역학 · 관리보고서 2

한국인 폐고혈압 환자의 특이 바이오 마커 발굴을 위한 장기 코호트 연구 플랫폼(PHOENIKS) 구축 현황

가천대학교 심장혈관연구소, 가천대길병원 심장내과 **김민수, 문은경, 유미주, 장영우, 안경진, 현경림, 오세연, 변경희, 정욱진***
질병관리청 국립보건연구원 만성질환융복합연구부 심혈관질환연구과 **김승우, 홍정연, 이승희, 김원호***

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

초 록

폐동맥고혈압(Pulmonary arterial hypertension, PAH)은 희귀난치성 질환으로 다양한 치료법의 개발에도 불구하고 여전히 완치가 불가능한, 평균 생존율이 7.4년 정도로 치명도가 높은 질환이다. 폐동맥고혈압의 높은 치명도에도 불구하고 국내에서는 전국 폐동맥고혈압 등록 사업을 통해 유병률, 3년 이내 생존율, *BMPR2* 유전자 돌연변이 유무, 유병률과의 연관성 정도만 파악되어 있는 실정이다. 전 세계적으로 개인별 맞춤형 치료에 대한 관심이 높아지면서 폐동맥고혈압의 '바이오마커' 시장은 빠르게 성장하고 있다. 이러한 상황에서 국제 경쟁력을 강화하기 위해서는 새로운 바이오마커와 치료 표적 후보물질의 발굴로 완치를 위한 표적치료법의 다각화를 유도하고 효과적인 신약개발에 필요한 기초자료를 생산하여야 한다. 이를 위해 심층표현형에 대한 임상 자료뿐만 아니라 생체 시료를 수집하도록 설계하는 시스템 구축이 필요하다.

현재까지 생체 시료를 이용한 연구가 전무한 국내 폐동맥고혈압 중개연구 분야에서, 환자의 임상 자료와 생체 시료들을 수집하여 국내 폐동맥고혈압 환자의 데이터베이스를 구축하고자 질병관리청 국립보건연구원 발주로 2018년부터 2020년까지 3년 간 세계보건기구(World health organization, WHO)가 제시한 폐고혈압의 5개군 중 1군에 속하는 총 102명의 환자의 기초자료 수집 및 생체 시료를 확보하는 한국인 폐고혈압 심층표현형 규명을 위한 장기 코호트 연구 플랫폼(PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects cohort, PHOENIKS) 연구가 수행되었다.

본 연구를 통해 특발성 및 유전성 폐동맥고혈압 환자뿐만 아니라 동반질환 폐동맥고혈압에 속하는 결체조직질환(Connective Tissue Disease), 선천성심질환(Congenital Heart Disease), 문맥폐고혈압(Portopulmonary Hypertension) 환자의 임상자료를 확보하였고, 다기관 연구 참여 네트워크를 통해 효율적인 추적관찰 시스템을 구축하였다. 이를 바탕으로 질환의 발병 원인기전 규명 및 치료표적물질을 발굴하고 신약개발에 필요한 기초자료를 생산하였다.

후속연구인 2차 사업(2021~2023년)에서는 선행연구의 연속선상에서 2군 폐고혈압 환자에 대한 심층표현형 연구를 추가 계획하고 있으며 이미 유전체와 단백체 분석을 일부 시작하여 한국인 특이 진단 바이오마커와 더불어 새로운 치료표적 발굴을 시도하고 있다.

주요 검색어 : 폐고혈압, 심층표현형, 인체자원은행, 등록사업, 정밀 의료

들어가는 말

폐동맥고혈압(Pulmonary arterial hypertension, PAH)은 우심도자술로 측정한 평균 폐동맥 압력이 25 mmHg 이상, 폐동맥 쐐기압 15 mmHg 이하, 폐혈관저항이 3 WU(Wood unit)를 초과하는 경우로 정의된다. 폐동맥고혈압은 폐 소동맥의 혈관 수축 및 증식성 재형성으로 인해 점차적인 폐혈관 저항 및 우심실 부하 증가로 우심실 부전이 발생하여 궁극적으로 사망을 초래하는 치명적인 질환이다.

폐동맥고혈압 등록연구(Korean registry of Pulmonary arterial hypertension, KORPAH)를 통해 국내 폐동맥고혈압 3년 생존율은 84.4%로 보고되었으며 2011~2015년 건강보험심사평가원

자료를 활용한 질병, 성별, 입원, 외래별 현황조사에 따르면 국내 폐동맥고혈압 환자 수는 1,900~2,100명으로 추산되었다. 하지만 2016~2019년 폐동맥고혈압 환자 수가 2,500~3,000여 명으로 크게 증가된 것을 알 수 있었다. 국내에서는 산정특례 등록을 통한 유병인구 정도만 파악되어 있으며 각각의 단일병원에 등록된 환자의 수가 적어 환자들에 대한 임상경과 및 예후에 관한 기초자료 수집이 미흡한 실정이다. 2014년 미국 흉부학회(American Thoracic Society)에서는 폐동맥고혈압의 정밀의료 기술개발을 위한 표현형 심층분석을 강조하며 환자들에 대한 임상경과 및 예후에 관한 기초자료 수집을 시작하였다. 그러나 국내에서는 폐동맥고혈압 심층표현형 연구를 위한 임상 자료 및 생체 시료 수집을 위한 환자 데이터베이스 구축조차 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 우선적으로 폐동맥고혈압 발병 원인기전 규명과 치료표적물질을 발굴하여 신약개발에 필요한 기초자료를 생산할 수 있는 데이터베이스를 구축하였다. 또한 환자의 장기추적관찰을 위한 시스템 구축과 후속 또는 병행연구를 통한 질환표현형의 심층분석을 위해 생체시료를 확보하였고 이는 새로운 폐동맥고혈압 바이오마커와 치료 표적 후보물질을 발굴하여 폐동맥고혈압 완치를 위한 표적치료법의 다각화를 유도하고 특허등록과 지식 재산권 확보 등도 준비하고 있다.

몸 말

1. 연구방법

가. 연구대상

19개의 참여기관들 간의 연구 참여 네트워크를 구축하여 연구기간(2018년 3월~2020년 12월)동안 우심도자검사로 폐동맥고혈압을 새로 진단 받았거나 진단 후 치료를 받고 있는 만 13세 이상 80세 미만의 환자 중 연구에 관한 동의 및 인체유래물 검사에 동의한 환자와 그 가족을 대상으로 하였다. 폐동맥고혈압의 세계보건기구(World health organization, WHO) 분류 중 1군에 속하는 모든 질환군의 환자로 특발성 폐동맥고혈압(Idiopathic PAH, IPAH), 폐동맥고혈압의 다른 원인군(Associated PAH, APAH)인 유전성 폐동맥고혈압, 동반질환 폐동맥고혈압에 속하는 결체조직질환(Connective Tissue Disease), 선천성심질환(Congenital Heart Disease), 문맥폐고혈압(Portopulmonary Hypertension) 환자도 포함하였다. 또한 향후 폐동맥고혈압의 기준 변경에 따라 평균 폐동맥압(Mean pulmonary artery pressure, mPAP)이 20~24 mmHg의 경계성고혈압(Borderline PAH)도 우심도자술 진단범위에 추가하였다. 2020년 11월 기준 선정기준에 맞는 모집된 환자의 수는 총 102명이다.

