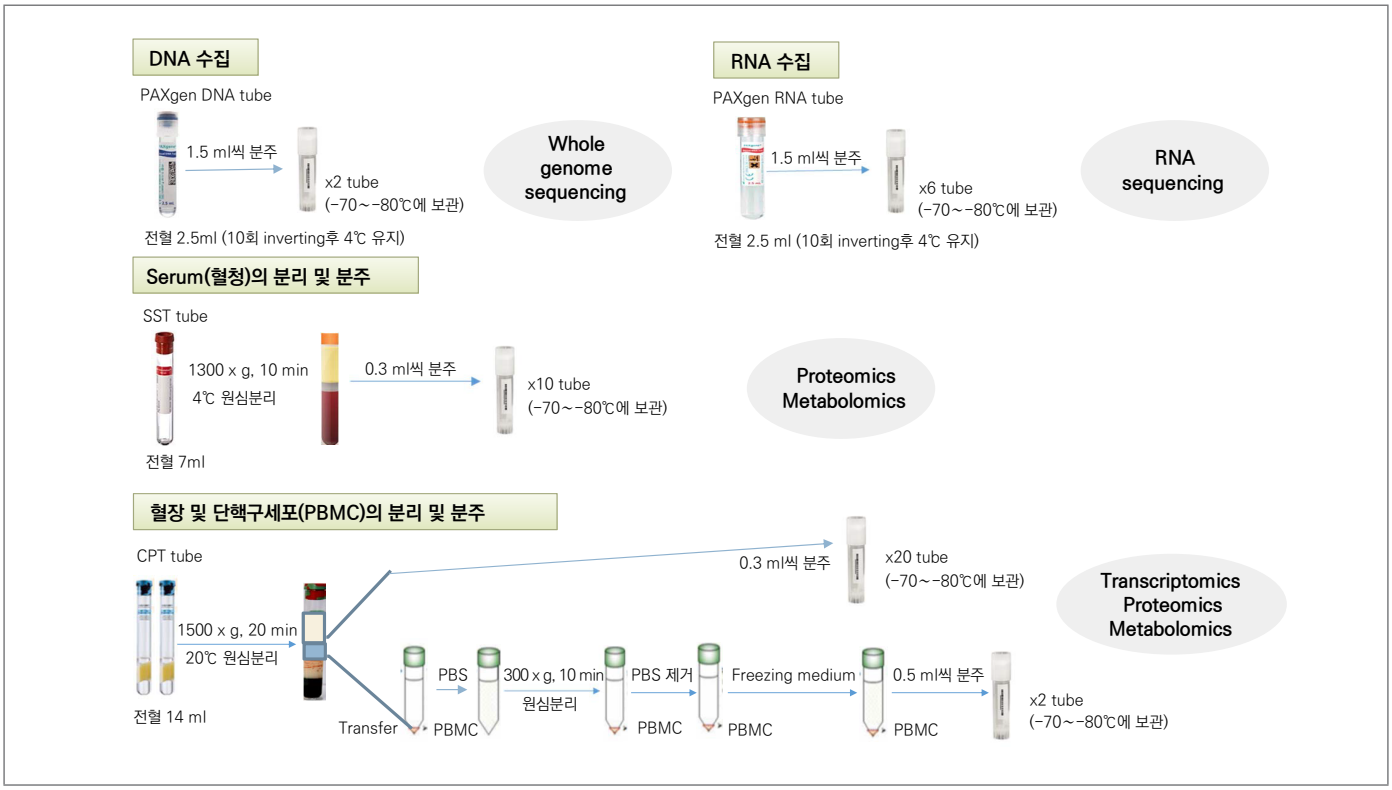


그림 1. 폐동맥고혈압 장기 코호트 연구 플랫폼(PHOENIKS)의 다중 오믹스 분석을 위한 생체시료 채취 및 저장 프로세스

3) 임상적 추적 자료 입력

모든 환자는 1년에 두 번 이상 추적되며, 80% 이상의 추적률 달성을 목표로 하고 있다. 2차와 3차년도에도 환자 등록 및 데이터 수집은 1차년도와 동일한 방법을 사용한다. 수집된 데이터의 신뢰성을 유지하기 위해 운영위원회는 수집된 데이터를 지속적으로 모니터링하고 감시한다. 전년도 데이터를 평가한 후 프로토콜을 추가로 만들 수 있고, 신체 측정 및 혈액 샘플을 표준화하기 위한 지침을 포함한 효과적인 데이터 관리 전략을 개발한다.

