

의료환경에서 첨단 바이오 기술을 활용하기에 앞서 데이터과학 및 모델링을 통한 기술가치평가의 필요성:

당뇨성 신장질환 환자에서 인공지능기반 위험예측 알고리즘의 비용대비 효과계산 예시

How to assess the value of advanced healthcare technologies in a real-target population using real-world data and modeling:

Cost-effectiveness of AI-driven risk prediction for patients with diabetic kidney disease

김기범 / Kim, Kibum

University of Illinois Chicago

인공지능(AI) 및 computational science (CS)를 활용한 임상 및 전임상 데이터의 분석은 다양한 분야에서 적용이 가능합니다. 이러한 첨단기술은 만성질환 환자의 질병 예후 및 치료 반응을 예측 하는데 활용이 가능하며, 임상시험 환경에서의 효용가치를 입증하고 있습니다. 그러나 임상시험 대상 환자와 모집단의 차이 및 시험 환경과 치료 환경의 간극이 존재함에 따라, 시험 환경에서의 효용가치가 모집단에서의 경제적인 신의료기술의 활용을 보증하지는 못합니다. 대상 모집단의 크기에 따른 규모의 경제 여부 및 제정 영향 또한 의료기술의 보험 등재 및 임상환경에서의 사용 여부에 영향을 미칩니다. 본 발표 및 토론에서는 real-world big data가 모집단에서의 효용가치 및 경제성을 평가하는데 어떻게 사용되는지, 그리고 evidence synthesis에서 real-world big data 활용방안을 살펴보고, 최근 당뇨병 신장질환 환자를 대상으로 한 AI-assisted in-vitro risk prediction algorithm의 가치평가 사례를 공유하고자 합니다.

The application of artificial intelligence (AI) and computational science (CS) has significantly enhanced patient-oriented healthcare delivery across various dimensions. Specifically, these advanced technologies have shown remarkable potential in enhancing the accuracy of predicting responses to newly developed pharmaceutical care strategies and projecting disease trajectories for patients with chronic conditions. In the context of prevalent chronic conditions and the projected timeline for their impact, the adoption of these innovative technologies becomes particularly meaningful once their analytic validity and predictive capabilities have been established. However, whether the evidence on the utility from laboratory or trial settings establish the value of the technologies in the real-world population is debatable, due to the inherent differences between sample and population as well as discrepancies between the trial and clinical settings. Also, size of the target population would influence the usage and coverage of the advanced technologies regarding the economies of scale and overall budget impact. The

presentation will be an opportunity to discuss the methodologic considerations in analyzing the value of advanced healthcare technologies, specifically for the biomarker tests, diagnostic assessments, and screening strategies. The discussion on the value assessment methods will be followed by a research example where the value of an AI-driven in-vitro risk prediction algorithm for patients with diabetic kidney disease was tested.

김기범 / Kim, Kibum

Assistant Professor (조교수) | University of Illinois Chicago

Adjunct Assistant Professor (겸임교수) | University of Utah

Kkim204@uic.edu



약학사, 대구가톨릭대학교

약학석사, 대구가톨릭대학교

약사, 보건복지부 / 대한약사회

이학박사, 일리노이대학교, Pharmacoeconomics and health outcomes research

선임연구원, 유타대학교 병리학과 Center for Effective Medical Testing,

Post-doc fellow, 유타대학교 약학대학 Pharmacotherapy Outcomes Research Center

연구교수, 유타대학교 약학대학 Department of Pharmacotherapy

본 연구자의 주된 연구분야는 real-world data 및 modelling 기법을 활용한 pharmacologic intervention의 new application signal detection 혹은 signal evaluation, newly-approved medication 사용 후 비용증감 분석, 그리고 advanced healthcare technology의 가치평가입니다. 최근 들어 진단 및 치료효과예측에 활용이 가능할 것으로 보이는 computational science 및 AI 기술들을 선정하여 비용대비 효과분석을 하고 있습니다. 본 발표에서 이러한 신 의료기술의 가치를 모집단에서 평가하기 위한데이터 분석 및 활용 방법을 살펴보고, 당뇨병 신질환 환자에서 AI-supported in-vitro test의 가치평가 연구사례를 공유하고자 합니다.

