

# 근긴장디스트로피 1형 치료 전략의 최신 지견

최병주, 김수현, 최윤정, 박형준

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과학교실

## Recent Advances in Therapeutic Strategies for Myotonic Dystrophy Type 1

Byeong Joo Choi, M.D., Soo-Hyun Kim, M.D, M.S., Yunjung Choi, M.D, M.S., Hyung Jun Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 06273, Korea

### Abstract

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant multisystem disorder caused by expanded CTG repeats in the 3' untranslated region of the DMPK gene, which produce toxic CUG-expanded RNA. This mutant RNA forms nuclear foci that sequester MBNL proteins and disrupt alternative splicing across numerous genes, leading to clinical manifestations involving skeletal muscle, the heart, respiratory function, endocrine systems, and the central nervous system. Current management is supportive and focuses on physical therapy, mexiletine for myotonia, cardiac surveillance, ventilatory assistance, and behavioral or cognitive interventions. Advances in molecular pathogenesis have accelerated the development of disease-modifying therapies aimed at the root cause. Four major therapeutic strategies are emerging: reduction of toxic DMPK transcripts via antisense oligonucleotides or siRNAs; restoration of MBNL function through steric-blocking oligonucleotides, peptide-conjugated modalities, or anti-miR approaches; modulation of dysregulated signaling pathways such as GSK3 $\beta$ ; and gene- or genome-editing technologies, including AAV-mediated RNA interference and CRISPR/Cas9-based repeat excision. Several investigational agents-such as AOC 1001, DYNE-101, EDODM1, and ATX-01-have demonstrated promising molecular and early clinical improvements in phase 1/2 studies. These advances mark a significant transition from symptomatic care to precise molecular correction. As these therapeutic platforms continue to mature, DM1 may soon shift from a largely untreatable condition to a biologically modifiable disease with meaningful clinical impact.

### Key Words

Myotonic dystrophy, Trinucleotide repeat expansion, MBNL sequestration, Disease-modifying therapy, RNA-targeted therapeutics

## 서론

근긴장디스트로피 1형(myotonic dystrophy type 1 [DM1])은 DMPK 유전자의 3' 비번역 부위(3' untranslated region)에 존재하는 CTG 삼염기 반복서열의 비정상적인 확장으로 발생하는 상염색체 우성 유전 질환이다. DM1은 두 번째로 흔한 유전성 근육병으로 알려져 있으나 유병률은 지역에 따라 큰 차이를 보인다. 대만에서는 인구 10만 명당 약 0.5명으로 보고된 반면, 영국에서는 인구 10만 명당 7.1명에서 10.6명으로 보고된다[1]. 이 질병은 골격근육뿐 아니라 심장근육, 호흡기관, 중추신경계, 내분비기관을 비롯한 여러 기관에 걸쳐 광범위한 임상 증상을 나타내는 복합 전신 질환으로 점진적인 근육 약화와 근긴장증(myotonia), 심장 전도 장애, 백내장, 인슐린 저항성 등이 특징적인 임상 증상이다.

현재까지 질병의 근본적 병인을 교정할 수 있는 치료제는 승인되지 않았으며, 임상적 관리는 주로 증상 조절과 합병증 예방을 중심으로 이루어지고 있다. 그러나 CUG 반복서열을 포함하는 RNA (expanded CUG repeat RNA [CUGexp RNA])의 축적과 이에 따른 MBNL 단백질의 기능 상실을 핵심으로 하는 분자적 병리 기전이 명확히 규명되면서, 이를 직접 겨냥한 질병 조절 치료제(disease-modifying therapy [DMT]) 개발이 새로운 전기를 맞이하고 있다. 이러한 치료제 개발은 크게 독성 DMPK 전사체를 감소시키는 접근, MBNL 단백질 기능을 복원하는 전략, 비정상적으로 활성화된 하위 신호전달 경로 조절 전략, 유전자 및 유전체 편집 기반 치료 전략의 네 가지 축을 중심으로 빠르게 발전하고 있다. 동시에, 근육 및 심장 조직으로의 약물 전달 효율성, 스플라이싱 기반 바이오 마커 개발, 장기 안전성 확보 등 해결해야 할 과제도 부각되고 있다.

본 논문은 이러한 최신 병태생리 연구를 기반으로 현재의 증상 중심 관리 전략을 정리하고, 개발 중인 DMT 후보물질들의 작용 기전과 임상 개발 현황을 체계적으로 고찰함으로써 향후 DM1 치료의 방향성을 제시하고자 한다.