나. 연구방법

1) 기초 임상 자료와 후속 추적 자료 수집 방법

다기관 연구 참여 네트워크 구축을 통한 19개 지역 거점 병원에 등록된 환자의 임상자료는 표 1의 지표들을 포함하고 있으며 등록 환자의 생체시료를 수집하였다. 모든 임상자료는 질병관리청 웹기반 임상연구 관리시스템(iCReaT)을 활용하여 자료입력 및 관리를 진행하였으며, 등록된 환자는 추가 자료 및 생체시료 수집을 위해 정기적으로 추적되었다.

2) 등록 환자들의 생체 시료의 수집

기존 진단받은 환자(Prevalent case)의 말초혈액에서 DNA, RNA, 혈청(Serum), 혈장(Plasma), 단핵구 세포(Peripheral mononuclear cell, PBMC)를 분리하여 수집하고 신규 진단받은 환자(Incident case)는 우심도사검사 시 폐동맥내의 혈액을 채취하여 이로부터 DNA, RNA, 혈청, 혈장, 단핵구 세포를 수집하였다. 샘플의 냉·해동 반복으로 인한 생체 시료 손상을 막기 위해 여러 튜브에 소량 분주하여 동결보관 후, 연구자 분양을 위해 질병관리청 중앙저장실에 보관하였다(그림 1).

표 1. PHOENIKS 코호트 등록연구의 임상적 지표들

임상 자료 종류	세부 항목
WHO 기능분류	Class Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ
6분 보행 검사	보행 거리, 검사 전후 혈압, 분당 맥박수, 산소포화도
혈액 검사	NT-proBNP, troponin I, 혈구수, 혈액응고검사, 혈청 크레아티닌, 전해질, 간/신장기능검사, 갑상선기능검사, 요산, 혈청철, 동맥혈가스분석
심전도	우심비대
흉부방사선	폐동맥 확장, 심비대
심초음파검사	좌심실 박출률, TAPSE, RV FAC, TASV, 우심실 크기, 수축기 폐동맥압, 우심실유출로 가속시간, 폐동맥 직경, 하대정맥 크기와 호흡변동 유무, 심장막 삼출
심폐운동검사(선택)	pCO_2, VE/VCO_2, VO_2/HR, peak VO_2
심장 MRI(선택)	우심실 크기, 좌심실 크기, 1회 심박출량, (분당)심박출량, 좌심실박출률, 우심실박출률, 폐동맥 직경
우심도자검사	폐동맥압(수축기/이완기/평균), 폐동맥쐐기압, 우심방압, 심박출량지수, 중심정맥 산소 포화도, 폐혈관저항

* NT-proBNP: N-terminal probrain natriuretic peptide; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; FAC: fractional area change; TASV: tricuspid annular systolic velocity

2. 최종 연구결과

국내 19개의 참여기관을 구성하여 3년간 폐동맥고혈압 환자군 중 WHO가 제시한 폐고혈압의 5개군 중 1군에 속하는 102명의 환자의 기초 임상자료 및 추적 임상자료, 생체시료를 수집하였다. 특발성 폐동맥고혈압 47%, 동반질환 폐동맥고혈압 44%, 경계성 폐동맥고혈압이 9%를 차지하며(그림 2), 남성 33%, 여성 67%로 여성에게서 2배 이상 많이 나타나는 질환임을 알 수 있었고, 원인에 따른 성별 비율에서도 마찬가지로 나타나는 것이 확인되었다(그림 3).

현재 사용되고 있는 폐동맥고혈압의 치료제는 크게 endothelin 수용체 길항제(ERA), phosphodiesterase type-5 저해제(PDE5I), prostanoids(PCA) 3 종류로 구분할 수 있으며 단일 혹은 병합요법으로 치료제가 사용되고 있다. 본 연구에서는 진단 당시 사용했던 치료 약물과 1년 후 치료 약물의 변화를 확인하였다. 특발성 폐동맥고혈압 환자에서 초기 전문치료제의 사용은 1제 60%, 2제 32%, 3제 8%였으나, 1년 후 1제 27%, 2제 20%, 3제 53%로 변화되는 양상을 확인할 수 있었다(그림 4).

이차성 폐동맥고혈압 환자에서 초기 전문치료제의 사용은 1제 83%, 2제 10%, 3제 7%였고, 1년 후 1제 55%, 2제 36%, 3제 9%로 치료 약물에 큰 변화가 없는 것으로 나타났다(그림 5).