2. 중간 연구결과

2차년도까지 67명(여 46명, IPAH: 34명, APAH: 33명)을 대상으로 동의서 획득 후 질병관리본부 웹기반 임상연구 관리시스템(iCReaT)을 활용하여 임상정보와 랩 분석 자료 등의 모든 데이터를 입력하고 관리·운영 중에 있다. 이중 2차년도에 수집 등록된 42명의 환자시료를 이용하여 차세대 RNA 시퀀싱 분석을 수행하였고, 이들 결과를 정밀 분석하여 한국인 특이적 새로운 유전자 돌연변이를 발굴하는 연구를 현재 진행 중에 있다.

맺는 말

폐동맥고혈압은 특발성(IPAH)이냐 유전성(Hereditable PAH, HPAH)이냐에 따라서 다양한 표현형으로 나타난다. 이에, 동일 경로를 대상으로 하는 폐동맥고혈압에 대한 단편적인 치료법 적용 효과에 의문이 제기되고 있으며, 각 환자에서 나타나는 다양한 유전적 변이가 각 환자에서의 치료 반응성 차이를 나타나게 하는 주된 원인으로 여겨지고 있다. 따라서 개인 특성에 따른 폐동맥고혈압 약물의 반응성 등을 조기에 예측하고, 이를 활용한 개인 맞춤형 치료법과 관리 방법들이 개발될 필요가 있다. 환자 맞춤형 정밀의료는 심층표현형 분석을 바탕으로 각 치료의 가변성을