## 본론

### 1) 근긴장디스트로피 1형의 병리 기전

DMPK 유전자의 3' 비번역 구간 내 CTG 반복서열의 길이

는 질병 발현을 결정하는 주요 요인이다. 정상인의 경우 5-37개의 반복서열을 가지며, 38-50개의 반복을 가진 경우 전돌연변이(premutation)로 분류된다. 전돌연변이를 갖는 사람은 대체로 무증상이지만, 자손 중 환자가 태어날 확률이 증가한다[2]. 반복서열의 수가 50개 이상 증가하면 질환이 발현되며 수천 회까지 증가할 수 있다. 반복서열의 길이가 길수록 심한 임상 표현형이 나타날 가능성은 높지만, 구체적인 증상의 형태와 중증도는 매우 다양하다[3].

생식세포에서 CTG 반복 서열의 확장이 일어날 수 있고, 이로 인해 유전적 조기 발현(genetic anticipation) 현상을 초래할 수 있다[4]. 유전적 조기 발현은 세대를 거듭할수록 유전 질환의 발병 시기가 앞당겨지고 증상이 중증화되는 현상을 의미한다. 이러한 반복서열의 불안정성은 체세포에서도 나타날 수 있으며, 그 정도는 조직 유형, 연령, 성별, 그리고 인구 집단에 따라 상이하게 나타난다[5].

DM1의 발병 기전은 DMPK 유전자의 3' 비번역 구간에 존재하는 CTG 반복서열의 비정상적 확장으로 발생하는 독성 기능 획득(toxic gain-of-function) 현상에 기초한다[6]. 확장된 CTG 서열은 유전자 전사 과정에서 CUGexp RNA를 생성한다. 이 변이 RNA는 세포질로 이동하여 단백질로 번역되지 않고 핵 내에 축적되어 U자형의 2차 구조인 헤어핀 구조(hairpin structure)를 형성한다. 이러한 독성 RNA들은 핵 내에서 리보핵단백질 초점(ribonuclear foci)이라 불리는 뚜렷한 응집체를 형성한다. 형성된 리보핵단백질 초점 안에 스플라이싱 조절 단백질인 MBNL1단백과 MBNL2단백을 강력하게 결합하여 격리시킴으로써 MBNL 단백질의 기능을 감소시키게 된다. 이 과정은 세포 내 CUGexp RNA와 MBNL 단백질 간의 동적인 균형으로 설명할 수 있다. 질병 초기, 즉 MBNL 단백질이 CUGexp RNA보다 많은 '단백질 과잉(protein excess)' 상태에서는 MBNL의 일부만 리보핵단백질 초점에 일시적으로 결합하고 대부분은 자유롭게 존재하며 기능을 유지한다. 그러나 CTG 반복서열이 체세포 내에서 시간이 지남에 따라 더욱 확장되면서 CUGexp RNA의 양이 MBNL을 초과하는 RNA 과잉 상태로 전환된다. 이 단계에서 대부분의 MBNL 단백질이 리보핵단백질 초점에 격리되어 기능 상실이 심화되고 본격적인 증상이 발현할 것으로 예상된다. MBNL 단백질은 수백 개 유전자의 대체 스플라이싱(alternative splicing)을 조절하는데, 이 기능이 마비되면서 배아기에 나타나는 태아기 스플라이싱 패턴이 성인 조직에서 비정상적으로 발현되는 스플라이싱 병증이 발생한다. 특정 유전자들의 스

플라이싱 오류는 DM1 환자에게서 관찰되는 주요 임상 증상과 직접적으로 연결되는데 대표적인 예는 다음과 같다. 염소이온 채널 유전자인 CLCN1 유전자에서 스플라이싱 오류로 인해 근육 세포의 이완이 지연되어 근긴장증이 발생한다. 나트륨 이온 채널 유전자인 SCN5A 유전자에서 스플라이싱 오류로 심장 근육의 이온 채널 기능 이상이 생겨 심장 전도 장애 및 부정맥 위험이 증가한다. 인슐린 수용체 유전자인 INSR 유전자에서는 인슐린 수용체의 기능 저하로 인슐린 저항성이 나타난다. 이러한 비암호화 영역의 반복서열이 전사되어 병원성 RNA (pathogenic RNA)를 형성할 수 있다는 개념은 DM1에서 처음으로 입증되었다[7].