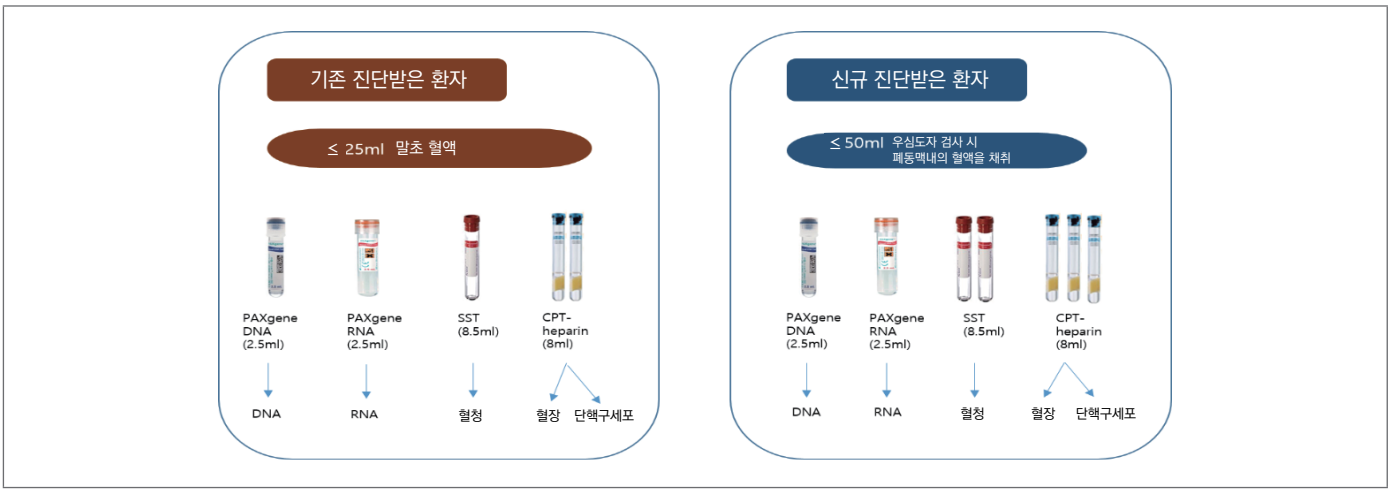


그림 1. 인체시료 수집 방법

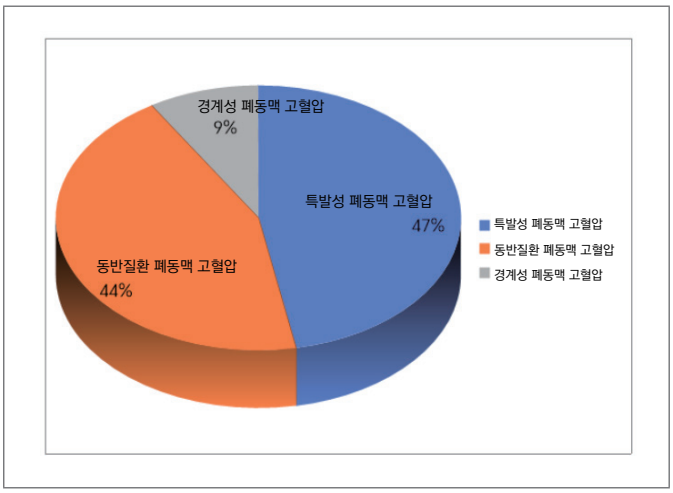


그림 2. 원인별 분류

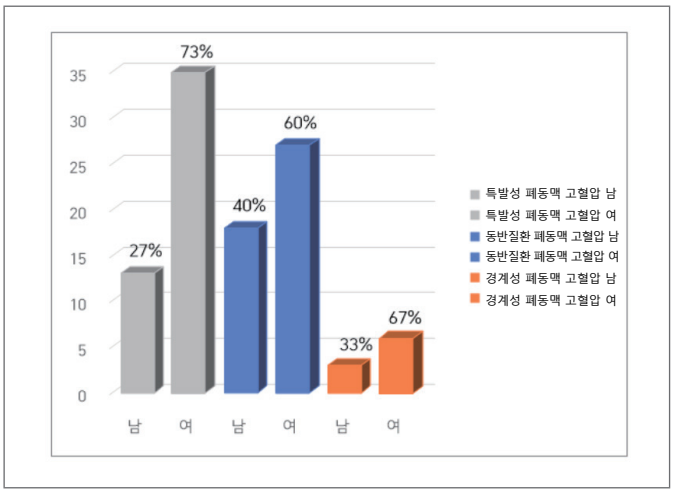


그림 3. 원인에 따른 성별 분류

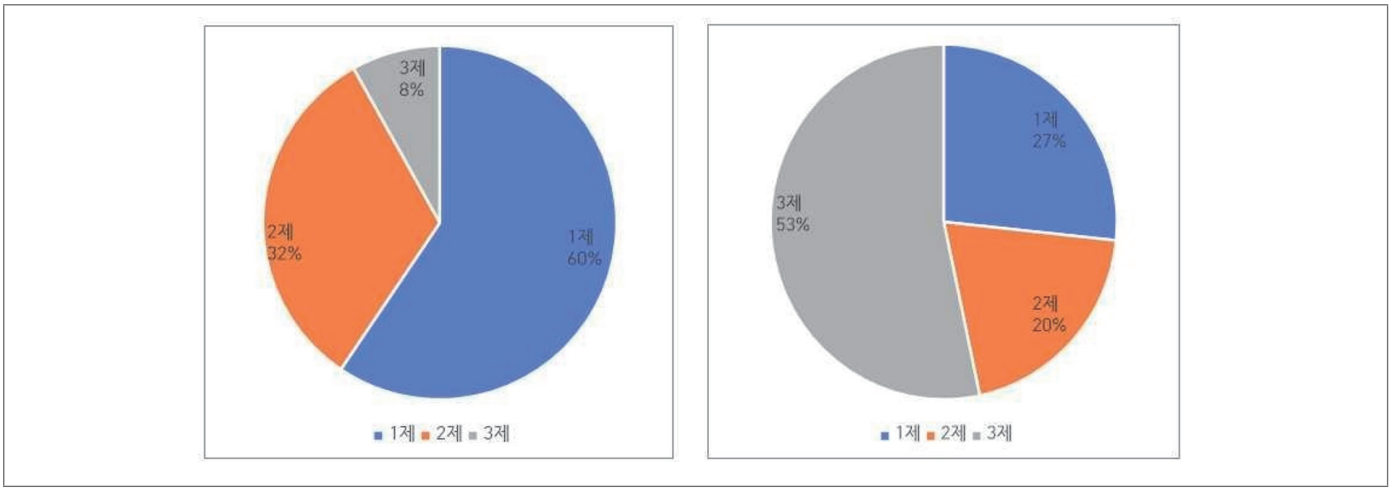


그림 4. 특발성 폐동맥고혈압 환자의 초기(좌) 및 1년 후(우) 전문치료제 사용의 변화

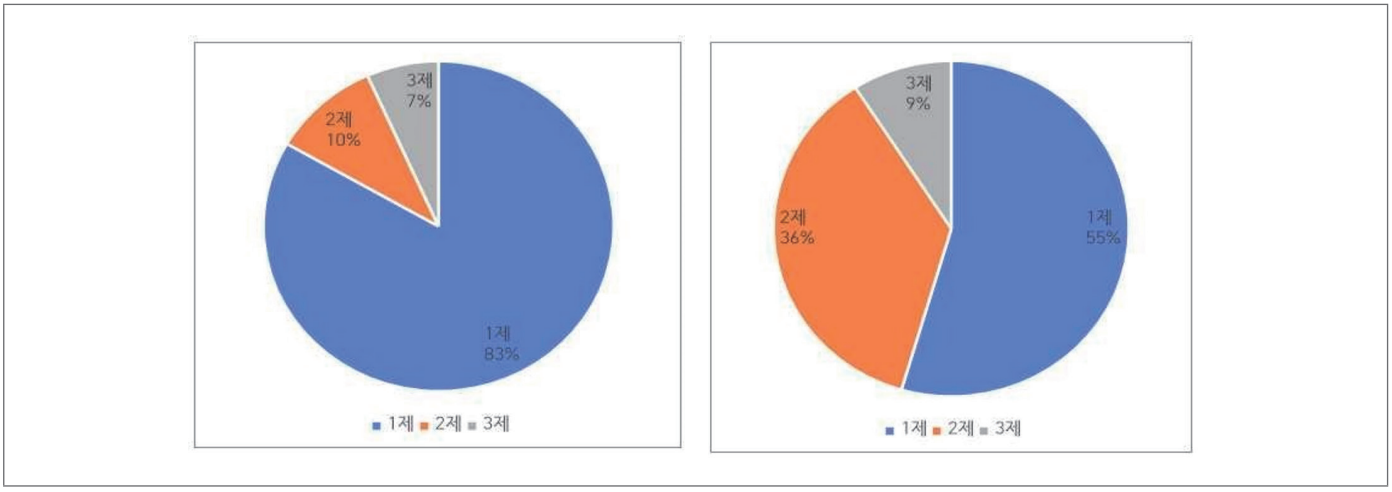


그림 5. 이차성 폐동맥고혈압 환자의 초기(좌) 및 1년 후(우) 전문치료제 사용의 변화

맺는 말

본 연구의 궁극적인 목표는 희귀 난치성 질환인 폐동맥고혈압 극복을 위해 환자의 임상자료 및 생체 시료를 수집하고, 폐동맥고혈압의 관리지표를 생산하는데 있다. 이를 위해 우선적으로 유전체 및 단백체 분석정보를 활용하여 폐동맥고혈압의 발병 기전을 확인 및 검증하고 새로운 치료 표적 물질을 발굴하고자 하였다. 이미 미국에서는 국립보건원(NIH)의 연구비 지원을 받아 6개로 구성된 다기관 연구 참여 네트워크를 구축해 폐동맥고혈압 환자 심층표현형분석(deep phenotyping)을 수행하고 있으며 유럽에서도 SPAHR(Swedish observational study, 2008–2016), COMPERA (European prospective observational study, 2009–2016), French PAH Registry(French retrospective analysis, 2006–2016)와 같은 국가적인 프로젝트를 통해 활발히 연구를 진행 중에 있다.

앞서 발표된 연구들에서 폐동맥고혈압의 발병에 관여하는 조절인자 또는 기전이 규명되었고(그림 6), 다양한 치료 표적들이 제안되어왔다. 하지만 현재까지 치료제로 사용되는 약물들은 endothelin, NO, Prostacyclin 기전을 타깃하는 약물들로 국한되어있는 실정이다. 국가과학기술지식정보서비스에 등록된 자료에 따르면 현재 국가 과제 형태로 수행중인 폐동맥고혈압 관련 연구는 크게 (1) 분자생물학적 기전 연구 및 치료제 개발(miRNA 424/503, 면역세포 이동과 침윤, 평활근세포의 분화, CRISPR–Cas9 시스템), (2) 줄기세포 치료 효능 연구(골수 줄기세포, 제대혈 줄기세포), (3) 연구 기법 개발(Phosphodiesterase–5 저해제, endothelin 수용체 길항제) 및 (4) 신약 치료 효능 연구(Intravital microscopy를 이용한 세포수준의 병태기전)로 나눌 수 있다. 하지만, 이들 연구 대부분 동물 모델 수준에서 진행되고 있어 추후 인체 유래 시료를 통해 후속 연구 및 검증이 필요한 상황이라고 할 수 있다.