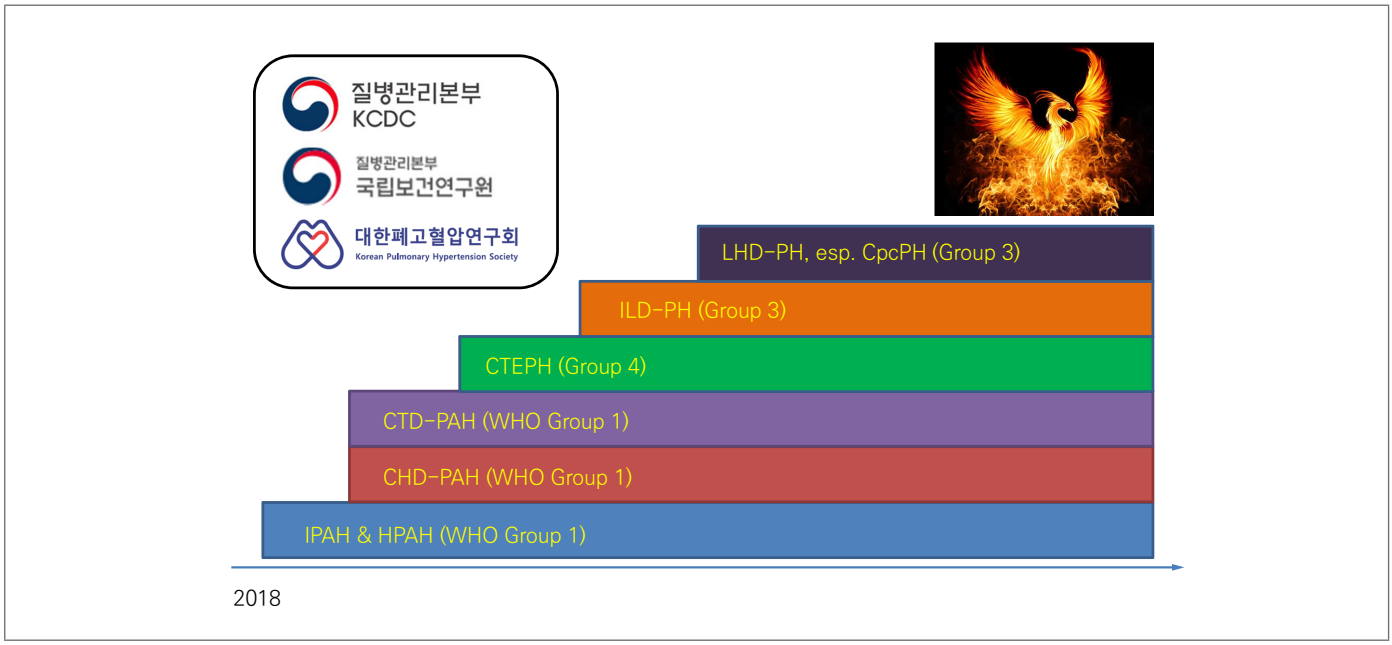


그림 2. 폐동맥고혈압(WHO 1군)의 프로토콜을 기반으로 폐고혈압 다른 군까지 확대하는 넓은 의미의 PHOENIKS(PH platform for deep phenotyping in Korean subjects) 개념도

유발하는 세포 및 분자 과정을 이해하기 위한 접근 방식이라 할 수 있다. 다중 오믹스 접근법을 활용하여 유전자 시퀀싱, 단백질체 분석에서 대사 프로파일링에 이르기까지 많은 양의 데이터를 얻을 수 있으며, 얻어진 데이터 분석을 통해 다양한 폐동맥고혈압 유형에 따른 표현형 가변성의 기본 메커니즘을 이해할 수 있을 것이며, 이를 통해 폐동맥고혈압 환자 맞춤형 정밀의료가 달성될 수 있을 것으로 보인다. 아울러 이러한 접근법은 폐동맥고혈압에서 한 걸음 더 나아가 폐고혈압의 다른 군들로 확대 적용할 수 있을 것으로 기대되며, 이렇게 수집된 장기적인 대규모 데이터를 활용하여 폐고혈압 전체의 표현형을 설명 할 수 있는 새로운 분자 수준의 메커니즘을 제시할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이는 넓은 의미의 PHOENIKS 플랫폼으로 볼 수 있겠다(그림 2).

유럽, 북아메리카 및 아시아의 이전 등록 연구들은 질병의 임상 양상에 중점을 두어 각 폐동맥고혈압 아형의 유병률과 예후에 대한 이해를 높였다. 그러나 이러한 데이터를 이용하여 심층 표현형에 대한 차이를 설명하는 것에는 여전히 한계가 있다. PHOENIKS 코호트의 목표는 영국의 새로운 BRIDGE-PAH 등록 기관 및 미국의 폐동맥고혈압에 대한 국립 생물학적 샘플 및 데이터 수집 등록연구들의 목표와 유사하다. 현재 두 연구 모두 적극적으로 환자를 모집하고 있으며, 현재 진행되고 있는 임상자원을 이용한 다중 오믹스 분석을 통해 폐동맥고혈압의 분자병리학적 특성과 기전 규명이 가능할 것으로 여겨지고 그간의 임상현장 및 임상환자 치료에서의 한계를 충분히 극복할 수 있을 것으로 기대된다. 특히, 현재 질병관리본부 국립보건연구원에서 진행하는 PHOENIKS 코호트는 아시아권의 폐동맥고혈압 심층표현형 데이터 분석 연구를 수행하는 최초의 폐동맥고혈압 등록연구가 될 것이며, 앞으로 아시안 폐동맥고혈압 환자에 적정한 치료와 예방, 예후관리 지침 마련에 필요한 근거들을 생산하고 선도하는 연구로 자리매김할 것으로 기대된다.

폐동맥고혈압은 희귀질환이므로 환자 데이터베이스를 구축하기 위한 공동 노력이 필수적이다. 이 연구에 참여하는 기관들은 우리나라 전역에서 폐동맥고혈압 환자의 심층 표현형 연구를 위한 최초의 협업 네트워크를 구성하였으며, 이 네트워크를 통해 임상 데이터 및 생체 시료 수집을 위한 프로세스가 표준화되어 향후 연구를 위한 탄탄한 기반으로 활용될 것이다. 또한, PHOENIKS 코호트 연구기반은 향후 잠재적 표적물질 발굴을 위한 새로운 후보 물질 및 분자수준에서의 타겟지표 발굴 연구에 널리 활용될 것으로 기대하고 있다. 폐동맥고혈압은 유전적, 환경적 및 염증성

요인을 포함하여 여러 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 복잡한 질환으로, 심층 표현형 분석을 통해 얻어진 폐동맥고혈압과 관련된 변이 유전자의 추가적인 분자 기능 및 기전은 다양한 세포와 동물실험 그리고 임상시험 등을 통해 확인될 수 있을 것이다.