MBNL 단백질 격리 외에도, CUGexp RNA는 다른 세포 신호 전달 경로에도 영향을 미친다. 대표적으로 RNA 결합 단백질 CELF1 단백질의 과인산화를 유도하여 활성화시켜 스플라이싱 결함(splicing defect)을 증가시키고, protein kinase C (PKC)와 glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )와 같은 신호 전달 경로를 교란하여 질병의 복잡성을 더한다[6].

## 2) 현재의 치료제 및 관리

현재 DM1의 치료는 환자의 삶의 질을 유지하고 합병증을 예방하기 위한 증상 관리 및 지지 요법으로 이루어지고 있다. 특히 DM1은 여러 장기에 영향을 미치는 전신 질환이므로, 신경과, 심장내과, 호흡기내과, 재활의학과 등 다양한 분야의 전문가들이 참여하는 다학제적 접근이 필수적이다.

점진적인 근력 약화와 기능 저하를 관리하기 위해서 물리치료와 작업치료가 도움이 된다. 적절한 안전 기준하에서 시행되는 중간 강도 유산소 운동과 저항성 운동은 근력과 전반적인 신체 기능을 유지하는 데 기여할 수 있다[8]. 또한 발목 처짐과 같은 증상이 동반될 경우, 발목-발 보조기 사용(ankle-foot orthosis)은 보행 안정성을 효과적으로 향상시킨다.

손을 쥐었다 펴기 어려운 근긴장증 증상 완화를 위해 나트륨 채널 차단제인 멕실레틴(mexiletine)이 사용될 수 있다. 멕실레틴은 Class IB 항부정맥제로서 전압의존성 나트륨 통로를 차단하여 비정상적으로 지속되는 나트륨 유입을 억제하여 근섬유막의 과흥분성을 감소시킨다. 그 결과 반복적인 활동 전위의 발생이 억제되고, 근이완 지연이 완화되어 근긴장이 효과적으로 개선된다. 최근 무작위, 이중맹검, 위약 대조 시험에서는 멕실레틴이 손아귀 근긴장증을 유의미하게 개선함이

입증되었다[9]. 다만, 이 약물은 심장 전도에 영향을 미칠 수 있으므로 사용 전후 심장 기능에 대한 면밀한 평가와 주의가 필요하다.

심장 전도 장애와 부정맥은 DM1 환자의 돌연사 위험을 높이는 주요 원인이므로 정기적인 심전도(electrocardiogram) 검사와 심장 전문의의 진찰이 필수적이다. 심각한 전도 장애가 발견될 경우, 심박조율기(pacemaker) 또는 삽입형 제세동기(implantable cardioverter-defibrillator)의 삽입이 도움이 될 수 있다[10].

호흡 부전은 DM1 환자의 주요 사망 원인으로 잘 알려져 있으며, 호흡 기능 저하는 야간 저환기(nocturnal hypoventilation), 폐쇄성 수면무호흡(obstructive sleep apnea), 비효율적 기침 능력, 그리고 이차적으로 발생하는 주간과다졸림증 등 다양한 형태로 나타난다. 이러한 호흡 장애를 개선하기 위해 비침습적 양압환기(noninvasive positive-pressure ventilation)가 널리 사용되며, 이는 생존율과 삶의 질을 향상시키는 중요한 치료 전략으로 자리잡고 있다[11].

DM1 환자에서 주간과다졸림증(excessive daytime sleepiness)은 중추신경계의 기능 이상 또는 수면 관련 호흡 장애에 의해 유발될 수 있다. 최근 연구에서는 선택적 히스타민 H3 수용체 길항제인 피톨리산트(pitolisant)가 이러한 증상 개선에 효과가 있다는 결과가 보고되었다. 피톨리산트는 시냅스 전 H3 자가수용체를 차단하여 히스타민의 합성과 분비를 촉진하고, 시상하부-대뇌피질로 이어지는 각성 네트워크를 활성화함으로써 주간 졸림 및 피로를 개선하는 것으로 이해된다. 임상 2상 연구에서도 주간 졸림, 피로, 일부 인지 기능 등 비근육 증상에서 유의한 호전을 보였다.

또한 극심한 피로감과 무기력증은 DM1 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있는데, 최근 임상 연구에서는 인지행동치료(cognitive behavioral therapy)가 이러한 비근육 증상을 완화하고 활동 수준을 향상시키는 데 도움이 되는 것으로 보고되었다[12].