이미 보고된 국내 연구들과는 다르게 본 연구에서는 임상자료 수집에 필요한 증례기록서(Case report form, CRF) 확립과 iCReaT 생성을 통한 환자 등록을 시작하였으며 환자의 임상적인 특성과 생체시료를 수집하여 국내 폐동맥고혈압 환자의 데이터베이스를 구축하였다. 더불어 후속연구에 이용할 수 있는 환자 시료도 수집하였다. 수집한 환자 시료를 활용하여 유전자 염기서열 변이 및 발현, 단백 및 대사체 발현 등을 심층 분석하였고 *BMPR2* 돌연변이 이외의 임상 변수와 연관성이 높고 질병의 상태 및 치료 효능을 판단할 수 있는 바이오마커와 치료표적물질 발굴 근간을 마련하였다. 또한 단백체, 인산화단백체, 유전체 분석 모두에서 발현 이상이 관찰되지 않으나 대사체 분석에서 기능이 유사한 또는 하나의 기전 내에 속하는 여러 대사체들(Z 와 Z–1)의 발현 이상이 관찰될 경우, 연관된 유전자들의 발현을 real–time PCR로 추가 분석하여 후보물질로서의 가능성을 검증할 계획이다.

최근 제1군 폐동맥고혈압 이외에도 전체 폐고혈압 환자 중 60% 이상을 차지하며 폐동맥고혈압과 유사한 병태생리와 표현형을 보이는 제2군 CpcPH 폐고혈압(combined postcapillary and precapillary PH)의 중요성이 대두되고 있어 제1군 폐동맥고혈압 뿐만 아니라, 이어지는 후속 연구에서 제2군 폐고혈압 환자에 대한 심층표현형 연구를 계획하고 있다. 이에 효율적인 환자등록과 추적관찰을 위한 참여기관을 확대하고 제2군 폐고혈압 환자를 추가 등록하며 유전 및 단백체 분석을 통한 1차 치료표적 후보물질 발굴 연구 프로토콜을 확립하고자한다. 나아가 2차 치료표적 후보물질 발굴을 위해 유전체, 단백체, 인산화단백체 분석을 진행할 계획에 있다(그림 7).

이미 전 세계적으로 폐동맥고혈압의 병인을 효과적으로 제어할 수 있는 새로운 치료 표적 후보물질 또는 기전들을 발굴하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 환자 개개인의 질환의 표현형을 다중 오믹스 기법을 통해 심층분석하고 이를 활용한 환자 맞춤형 치료법을 개발하는 것이 빠르게 성장하고 있는 세계 폐동맥고혈압 '바이오마커' 시장에서 국제 경쟁력을 강화하는데 매우 중요하다 할 수 있다. 폐동맥고혈압은 약재 사용을 통해서도 완치되지 않거나 부작용 발생 등 많은 한계를 가지고 있다. 이러한 한계를 극복해 나가는 것이 국내 최초로 폐동맥고혈압 바이오뱅크를 구축하는 근본적인 목적이라고 할 수 있겠다.