PHOENIKS 코호트는 국내 전역에서 폐동맥고혈압 환자를 등록하여 유전자 발현에서 단백체 및 대사산물까지의 표현형 변이체, 기존 약물에 대한 반응 및 예후 사이의 관계를 밝히는데 사용될 것으로 예상되고, 한국인 더 나아가 아시아 인종 특이 표적물질의 발굴로 폐동맥고혈압의 완치에 도전할 수 있는 치료법을 개발하는데 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대하고 있다. 사실, 현재 진행되고 있는 PHOENIKS 코호트 등록사업의 1기 연구사업(2018~2020)은 3년간 우선적으로 100명 등록을 목표로 하였으나, 현재 국내에는 훨씬 많은 수의 환자가 치료를 받고 있는 것으로 확인되고 있어 향후 지속적인 등록사업과 생체시료의 분석연구가 동시에 이루어질 수 있는 장기적인 연구 확대 및 플랫폼 개발이 필요하다고 할 수 있다. 궁극적으로 이 코호트에 의해 생성된 장기간의 임상 데이터와 생체시료의 심층표현형 연구는 우리나라와 아시아인종의 폐동맥고혈압 환자의 개인 맞춤형 정밀의학의 새로운 역사를 만들어 가리라 기대한다.

① 이전에 알려진 내용은?

폐동맥고혈압은 원인이 없는 특발성도 있지만, 주로 코카시안 인종에서 밝혀진 유전자 변이(*BMPR2, ACVRL1, ENG, CAV1, SMAD1, SMAD4, SMAD9, KCNK3,* 그리고 *EIF2AK4*)가 폐동맥고혈압 발생의 주요 원인으로 알려져 있다. 그러나 한국인 나아가서 아시아인에 특이적 변이 유전자는 아직까지 보고된바가 없는 실정이다. 아울러 선천성심장병과 결체조직이상 등에 의해서도 발생한다.

② 새로이 알게 된 내용은?

PHOENIKS 코호트 연구를 통해 2차년도까지 67명(여 46명, IPAH: 34명, APAH: 33명)을 대상으로 임상정보와 랩 분석 자료 등의 데이터 입력 및 관리·운영으로 국내에서 효율적인 폐동맥고혈압환자 관리를 위한 정부주도 다기관 네트워크가 구축되고 있으며 이 연구의 결과로 특발성 폐동맥고혈압군과 다른 원인에 의한 폐동맥고혈압군의 기존 전문치료제들의 치료 반응 효과에 대한 비교가 가능해졌다. 향후 만 13세 이상의 소아로 추적 코호트의 범위가 확대되어 소아환자에서의 데이터를 얻을 수 있고, 경계성 폐동맥 고혈압 환자군에 대한 데이터도 추가 확보가 가능해졌다. 한국인, 나아가 아시아인의 특이 표적 발굴을 위한 표현형 심층분석을 위한 생체 시료가 확보되고 있다.

③ 시사점은?

PHOENIKS 코호트 연구는 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 국내 최초의 생체시료를 수집하는 장기 코호트 추적관찰 연구로서 향후 개인 맞춤형 정밀의료의 측면에서 한국인, 나아가 아시안 인종의 특이 표적물질 발굴을 위한 초석이 될 것이다.

참고문헌

1. Chung WJ, Park YB, Jeon CH, Jung JW, Ko KP, Choi SJ, Seo HS, Lee JS, and Jung HO. Baseline characteristics of the Korean registry of pulmonary arterial hypertension. *J Korean Med Sci*. 2015;30(10):1429-1438.
2. Delude CM. Deep phenotyping: the details of disease. *Nature*. 2015; 527(7576):S14-15.
3. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, Hsi A, Blum LK, Robinson WH, Haddad F, Hickey PM, Condliffe R, Lawrie A, Nicolls

MR, Rabinovitch M, Khatri P, and Zamanian RT. Discovery of distinct immune phenotypes using machine learning in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2019;124(6):904–919.