이러한 지지 요법들은 환자의 현재 상태를 관리하는 데 필수적이지만, 질병의 근본 원인을 해결하지는 못한다. 따라서 과학계는 증상 완화를 넘어 질병의 진행 자체를 멈추기 위한 차세대 치료 전략 개발에 매진하고 있다.

## 3) 병리 기전 기반으로 개발 중인 치료 후보 물질

DM1의 분자적 병리 기전이 점차 규명되면서 질병의 근본

원인인 CUGexp RNA를 직접 표적으로 하는 혁신적인 치료법 개발이 활발하게 이루어지고 있다. 현재 DM1 치료제 개발 파이프라인은 그 어느 때보다 활발하며 다양한 작용 기전을

갖는 후보 물질들이 임상시험 단계에서 안전성과 효능을 평가받고 있다. 이들 임상시험의 결과는 향후 DM1 치료 패러다임을 바꿀 중요한 전환점이 될 것으로 기대된다. Table 1은 최

**Table 1.** Summary of Therapeutic Development and Clinical Stages for Myotonic Dystrophy Type 1

Company	Drug	Modality	Phase	Key findings or status
AMO pharma ltd	Tideglusib	Small molecule	Phase 2/3	The phase 2/3 REACH-CDM trial in congenital myotonic dystrophy type 1 did not demonstrate definitive clinical efficacy.
Avidity biosciences	AOC 1001 (Del-desiran)	Antibody-conjugated siRNA	Phase 3 ongoing	The phase 1/2 MARINA trial showed ~45% reduction in DMPK expression and improvement in mis-splicing. Based on these results, the phase 3 HARBOR trial is underway.
Lupin neurosciences	Mexiletine	Small molecule	Phase 3 ongoing	Demonstrated significant reduction in hand-grip relaxation time and EMG myotonia, but no evidence of slowing disease progression. The phase 3 HERCULES trial is ongoing.
Academia-led	Metformin	Biguanide	Phase 3 ongoing	Phase 2 studies reported statistically significant improvement in walking distance versus placebo. Phase 3 studies are ongoing or planned, but no official results have been released.
Harmony biosciences	Pitolisant	Small molecule	Phase 2	Phase 2 data demonstrated improvement in excessive daytime sleepiness and fatigue.
Dyne therapeutics	DYNE-101	Antibody fragment-conjugated antisense oligonucleotide	Preparing for Phase 3	Phase 1/2 ACHIEVE data showed 25-40% splicing correction and improvement in myotonia. A phase 3 trial is in preparation.
ARTHEX biotech	ATX-01	Antisense microRNA oligonucleotide	Phase 1/2	Targets miR-23b, which regulates MBNL protein expression. Phase 1/2 studies are ongoing.
PepGen	PGN-EDODM1	Peptide-conjugated antisense oligonucleotide	Phase 1	The phase 1 FREEDOM-DM1 trial demonstrated safety and improvement in muscle mis-splicing. A phase 2 trial (FREEDOM2-DM1) is ongoing.
Vertex	VX-670	Peptide-conjugated oligonucleotide	Phase 1/2	Designed to directly target CTG repeats within the DMPK transcript to correct spliceopathy. Phase 1/2 trials are ongoing.
Sarepta	SRP-1003	siRNA-mediated RNA interference	Phase 1/2a	siRNA therapy targeting CUG-expanded RNA to induce degradation or reduce expression. Phase 1/2a studies are ongoing.
Juvena therapeutics	JUV-161	Stem cell-secreted protein therapeutic	Phase 1	AI-screened fusion protein derived from human stem-cell secretome. A phase 1 study in healthy volunteers began in May 2025.
IONIS	Baliforsen (ISIS 598769)	Antisense oligonucleotide	Phase 1/2a	Early trials showed acceptable safety but insufficient intramuscular drug levels. Further development was discontinued.



근 진행 중이거나 완료된 주요 임상시험 현황을 요약한 것이다. 본문에서는 이러한 질병 조절 치료 전략들을 정리하고 다양한 기술 플랫폼을 기반으로 한 임상 적용 가능성을 살펴보고자 한다.