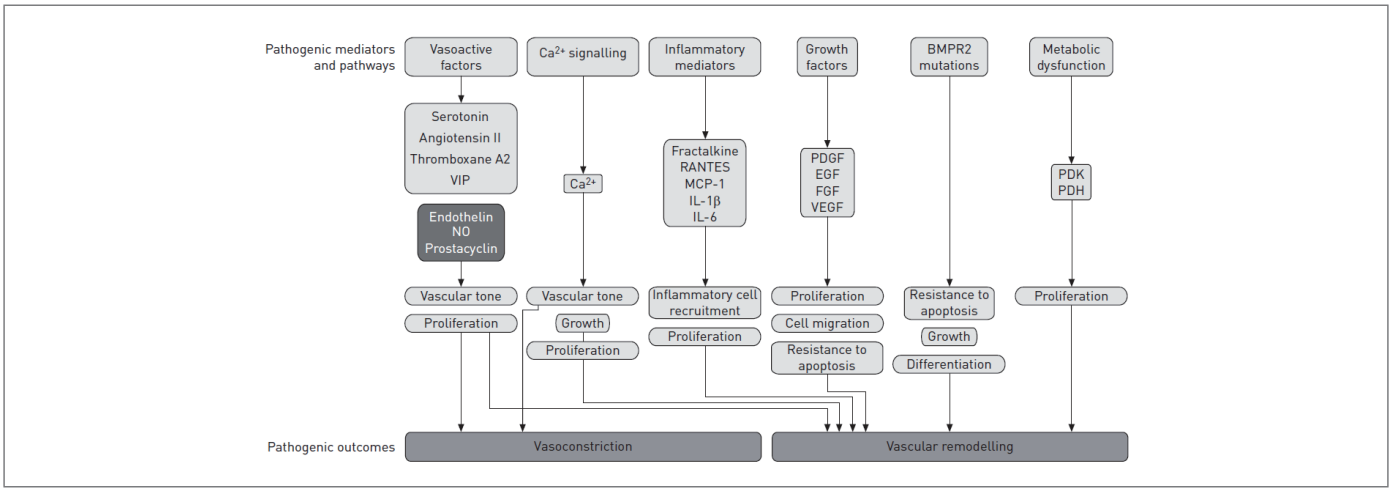


그림 6. 폐동맥고혈압과 관련된 인자들과 분자 기전들의 요약

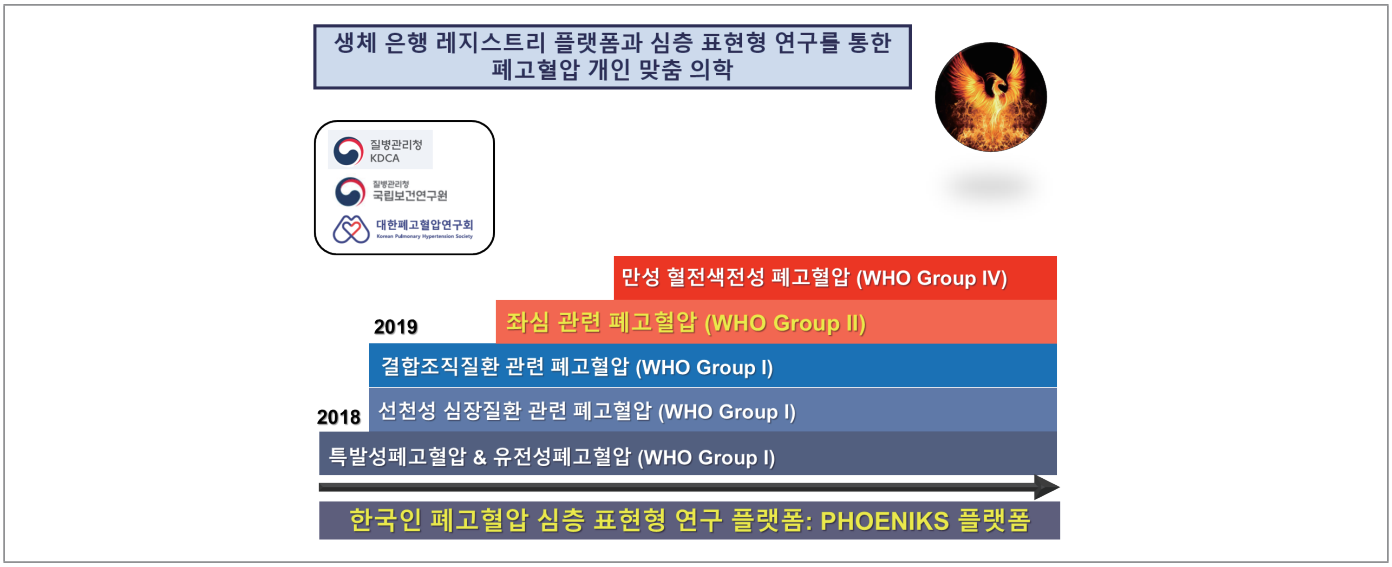


그림 7. 국가 폐고혈압 심층 표현형 연구 플랫폼, PHOENIKS 장기 계획

① 이전에 알려진 내용은?

폐동맥고혈압은 유전적 결함을 포함한 다양한 원인에 의해 발생하는 치명적인 질환으로 알려져 있으며 그 중 *BMPR2* 유전자는 단일 유전자 중 현재까지 가장 빈번한 원인 유전자로 알려져 있다. 특발성 폐동맥고혈압 환자의 22%가 *BMPR2* 유전자에 돌연변이가 있으며, 이 유전자에 돌연변이가 있는 경우 치료받는 연령과 발현되는 임상증상이 더 빠르고 심해지는 경향이 있다. 폐동맥고혈압에서 유전적 변이에 대한 많은 연구가 진행 중에 있으나 전장엑솜분석(whole-exome sequencing)을 통한 추가적인 유전적 결함 발견과 치료 표적 물질의 다양화가 요구되고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

19개 지역 거점 병원 간의 연구 참여 네트워크를 구축하여 2018년부터 2020년까지 약 3년간 총 102명의 1군 폐동맥고혈압 환자의 기초자료 및 생체시료를 확보하였다. 아직까지 생체시료를 이용한 연구가 전무한 국내 폐동맥고혈압 중개연구 분야에서, 환자의 임상자료와 생체시료들을 수집하여 국내 폐동맥고혈압 환자의 데이터베이스를 구축하였고 후속연구에 이용할 수 있는 연구 시료를 마련하였다. 수집한 국내 폐동맥고혈압 환자의 시료를 이용하여 유전자 염기서열 변이 및 발현, 단백 및 대사체 발현 등을 심층분석하고 *BMPR2* 돌연변이체 이외에 임상변수와 연관성이 높고 질병의 상태 및 치료효능을 판단할 수 있는 바이오마커와 치료표적물질 발굴의 근간을 마련하였다.

③ 시사점은?

심층표현형연구를 위한 다중오믹스 이용 코호트 연구 플랫폼(PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects cohort, PHOENIKS) 등록 연구는 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 하는 국내 최초의 생체시료 수집 장기추적 관찰 코호트 연구로서, 환자맞춤형 정밀의료를 위한 첫걸음이라는 점에서 의미를 지니고, 후속 사업들을 통해 그 범위를 폐고혈압 전체 군으로 넓혀 진행할 계획이다.

참고문헌

1. Chung WJ, Park YB, Jeon CH, Jung JW, Ko KP, Choi SJ, Seo HS, Lee JS, Jung HO and Investigators K. Baseline Characteristics of the Korean Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. J Korean Med Sci. 2015;30:1429–38.
2. Park YM, Chung WJ, Choi DY, Baek HJ, Jung SH, Choi IS, Shin EK. Functional class and targeted therapy are related to the survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Yonsei Med J 55(6):1626–32
3. Jang AY and Chung WJ. Prevalence and Clinical Features of Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Mutation in Korean Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients: The PILGRIM Explorative Cohort. PloS one. Aug, 2020 (accepted)
4. Cool CD, Voelkel NF and Bull T. Viral infection and pulmonary hypertension: is there an association? Expert Rev Respir Med. 2011;5:207–16.
5. Kim HD, Chun KJ, Choi S, Cho JR, Lee N and Kang MK. Reversible pulmonary hypertension with unclear etiology associated with suspected viral infection. J Thorac Dis. 2017;9:E1074–E1078.
6. Voelkel NF, Cool CD and Flores S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins? AIDS. 2008;22 Suppl 3:S49–53.
7. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. HIV–associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS. 2010;24:67–75.
8. Jang AY, Chung WJ. Current status of pulmonary arterial hypertension in Korea. Korean J Intern Med. 2019 Jul;34(4):696–707.
9. Kim M, Chung WJ. Current therapy of Eisenmenger syndrome. J Thorac Dis 2016;8(11):3009–1.
10. Ahn KJ, Jang AY, Park SJ, Chung WJ. 15 years Journey of Idiopathic pulmonary hypertension with BMPR2 mutation. Clin Hypertens. 2019 Oct 1;25:22.
11. Jang AY, Kim S, Park SJ, Choi H, Oh PC, Oh S, Kim KH, Kim KH, Byun K, 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 Sep 15;25:21.
12. Jang AY, Kim BG, Kwon S, Seo J, Kim HK, Chang HJ, Chang SA, Cho GY, Rhee SJ, Jung HO, Kim KH, Seo HS, Kim KH, Shin JH, Lee JS, Kim MS, Lee YJ, Chung WJ. Prevalence and clinical features of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation in Korean

idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: The PILGRIM explorative cohort. PLoS ONE 15(9): e0238698.