의학 진단을 위한 단일 생체 표지자 프로파일링 Single Biomarker Profiling for Medical Diagnostics

고진아 / Jina Ko

Assistant Professor in Pathology and Bioengineering
University of Pennsylvania

개인 간 및 질병 내에서 내재된 생물학적 이질성으로 인해 질병 진단을 위해 몸의 분자 상태를 정확하게 대표할 수 있는 견고한 생체 표지자를 식별하는 것은 매우 어려운 과제입니다. 이 문제를 해결하기 위해, 우리는 미세 유체 플랫폼과 분자 도구를 개발하여 생체 표지자 (예: 세포, 세포 외 소포; EV)의 다중 프로파일링을 고속화하고 다중화할 수 있는 기술을 개발했습니다. 우리는 시퀀싱과 마이크로칩 기술 및 드롭렛 미세유체학의 병렬화를 결합하여 고속 프로파일링을 달성했습니다. 우리는 여러 환자 사이에서 개별 생체 표지자의 변동성을 극복하기 위해 여러 표지자를 측정할 수 있는 도구를 개발하고 이 변동성을 초과하는 서명을 식별하기 위해 기계 학습을 적용했습니다. 세포 및 EV 이질성을 해결하기 위해 최근에는 단일 세포 분석을 위한 초고속 순환 방법과 개별 EV 측정을 가능하게 하는 초고 감도 미세유체학을 개발했습니다.

Due to an inherent biological heterogeneity across individuals and within a disease, it is extremely challenging to identify robust biomarkers that can accurately represent molecular status of the body for disease diagnostics. To solve this intractable problem, we have developed microfluidic platforms and molecular tools that enable high throughput, multiplexed profiling of biomarkers (e.g. cells, extracellular vesicles; EV). We achieved high throughput profiling by combining sequencing with parallelization of microchip technologies and droplet microfluidics. We overcame the variability of any individual biomarker between individual patients, by developing tools that can measure multiple markers and we applied machine learning to identify signatures that persist across this variability. To resolve cell and EV heterogeneity, we have recently developed an ultra-fast cycling method for single cell analysis and an ultra-high sensitive microfluidics that can achieve single particle detection sensitivity, enabling individual EV measurements.

고진아 / Jina Ko

Assistant Professor in Pathology and Bioengineering

jina.ko@penntest.com

B.S. in Bioengineering and French Studies, Rice University

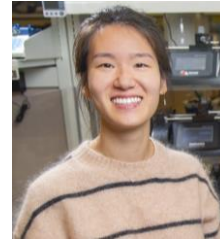
Ph.D. in Bioengineering, UPenn

Postdoc at MGH, HMS, and Wyss Institute

Assistant Professor in Pathology and Bioengineering, UPenn

We have focused on developing single molecule detection from single extracellular vesicles (EV) and multiplexed molecular profiling to better diagnose diseases and monitor treatment efficacy.

We have developed new methods to profile single cells and single EV with high throughput and multiplexing for precision medicine.



간암의 표적 치료

Therapeutic Targets of Liver Cancer

이주석 / Ju-Seog Lee

Department of Systems Biology

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

간암은 유전학적 및 유전적 변화의 누적으로 발생합니다. 따라서 암 유전체의 서열과 구조에 대한 조사는 암의 생물학, 진단 및 잠재적 치료를 이해하는 데 중요한 관점을 제공합니다. 마이크로어레이나 제2 세대 시퀀싱과 같은 고급 기술의 활용은 암 유전체 분야에서 상당한 진전을 이루어 왔습니다. 따라서 국제 암 유전체 협회와 암 유전체 아틀라스와 같은 주요 협력 노력을 통해 가능해진 광범위한 유전체 조사를 통해 간암의 복잡성에 대한 우리의 이해가 크게 향상되었습니다. 그러나 이러한 데이터 세트를 실용적인 임상 통찰력으로 변환하는 과정은 여전히 초기 단계에 있습니다. 그럼에도 불구하고 시퀀싱 연구에서 얻은 통찰력은 진단 및 예후를 위한 혁신적인 다양한 생체 표지자의 식별로 이어지며, 잠재적으로 타겟으로 할 수 있는 치료적 중점도 확인하였습니다. 간암 범위 내에서 Systems Biology 방법론의 최근 발전을 요약하겠습니다.

Liver malignancies emerge due to the accumulation of genetic and epigenetic modifications. Thus, investigations into the sequences and structures of cancer genomes offer valuable perspectives for comprehending cancer's biology, its diagnosis, and potential treatments. The utilization of advanced technologies like microarrays or second-generation sequencing has propelled substantial progress in the realm of cancer genomics. Consequently, our comprehension of the intricacies of liver cancer has been greatly enriched by extensive genomic inquiries facilitated by major collaborative efforts such as the International Cancer Genome Consortium and The Cancer Genome Atlas. However, the transformation of these datasets into actionable clinical insights is still in its nascent stage. Nevertheless, insights garnered from sequencing studies have led to the identification of numerous innovative biomarkers for diagnosis and prognosis, along with potentially targetable therapeutic focal points. In this context, I will summarize the recent advancements in systems biology methodologies within the scope of liver cancer. Furthermore, I will delve into the lessons these fresh revelations have provided us regarding the biology of liver cancer. Most crucially, I will explore how these newfound revelations are steering the development of more efficient diagnostic and treatment strategies.