첫 번째 전략은 독성 DMPK 전사체의 양을 감소시키는 접근법이다. 이는 핵 내에 축적되는 CUGexp RNA의 절대량을 직접 줄이는 데 목표를 두고 있으며, 가장 활발히 연구되는 분야이다. 안티센스올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotide [ASO]) 및 짧은 간섭 RNA (small interfering RNA [siRNA])를 이용하여 표적 mRNA에 상보적으로 결합한 뒤 RNase H1 효소를 활성화하여 해당 RNA를 분해하는 방식으로 작용한다. 초기 연구 단계에서 개발된 비결합 ASO인 baliforsen은 임상시험(NCT02312011)에서 안전성은 확인되었으나, 근육 조직 내에 충분한 약물 농도를 확보하지 못해 개발이 중단되었다[13]. 이 결과는 단순한 실패가 아니라, 근육 조직으로의 효율적인 약물 전달이 DM1 치료제 개발의 핵심 과제를 명확히 보여준 중요한 교훈이 되었으며, 이를 계기로 차세대 결합체(conjugate) 기술 개발이 본격적으로 촉진되었다.

근육 세포로의 약물 전달을 향상시키기 위해 다양한 전달 플랫폼이 개발되었으며, 그중 대표적인 방식은 근육 세포 표면에 고도로 발현되는 트랜스페린 수용체 1(TfR1)에 siRNA (AOC 1001, Avidity) 또는 ASO (DYNE-101, Dyne Therapeutics)를 결합하는 전략이다. AOC 1001은 siRNA를 TfR1 표적 항체에 결합한 치료제로 DMPK mRNA의 총량을 감소시켜 핵 내 CUGexp RNA 축적을 줄이고, MBNL 단백질을 해방시켜 정상적인 스플라이싱을 회복시키는 것을 목표로 한다. 임상 1/2상 MARINA 연구에서 평균 DMPK 발현이 약 45% 감소하고 스플라이싱 이상이 개선되는 효과가 확인되었다[14]. 이를 기반으로 현재 3상 HARBOR 연구로 진입한 상태이다. DYNE-101은 CUGexp RNA를 포함한 DMPK mRNA와 결합하여 RNA-DNA hybrid를 형성하고 RNase H에 의해 이를 분해하도록 유도함으로써 핵 내 독성 CUGexp RNA의 양을 감소시키고 스플라이싱을 정상화한다. 임상 1/2상 ACHIEVE 연구에서 스플라이싱 교정이 25-40% 수준으로 관찰되었고 근긴장도의 개선도 확인되었다[15]. 이를 바탕으로 3상 연구가 준비 중이다.

두 번째 전략은 MBNL 단백질의 기능을 복원하는 접근법이다. 독성 CUGexp RNA 자체를 제거하는 대신 리보핵단백질 초점에 격리되어 기능이 저하된 MBNL 단백질을 정상적

으로 작동하도록 되돌리는 데 초점을 맞춘다. 저분자 화합물 (small molecules) 또는 입체 차단(steric-blocking) ASO가 CUGexp RNA 서열에 직접 결합하여 MBNL 단백질의 격리를 물리적으로 방지하는 방식이 대표적이다. EDODM1은 세포 투과 펩타이드(cell-penetrating peptide [CPP])를 결합하여 조직 투과성을 강화한 ASO로, CUGexp RNA에 결합해 MBNL 단백질이 감히는 것을 막고 정상 스플라이싱을 유도한다. 임상 1상 FREEDOM-DM1 연구에서 안전성과 mis-splicing 개선 효과가 확인되었으며, 이후 2상 FREEDOM2-DM1 연구가 진행 중이다. VX-670 역시 펩타이드 결합 ASO로 유사한 작용 기전을 가지며 현재 1/2상 임상시험이 진행되고 있다. 또한 anti-miR 기반 치료 전략은 MBNL 발현을 억제하는 microRNA (miR-23b, miR-218)를 차단하여 MBNL 단백질 발현을 증가시켜서 MBNL 단백질의 기능을 복원하는 기능을 한다[16]. ATX-01 (ARTHEX Biotech)은 miR-23b를 차단하기 위한 ASO로 개발되어서 현재 1/2상 임상시험 중에 있다.