4. Graf S, Bleda M, Haddinapola C, Haimel M, Bogaard HJ, Coglan G, Corris PA, Gibbs JS, Humbert M, Kiely DG, Laurie A, Machado RD, Peacock AJ, Pepke Zaba J, Toshner M, Trembath RC, Noordegraaf AV, Wharton J, Wilkins M, Wort SJ, Morrell NW, and on behalf of the NIHR BioResource – Rare Diseases(BRIDGE) PAH Consortium , and the UK National PAH Cohort Study Consortium, Whole Genome Sequencing in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension Reveals Causal Rare Coding and Noncoding Sequence Variation. in: vascular disease session title: dickinson w. richards memorial lecture. *Circulation*, 2018. https://www.ahajournals.org/ doi/abs/10.1161/circ.134.suppl_1.14413. Accessed 10 July 2019.
5. Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, Sunamura S, Siddique MAH, Omura J, Yaoita N, and Shimokawa H. Identification of novel therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4081.
6. Jang AY, and Chung WJ. Current status of pulmonary arterial hypertension in Korea. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):696–707.
7. Jang AY, Kim S, Park SJ, Choi H, Oh PC, Oh S, Kim KH, Kim KH, Byun K, and Chung WJ; PHOENIKS Investigators. A Nationwide multicenter registry and biobank program for deep phenotyping of idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension in Korea: the PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIKS) cohort. *Clin Hypertens*. 2019;25:21.

※ 이 글은 질병관리본부 국립보건연구원 심혈관질환과에서 발주한 다년도과제 「특발성 폐동맥고혈압의 원인규명 및 치료기술 개발을 위한 기초자료 수집」(2018–ER6304–00, 2018~2020)을 통해 수행한 중간 연구결과의 주요 내용을 요약·정리하였습니다.

Abstract

The clinical significance of Pulmonary Arterial Hypertension platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIKS) cohort

Chung Wook-Jin, Jang Youngwoo, Park Su Jung, Oh Pyung Chun, Ahn Kyung Jin, You Mi Ju, Hyun Gyeong-Lim, Oh Seyeon, Byun Kyunghee
Gachon Cardiovascular Research Institute, College of Medicine, Gachon University & Division of Cardiovascular Disease, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital Medical Center
Kim Seung Woo, Lee Seung Hee, Kim Won-Ho*
Division of Cardiovascular diseases, Center for Biomedical Science, KNIH, KCDC

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive, chronic disease without curative treatment. Large registry data of these patient populations have been published, although, phenotypic variants within each subtype of PAH have not been elucidated. As interest towards personalized medicine grows, the need for a PAH cohort with a comprehensive understanding of patient phenotypes through a multiomics approaches, called deep phenotyping, is on the rise. The PAH Platform for Deep Phenotyping in Korean Subjects (PHOENIKS) cohort was designed to collect clinical data as well as biological specimens for deep phenotyping in patients with PAH in Korea. A total of 17 regional tertiary hospitals enrolled up to 100 consecutive PAH patients and their family members to obtain clinical data and biological specimens across Korea. PAH is diagnosed by a right-handed catheter examination. All clinical data was registered and managed using the web-based clinical research management system (iCReaT) of the Korea Center for Disease Control and Prevention (KCDC). Each participating collected whole blood samples from each patient, through which DNA, RNA, serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells were extracted from the buffy coat layer for future multiomics analysis. The PHOENIKS cohort enrolled PAH patients across Korea to determine the prognosis and drug response in different phenotypic variants. The data generated by this cohort is expected to open new doors for personalized medicine among in PAH patients in Korea.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, Deep phenotyping, Precision medicine, Blood bank, Registries

Table 1. The objectives of the pulmonary arterial hypertension (PAH) platform for deep phenotyping in a Korean subjects (PHOENIKS) cohort

Study Objectives
1. To build a robust PAH patient registry through collaborative network across South Korea with 16 regional hospitals across the country.
2. To perform a long-term follow up of registered patients to characterize the clinical course of PAH patients among South Koreans.
3. To collect biospecimens of enrolled patients and to build a biobank for Korean PAH.
4. To identify novel genetic mutations via next generation sequencing of the collected biospecimens.
5. To deep-phenotype PAH through a detailed omics-level study from a large collection of patient samples.