이주석/ Ju-Seog Lee

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

jlee@mdanderson.org

BS, Biology, Kyunghee University, Seoul, Korea

MS, Mol & Cell Biology, The University of Texas at Dallas, Dallas, Texas

Ph. D. Mol & Cell Biology, The University of Texas at Dallas, Dallas, Texas



WORK EXPERIENCE

Professor in UT M. D. Anderson Cancer Center

Research Fellow in National Cancer Institute, NIH

CRTA Fellow in National Cancer Institute, NIH

UTD Graduate Teaching Assistant

Republic of Korea Army

The primary focus of our laboratory revolves around integrating genome-wide information sourced from primary tumors, well-established cancer cells, and animal models specific to gastrointestinal cancer. The goal is to reveal distinct molecular subtypes within this cancer category and the corresponding biomarkers. Furthermore, our research also extends to the exploration and confirmation of potential therapeutic targets for gastrointestinal cancer, as well as the identification of biomarkers conducive to immunotherapy. Within this context, I have been actively engaged as a member of analysis working groups for The Cancer Genome Atlas (TCGA) initiative, and I hold authorship or co-authorship credits for over 240 peer-reviewed journal articles.

H-INDEX: 88

[HTTPS://SCHOLAR.GOOGLE.COM/CITATIONS?USER=YE13KJKAAA&HL=EN](https://scholar.google.com/citations?user=YE13KJKAAA&hl=en)

ALL PUBLICATION IN NCBI

[HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/MYNCBI/JU-SEOG.LEE.1/BIBLIOGRAPHY/PUBLIC/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/ju-seog.lee.1/bibliography/public/)

암 대사 지향적 유전자 치료

Cancer metabolism-oriented gene therapy

윤제현 / Yoon, Je-Hyun

University of Oklahoma, Associate Professor

가속된 당분해는 암에서 관찰되는 주요 대사 변화이지만, 근본적인 분자 메커니즘과 암 진행에서의 역할은 잘 이해되지 않고 있습니다. 여기에서 우리는 MMTV-PyVT 마우스에서 긴 비암호화 RNA(lncRNA) Neat1 knockout 이 종양 개시, 성장 및 전이를 심각하게 손상시키고 특히 해당과정의 마지막 바로 전 단계를 차단한다는 것을 보여줍니다. 분자기작에서 NEAT1 은 PGK1/PGAM1/ENO1 복합체의 조립을 위한 scaffold bridge 를 형성하여 높고 효율적인 해당작용을 위한 substrate channeling 을 촉진합니다. 특히, NEAT1 은 암 환자에서 상향 조절되고 높은 수준의 이러한 복합체와 관련이 있으며 마지막 바로 전 단계 해당 작용의 유전적 및 약리학적 차단은 NEAT1 의존성 종양 형성을 제거합니다. 마지막으로, 우리는 Pinin 이 NEAT1 의 glucose-stimulated nuclear export 을 매개하여 isoform 특정 및 paraspeckle 독립적인 기능을 발휘한다는 것을 보여줍니다. 이러한 발견은 종양 대사 조절에서 NEAT1 의 직접적인 역할을 확립하고 Warburg 효과에 대한 새로운 통찰력을 제공하며 치료의 잠재적인 표적을 제시합니다.

Accelerated glycolysis is the main metabolic change observed in cancer, but the underlying molecular mechanisms and their role in cancer progression remain poorly understood. Here, we show that the deletion of the long noncoding RNA (lncRNA) Neat1 in MMTV-PyVT mice profoundly impairs tumor initiation, growth, and metastasis, specifically switching off the penultimate step of glycolysis. Mechanistically, NEAT1 directly binds and forms a scaffold bridge for the assembly of PGK1/PGAM1/ENO1 complexes and thereby promotes substrate channeling for high and efficient glycolysis. Notably, NEAT1 is upregulated in cancer patients and correlates with high levels of these complexes, and genetic and pharmacological blockade of penultimate glycolysis ablates NEAT1-dependent tumorigenesis. Finally, we demonstrate that Pinin mediates glucose-stimulated nuclear export of NEAT1, through which it exerts isoform-specific and paraspeckle-independent functions. These findings establish a direct role for NEAT1 in regulating tumor metabolism, provide new insights into the Warburg effect, and identify potential targets for therapy.