세 번째 전략은 하위 신호전달 경로를 조절하는 방식이다. 이는 독성 CUGexp RNA를 직접 제거하지는 않지만, 그로 인해 비정상적으로 활성화되는 세포 내 신호전달 경로를 교정하여 임상 증상을 개선하는 접근법이다. GSK3 $\beta$  억제제 Tideglusib (AMO-02)는 원래 알츠하이머병 치료제로 개발되었으나, DM1의 병태생리와 연관된 생물학적 효과가 보고되면서 재창출 후보로 평가되었다. GSK3 $\beta$  과활성화는 근육 재생 억제, 근섬유 퇴행 촉진, 세포 생존 및 대사 경로의 비정상적 교란과 관련되어 있어, Tideglusib이 이러한 경로를 정상화함으로써 임상 증상을 완화할 수 있을 것으로 기대되었다. 그러나 선천성 DM1 환자를 대상으로 수행된 2/3상 REACH-CDM 연구에서 유의한 임상적 효능을 입증하지 못했으나 안전성은 확인되었다. 이를 기반으로 현재 3상 연구를 계획 중이다.

네 번째 전략은 유전자 및 유전체 편집 기반 접근법이다. 아데노연관바이러스(adeno-associated virus) 벡터를 이용해 DMPK 유전자의 발현을 억제하는 RNA 간섭(RNAi) 분자를 세포 내로 전달하는 방식이 시도되고 있으며, Sanofi의 SAR446268이 대표적이다. 또한 CRISPR/Cas9 기술을 활용해 확장된 CTG 반복서열을 직접 절단·제거하여 영구적인 치료 효과를 기대하는 연구가 Génethon, LocanaBio 등을 중심으로 진행되고 있다.

위와 같은 다양한 접근법들은 서로 다른 병리 기전을 직접

적으로 겨냥하며, 궁극적으로 DM1의 근본적 치료 가능성을 높이는 데 중요한 역할을 하고 있다.

#### 4) 미래 전망 및 과제

DM1 치료제 개발 분야는 병태생리에 대한 심층적 이해를 기반으로 한 표적 치료 전략의 등장으로 새로운 전기를 맞이하고 있다. 그러나 첫 번째 질병 조절 치료제가 실제로 승인되기까지는 여전히 해결해야 할 중요한 과제들이 남아 있다.

첫째, 약물 전달 효율성의 향상이다. 치료 효과를 극대화하기 위해서는 표적 조직에 충분한 약물을 안정적으로 전달하는 것이 필수적이다. 특히 골격근뿐 아니라 심장 근육, 더 나아가 혈액뇌장벽을 통과해야 하는 중추신경계로의 전달은 현재까지 가장 큰 기술적 난제로 남아 있다. 항체 및 펩타이드 결합체 기술은 이러한 문제를 개선하기 위한 유망한 접근법으로 평가되지만, 더 높은 효율을 확보하기 위한 지속적인 기술 혁신이 요구된다.

둘째, 치료 효과를 객관적이고 정량적으로 평가할 수 있는 바이오 마커의 개발이 필요하다. 최근 여러 유전자에서 관찰되는 스플라이싱 변화를 통합해 수치화한 스플라이스 지수 (splice index)가 유망한 약력학적 지표로 부상하고 있다. 이 지수가 중요한 이유는 단순한 간접적 지표가 아니라, MBNL 단백질 격리로 인해 발생하는 핵심 병태생리인 스플라이싱 이상을 직접적이고 정량적으로 측정할 수 있기 때문이다.

셋째, DM1은 근육, 심장, 뇌 등 다양한 장기를 동시에 침범하는 전신 질환이므로 단일 치료제만으로는 모든 임상 증상을 충분히 개선하기 어려울 수 있다. 따라서 미래에는 근육 증상을 표적으로 하는 치료제와 심장 또는 중추신경계를 겨냥한 치료제를 함께 사용하는 병용요법이 최적의 전략이 될 가능성이 높다. 예를 들어, 골격근 전달이 최적화된 ASO 치료제(DYNE-101 등)와 혈액뇌장벽을 통과할 수 있는 저분자 GSK3 $\beta$  억제제(Tideglusib 등)를 병용하는 접근은 선천성 DM1 환자에서 근육 및 중추신경계 증상을 동시에 개선하기 위한 합리적 전략으로 고려될 수 있다.

넷째, 새로운 플랫폼 기반 치료제들은 장기간 투여 시의 안전성을 충분히 입증해야 한다. 또한 단기적인 증상 개선에 그치지 않고, 질병의 진행을 실질적으로 늦추거나 중단시키는 장기적 치료 효과를 임상시험을 통해 명확히 검증해야 하는 과제가 남아 있다.