13. Dewik RA, Rounds S, Erzurum SC, Archer S, Fagan K, Hassoun PM, Hill NS, Humbert M, Kawut SM, Krowka M, Michelakis E. An Official American Thoracic Society Statement: Pulmonary Hypertension Phenotypes, Am J Respir Crit Care Med 2014;189(3):345–55.

※ 이 글은 질병관리청 국립보건연구원 심혈관질환과에서 발주한 다년도 과제 「특발성 폐동맥고혈압의 원인규명 및 치료기술 개발을 위한 기초자료 수집」(2018-ER6304, 2018~2020)을 통해 수행한 최종 연구결과와 「폐고혈압 장기추적 코호트 플랫폼에서 기초자료 수집 및 심층표현형을 활용한 한국인 특이 바이오마커 발굴」(2021-ER0902, 2021~2023) 연구 계획서의 내용을 요약 · 정리하였습니다.

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIKS) cohort and discovery Korean specific biomarkers for PH

Kim Minsu, Moon Eunkyung, You Mi Ju, Jang Albert Youngwoo, Ahn Kyung Jin, Hyun Gyeong-Lim, Oh Seyeon, Byun Kyunghee, Chung Wook-Jin
Gachon Cardiovascular Research Institute and Division of Cardiovascular Disease, Department of Internal Medicine Gachon University Gil Hospital, Medical Center
Kim Seungwoo, Hong Jung Yeon, Lee Seung Hee, Kim Won-Ho
Division of Cardiovascular Disease Research, Department of Chronic Disease Convergence Research, Korea National Institute of Health, KDCA

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and fatal disease resulting from several causes including heterogeneous genetic defects. Despite the development of various treatments, it is still impossible to cure, and the average survival rate is 7.4 years. Although the lethality for PAH is very high, in Korea, only the prevalence rate, survival rate within 3 years and the relationship between the prevalence of *BMPR2* gene mutants and Korean Idiopathic PAH (IPAH) have been identified through PAH registration project. With increasing interest in personalized medicine, the "biomarker" market for PAH is growing rapidly. In this situation, in order to enhance international competitiveness, we should induce the diversification of therapeutic target candidates by discovering new biomarkers, and produce basic data necessary for new drug development. For these reasons, not only clinical data on deep phenotyping but also biological specimens in patients with PAH are required.

In the field of translational research in PAH, where there is no research using biological specimens to date, the long-term cohort research platform for Korean PAH (PHOENIKS) ordered by The Korea National Institute of Health, Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) was designed to collect human samples for deep phenotyping in patients with PAH and to build a database of patients with PAH in Korea. In this project, we obtained basic data and human samples of 102 patients with primary and secondary PAH for about 3 years from 2018 to 2020. Throughout this research, we collected the clinical data of not only patients with inherited pulmonary arterial hypertension but also of patients with connective tissue disease, congenital heart disease, and portopulmonary hypertension, which belong to the accompanying diseases and secured an efficient follow-up observation system through a multi-center research network. From these processes, we discovered the therapeutic targets by investigating causes and pathophysiology of PAH and produced basic data necessary for the development of effective new drugs.

In the second project (from 2021 to 2023) of a follow-up study, we are planning to research an additional deep phenotyping study of group 2 pulmonary hypertension patients and have already begun analyzing genomes and proteomics to discover Korean-specific diagnostic biomarkers and new therapeutic targets.

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

Table 1. Clinical data entries of the pulmonary arterial hypertension (PAH) platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIKS) cohort

Parameter	Specific categories
WHO functional class at diagnosis	Class Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ
6-minute walk test	Distance (meters), blood pressure (before & after), pulse rate, O_2 saturation
Blood chemistry and hemodynamics	NT-proBNP, troponin I, blood count, blood coagulation test, Cr, electrolyte, liver/renal function test, thyroid function test, uric acid, serum iron, blood gas analysis
Cardiopulmonary exercise test	Right ventricular hypertrophy
Chest X-ray	pulmonary artery dilatation, cardiomegaly
Echocardiography	Left ventricle ejection fraction, TAPSE, RV FAC, TASV, Right ventricle size, systolic arterial pressure, right ventricular outflow acceleration time, pulmonary artery diameter, IVC size & respiratory fluctuation, pericardial effusion
Cardiopulmonary exercise test (option)	pCO_2, VE/VCO_2, VO_2/HR, peak VO_2
Cardiac MRI (option)	Right ventricle size, left ventricle size, heart rate, cardiac output, left ventricle ejection fraction, right ventricle ejection fraction, pulmonary artery diameter
Right heart categorization	Pulmonary arterial pressure (systolic/diastolic/mean), pulmonary wedge pressure, right heart pressure, central vein, SvO_2%, pulmonary vascular resistance

* NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; Cr: creatinine; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; FAC: fractional area change; TASV: tricuspid annular systolic velocity; IVC: inferior Vena Cava