윤제현 / Yoon, Je-Hyun

University of Oklahoma, Associate Professor

jehyun-yoon@ouhsc.edu



고려대 생명과학 학사

고려대 생명공학 석사

University of Arizona 분자세포생물학 박사

NIH/NIA 박사후연구원

Medical University of South Carolina 조교수

Medical University of South Carolina 부교수

University of Oklahoma 부교수

My main research interest is understanding the "RNP Code", that is, the composition and function of RNA-binding proteins bound to RNAs, both coding and noncoding. I have contributed to efforts to characterize the assembly, composition, and function of ribonucleoprotein (RNP) particles, the influence of long noncoding (lnc)RNAs in translation and ubiquitin-mediated proteolysis, and the mechanisms that determine lncRNA abundance in the cell.

안과 분야 유전자 치료 연구

Gene Therapy Development in Ocular Diseases

김수영 / Kim, SooYoung

Neurophth Therapeutics Inc., Sensor Scientist

유전자 치료 분야는 현재 급속히 발전 중인 분야 중 하나로, 의료 치료에 있어, 불가능한 치료를 가능한 치료로 전환 할 수 있다는 희망을 보여주고 있습니다. 유전자 치료는 크게, 유전자를 주사하는 방법과 유전자가 삽입된 세포를 주사하는 방법으로 나뉩니다. 또한 유전자를 전달하는 방법에서 바이러스를 이용하는 방법과 바이러스가 아닌 방법을 이용하는 방법으로 나뉩니다. 직접 주사하는 바이러스 치료제에서 현재 가장 많이 연구되고 있는 방법은 재조합 adeno-associated virus (AAV) 입니다. AAV는 아데노 또는 레티노 바이러스와 비교, 사람 유전자에 들어갈 확률이 적으며, 면역반응을 덜 일으킵니다. 2012년 유럽에서 글리베라 (Glybera)가 승인된 이래, AAV을 이용한 직접 주사용 치료제가 현재 5 종류 더 승인 되었습니다. 그 중 하나가 룩스투나 (Luxturna)로 희귀 유전 질환인 유전성 망막 이상증 환자에게 RPE65를 망막하 주사하는 방법입니다. 또한 현재 임상 시험 중인 AAV을 이용한 안구 주사 유전자 치료제들이 있습니다. 본 발표에서 룩스투나의 FDA 시판 후 약물 안전 모니터링 결과와 현재 임상 시험 진행 중인 유전자 치료제들에 대한 리뷰와 발전 양상, 안구 유전병과 유전자 치료로 접근 가능한 일반 안구 질환, 현재 빠르게 움직이고 있는 유전자 치료 연구분야에 대한 미래를 소개하고자 합니다.

The field of gene therapy is currently one of the rapidly evolving fields in research and development, showing promise in medical care. Gene therapy gives us HOPE to make untreatable diseases to be treatable and cured. Gene therapy is divided into two areas. One is *in vivo* direct injection of gene therapeutics into our body, and another *ex vivo* one is an injection of genetically repaired/modified cells. Gene therapy is further divided viral and non-viral delivery methods. Recombinant adeno-associated virus (rAAV) is currently the most developing method for the *in vivo* injection because it is less genomic integrating and immune responsive than adenovirus and retrovirus. European Medicines Agency (EMA) and/or US Food and drug administration (FDA) have approved 5 more gene therapeutics since EMA approved Glybera in 2012. Among them, Luxturna is a AAV2-RPE65 drug to treat adults and children with vision loss due to the inherited retinal dystrophy by subretinal injection. There are in addition AAV therapeutics under clinical trials for ocular diseases. Here, I will present post-marketing safety monitoring of Luxturna, current clinical trials of ocular gene therapeutics, ocular genetic and general diseases for the gene therapies, and I will discuss the future of gene therapy of which manufacturing process is still stirred up for the development and standardization.

김수영 / Kim, SooYoung

Neurophth Therapeutics Inc., Sensor Scientist

sooyoung10.syk@gmail.com



고려대 심리학과 생명과학 학사

고려대 생명공학 의공학 석사

고려대 의과대 의학과 인체유전학 박사

미국 국립보건원 국립눈연구소 / 시신경복구, 박사후연구원

존홉킨스 윌머연구소 / 나노메디스, 박사후연구원

버지니아 커먼웰스 약대/제약, 안구나노메디스, 박사후연구원

엑소좀 플러스, 프로젝트 매니저

뉴롭스 테라퓨틱스, 선임 연구원

안구 일반 질환을 대상으로한 유전자 치료제 개발을 위한 실험 연구 진행 중입니다. 관심 유전자 발굴 및 치료제 개발을 위한 AAV 제조 프로세싱에 대한 연구 전반에 대한 일을 하고 있습니다.