PAH: pulmonary arterial hypertension

Table 2. Clinical data entries of the pulmonary arterial hypertension (PAH) platform for deep phenotyping in a Korean subjects (PHOENIKS) cohort

Parameter	Specific categories
Identification data	Patient code, date of birth, registered date Sex, postal code, height & weight
Onset	Year of first symptom/first hospital visit/PAH diagnosis
WHO functional class at diagnosis	Class I–IV
Symptoms at diagnosis	Dyspnea/chest pain Syncope/Edema/Palpitation/Weakness/Other (specify)
Signs at diagnosis	Cardiac murmur/hepatomegaly/elevated JVP/pitting edema/ascites
Vital sign at diagnosis	Blood pressure–heart rate–respiratory rate–body temperature
PAH family history	Y/N, specify
Medical history	Connective tissue disease, congenital heart disease PAH inducing drug history, HIV diagnosis/treatment history, chronic hepatic disease
6MWT	Distance (meters), blood pressure (before & after) Pulse rate, O_2 saturation
Blood Chemistry and Hemodynamics	NT–proBNP, troponin I, PT, Cr
Electrocardiogram	Normal, RVH, nonspecific
Imaging studies	Chest radiography, echocardiography, computed chest tomography, Cardiac MRI
Cardiopulmonary exercise test	pCO_2, VE/VCO_2, VO_2/HR, peak VO_2
RHC	Systolic, diastolic, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary wedge pressure, right heart pressure, central vein, SvO_2%, pulmonary vascular resistance

PAH: pulmonary arterial hypertension; HIV: human immunodeficiency virus; 6MWT: 6–minute walk test; NT–proBNP: N–terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PT: prothrombin time; Cr: creatinine; RVH: right ventricular hypertrophy; MRI, magnetic resonance imaging; RHC: right heart categorization