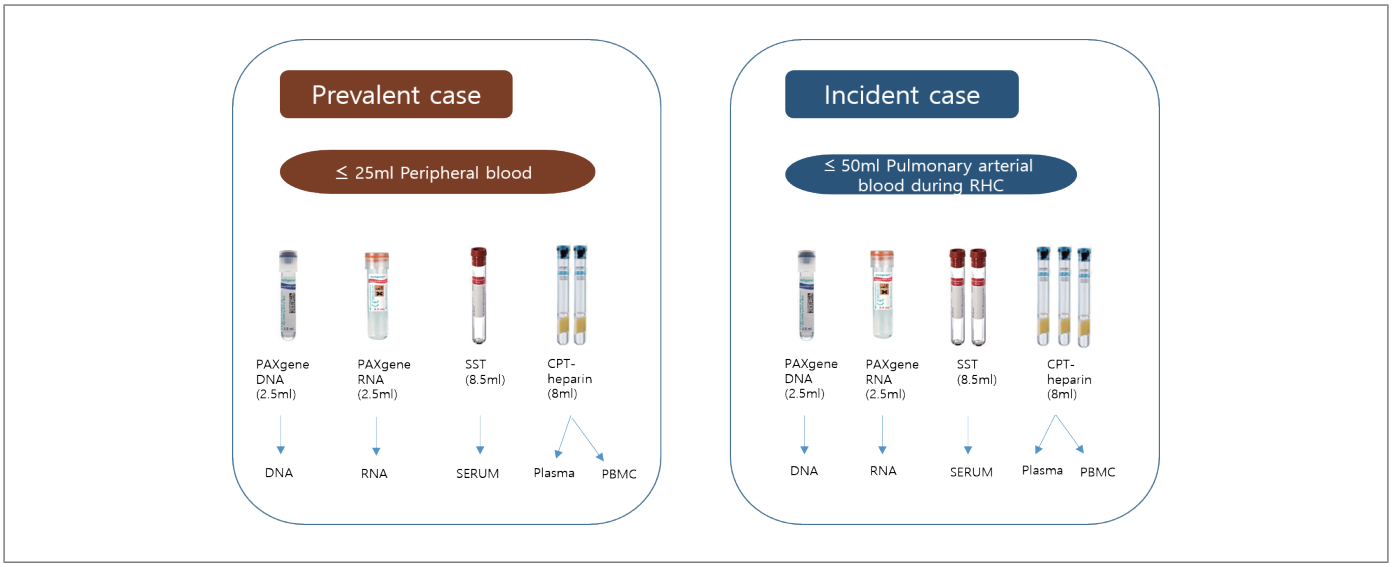


Figure 1. Laboratory methods for biological specimen collection

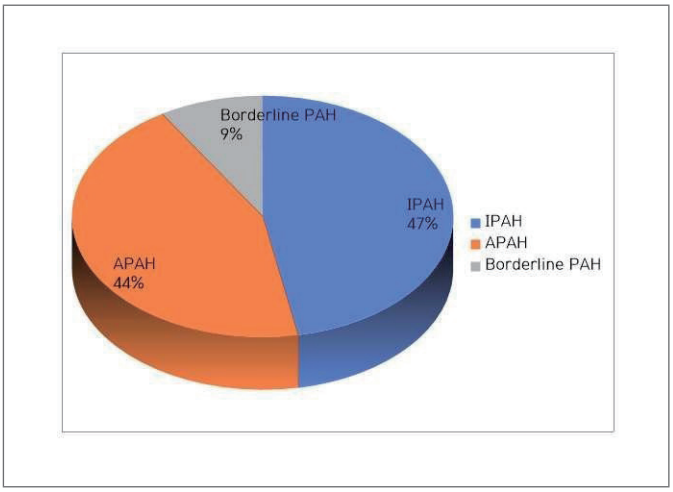


Figure 2. Classification of underlying causes

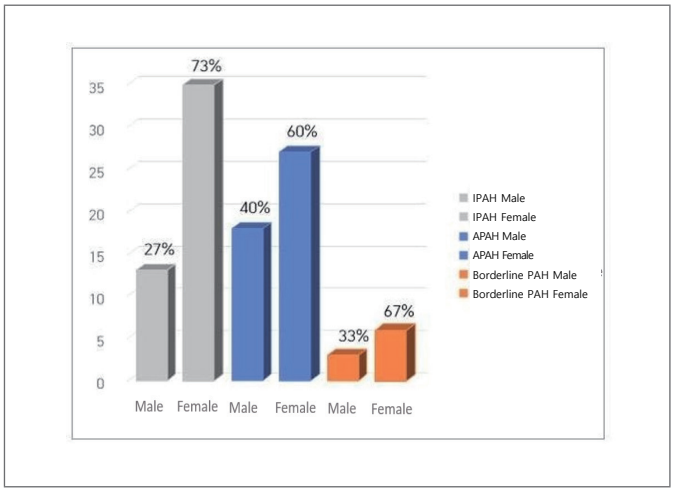


Figure 3. Sex distribution of underlying causes

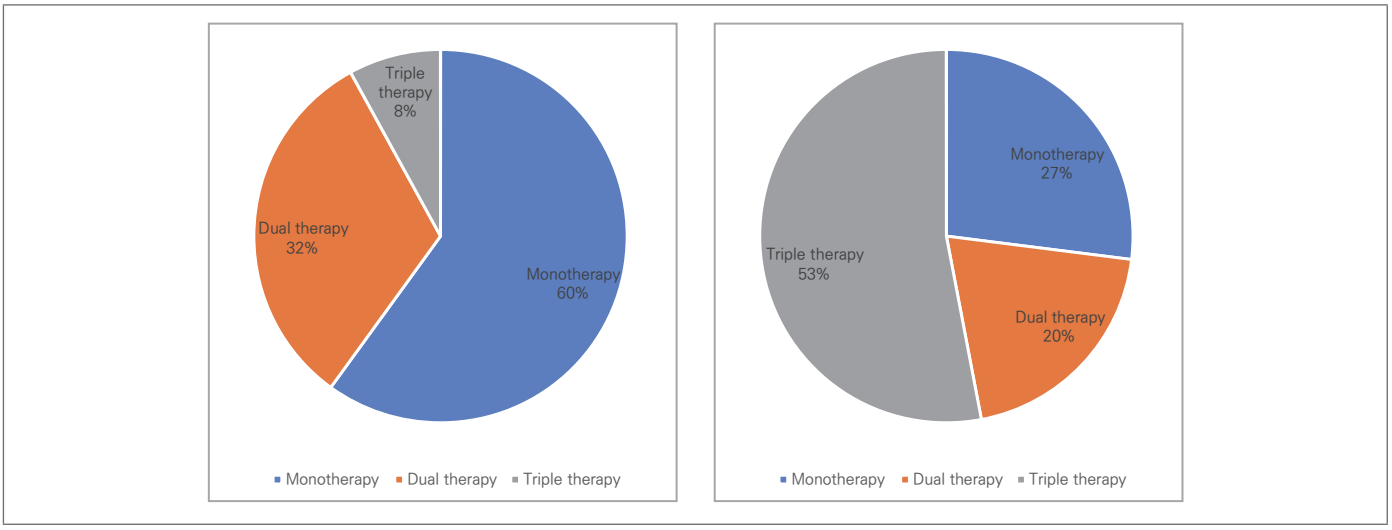


Figure 4. Initial PAH-specific theraphy (Left) and change in the use of a PAH-specific medications after one year (Right), in idiopathic PAH patients