이러한 도전 과제들에 대한 연구와 기술 개발이 지속됨에

따라 DM1 치료 환경은 점차 긍정적인 방향으로 진화할 것으로 기대된다.

#### 결론

DM1의 치료 분야는 기존의 단순 증상 관리 중심의 접근에서 벗어나 질병의 병리 기전인 CUGexp RNA를 직접 겨냥하는 정밀의학적 치료 전략으로 전환되는 중요한 단계에 진입하고 있다. 본 논문에서 살펴본 바와 같이 DM1의 핵심 병리 기전이 CUGexp RNA 축적과 MBNL 기능 상실임이 밝혀지면서 이에 대한 다양한 치료 플랫폼의 개발을 촉진하였으며, 독성 DMPK RNA의 직접적 감소, MBNL 기능 복원, 비정상적 세포 신호전달 조절, 유전자 및 유전체 편집 기반 기술 등의 네 가지 전략을 중심으로 다수의 후보 물질이 임상 단계에 진입하고 있다. 이들 치료제는 DM1의 병태생리를 근본적으로 교정할 수 있는 가능성을 보여주고 있으며 향후 환자 치료 패러다임을 재정의할 중요한 변곡점이 되고 있다.

이러한 진전에도 불구하고 아직 해결해야 할 과제는 여전히 남아있다. 그러나 이러한 장애요인들이 점차 극복됨에 따라 DM1은 더 이상 치료 불가능한 질환이 아니라, 정밀한 분자 치료로 조절 가능한 질환으로 전환될 것으로 기대된다. DM1 치료의 새로운 시대는 이미 시작되었으며, 그 실현은 멀지 않았다.

#### REFERENCES

1. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43:259-68.
2. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology* 2001;56:328-35.
3. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-67.
4. Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, Hackman P,

- Baggerly KA, Angelini C, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet* 2011;19:776-82.
5. Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005;6:729-42.
  6. Rahm L, Hale MA, Raaijmakers RHL, Marrero Quiñones A, Patki T, Johnson NE, et al. Myotonic dystrophy type 1: clinical diversity, molecular insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Neurol* 2025;21:623-41.
  7. Mankodi A, Logigian E, Callahan L, McClain C, White R, Henderson D, et al. Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* 2000;289:1769-73.
  8. Mikhail AI, Nagy PL, Manta K, Rouse N, Manta A, Ng SY, et al. Aerobic exercise elicits clinical adaptations in myotonic dystrophy type 1 patients independently of pathophysiological changes. *J Clin Invest* 2022;132.
  9. Heatwole C, Luebke E, Rosero S, Eichinger K, Martens W, Hilbert J, et al. Mexiletine in myotonic dystrophy type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2021;96:e228-40.
  10. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Lazarus A, Laforêt P, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292-301.
  11. Spiesshoefer J, Runte M, Heidbreder A, Dreher M, Young P, Brix T, et al. Sleep-disordered breathing and effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with myotonic dystrophy type I. *Neuromuscul Disord* 2019;29:302-9.
  12. Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, Daidj F, Glennon J, Cumming S, et al. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2018;17:671-80.
  13. Thornton CA, Moxley RT, 3rd, Eichinger K, Heatwole C, Mignon L, Arnold WD, et al. Antisense oligonucleotide targeting DMPK in patients with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, randomised, dose-escalation, placebo-controlled, phase 1/2a trial. *Lancet Neurol* 2023;22:218-28.
  14. Zhu Y, Kwan T, Meng Q, Tai L, Cho H, Lee M, et al. VP48 AOC 1001 demonstrates DMPK reduction and spliceopathy improvement in a phase 1/2 study in myotonic dystrophy type 1 (DM1) (MARINA). *Neuromuscul Disord* 2023;33:S70.
  15. Wolf D, Bassez G, Diaz-Manera J, Kools J, Lilleker J, Pane M, et al. Safety and efficacy of DYNE-101 in adults with DM1: phase 1/2 ACHIEVE trial data (S16.003). *Neurology* 2025;104 (7 Suppl 1):S16.003.
  16. Cerro-Herreros E, Núñez-Manchón J, Naldaiz-Gastesi N, Carrascosa-Sàez M, García-Rey A, Losilla DP, et al. AntimiR treatment corrects myotonic dystrophy primary cell defects across several CTG repeat expansions with a dual mechanism of action. *Sci Adv* 2024;10:eadn6525.