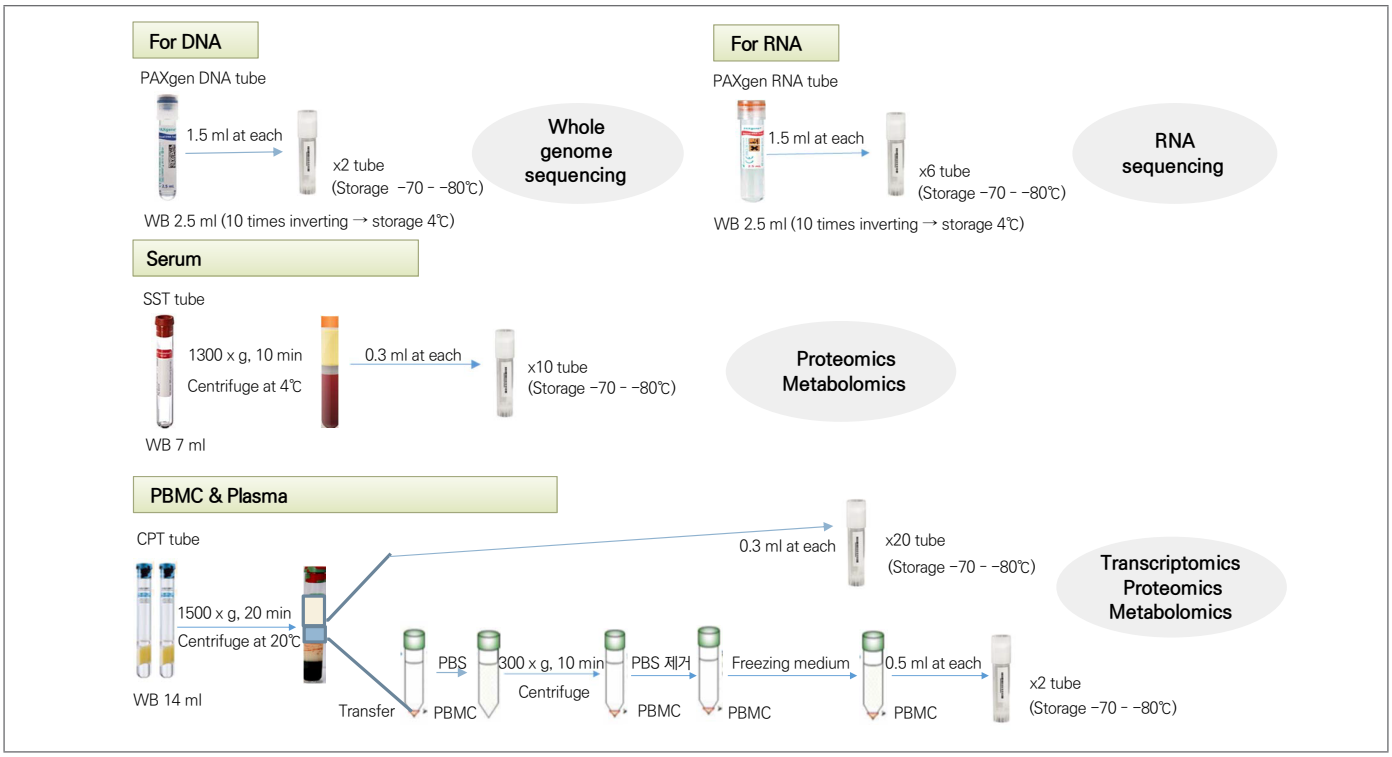


Figure 1. The collection and storage process of biospecimens for multiomics analysis

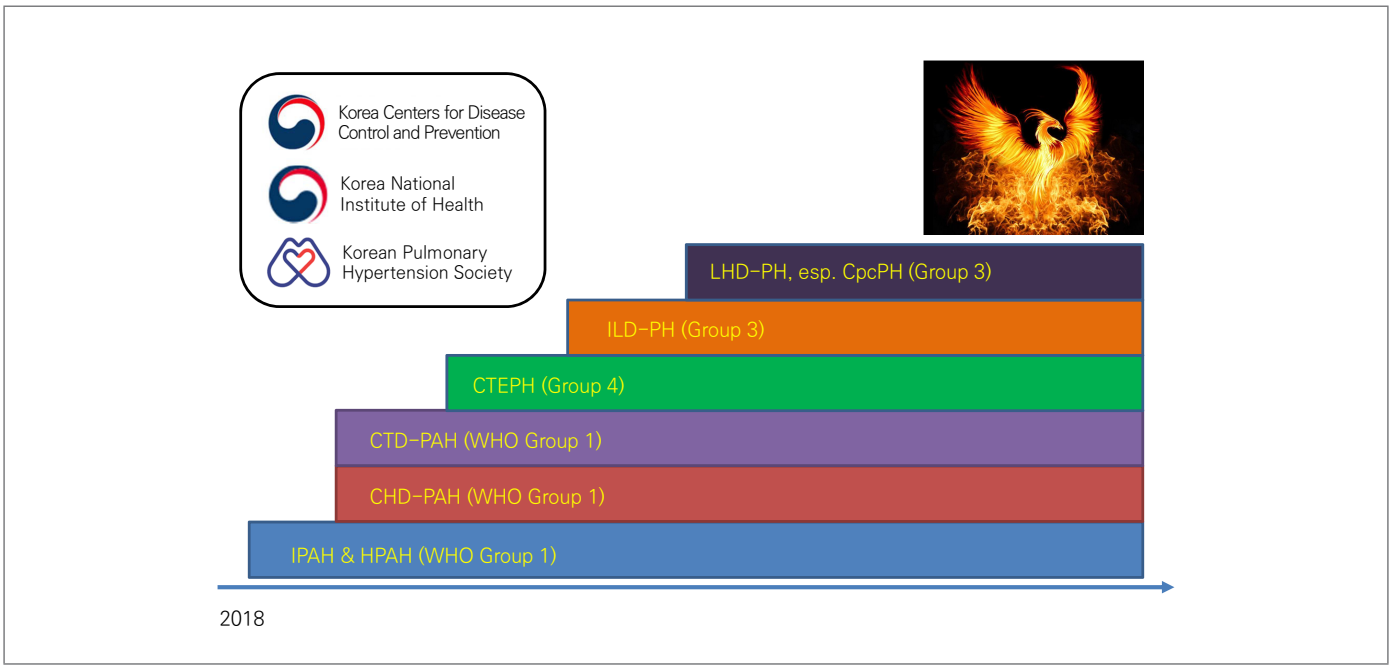


Figure 2. The concept of pulmonary hypertension (PH) platform for deep phenotyping in a Korean subjects (PHOENIKS) cohort