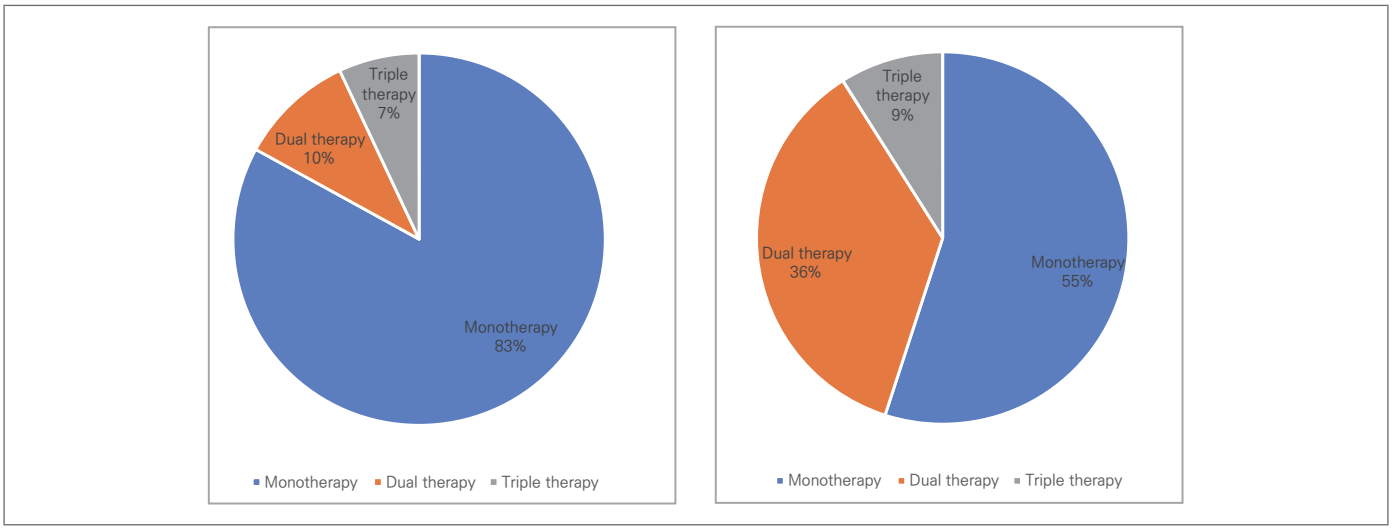


Figure 5. Initial PAH-specific theraphy (Left) and change in the use of a PAH-specific medications after one year (Right), in secondary PAH patients

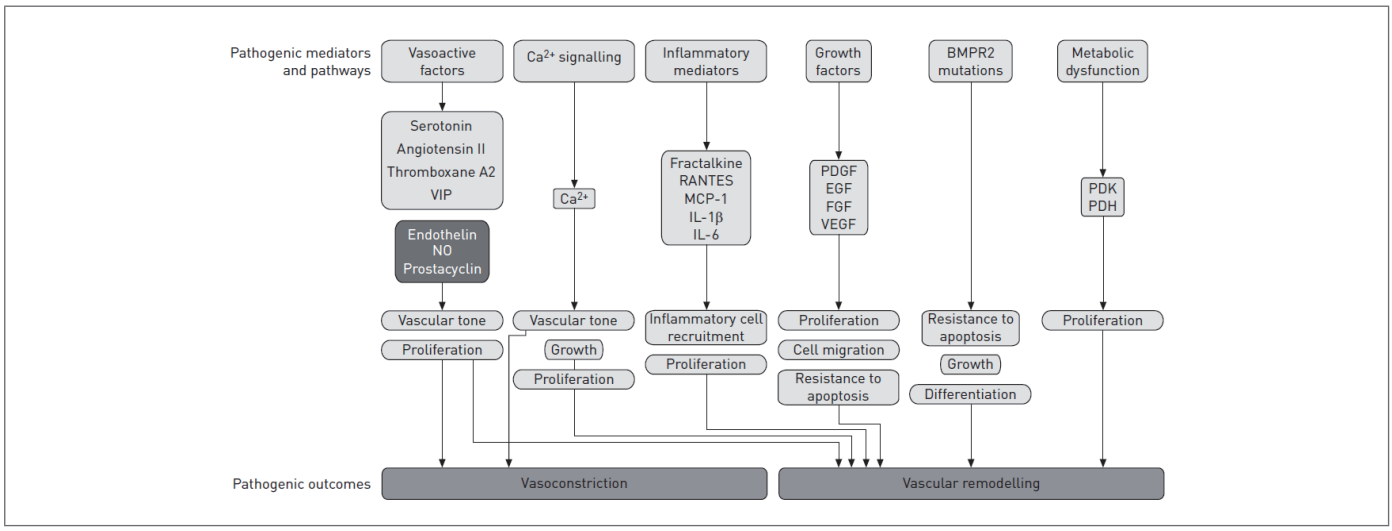


Figure 6. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) and summary of molecular mechanisms

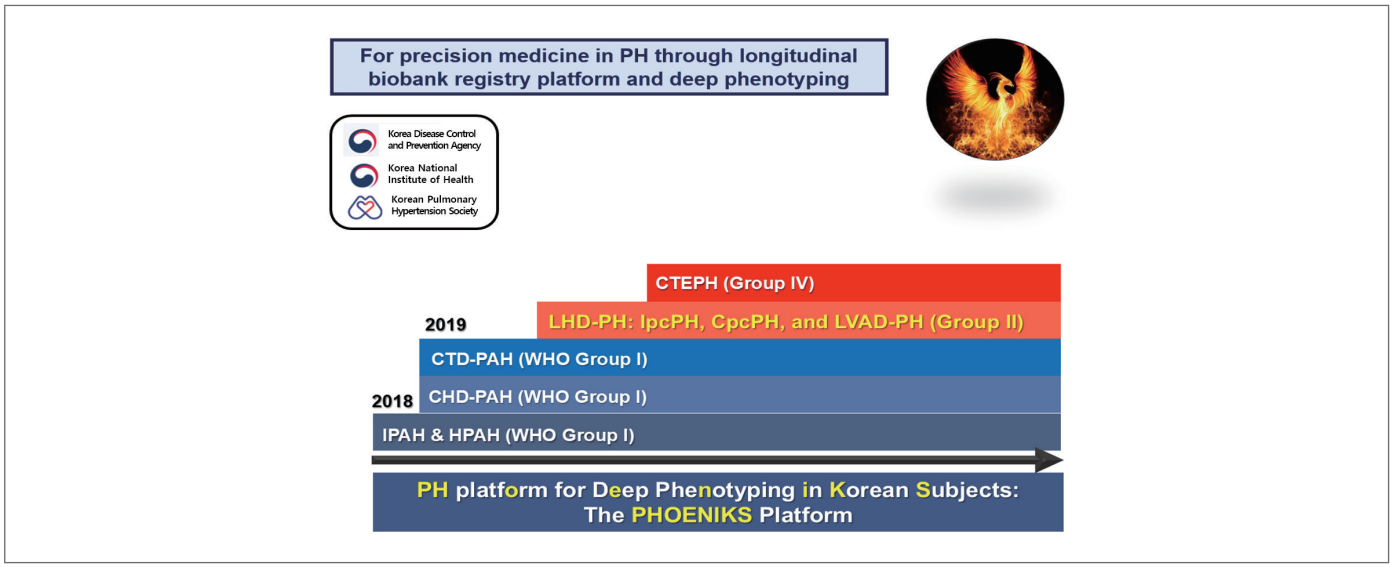


Figure 7. Pulmonary hypertension (PH) platform for deep phenotyping in Korean subjects, PHOENIKS long term plan