

# 유전자 치료제 연구 긴 터널 벗어나

## 빅 파마/바이오텍 개발 관심...새로운 전기 맞아

주목할 연구가 지난 20년간 유전체학(genomics)에서 시행돼 왔다. 유전자 치료 영역에서 대규모 연구가 인간 게놈 연속의 2개 분리된 버전이 발표된 2001년에 시작됐다.

이런 초안은 유전자 기능, 유전자 이상과 유전자 수준에서 악성 대안을 판독하기 위해 사용된 3만 개 유전자가 포함됐다. 유전자는 유전의 기능단위이다. 변경됐을 때 암호화된 단백질들이 정상 기능을 수행할 수 없다. 약물로 유전자를 사용하는 유전자 치료는 결함 유전자들에 적절하게 기본적으로 사용한다. 유전자 치료는 질병과 싸우거나 예방하는 인간세포에 유전물질을 삽입, 삭제, 수정과 관련이 있다. 유전자 치료는 임상시험의 주제로 사람들이 인간사용에 비윤리적으로 간주해 초기에 많은 문제에 맞닥뜨렸다. 그러나 시간이 지나 유전자 요법은 일부 질병 치료에 유용한 틀이 될 수 있다는 것을 입증했다.

### 유전자 치료 개발 도전

유전적 레벨로 질병을 다루는 것은 쉽지 않다. 유전자 요법은 새로운 분야가 아닌 반면 50년간 R&D에도 불구하고 성공은 매우 한정됐다. 연구자들은 유전자 치료에 직면한 일부 도전을 극복하기 위해 노력하고 있다. 유전자 치료는 치료 목적을 위한 결함 유전자에 유전적 물질의 주입이다.

유전자요법은 질병의 선택적 표적과 치료에 매우 효과적 수단으로 큰 잠재력을 가지고 있는 반면 이 분야는 효과적 임상 기준의 개발에서 상대적으로 진전이 느리다.

병태생리학적 결함의 원인인 유전적 요인을 확인하는 것이 매우 쉽다해도 성공적으로 표적화된 보정 기술들은 지속적으로 찾기가 어렵다는 것을 보여주고 있다. 질병 조직을 표적으로 하는 이상적 전달 벡터를 개발하는 것은 미래의 안전한 치료를 위한 탐색에서 이런 연구자들의 중단없는 노력들이 어려움을 입증했다.

### 바이러스 감염 벡터

벡터 시스템들은 유망한 전달 수단으로 간주되고 있으며 치료제로 정확한 유전자 전달에 이용할 수 있다. 이는 바이러스 감염과 비-바이러스 감염 벡터 등이다. 이런 것은 바이러스 기반 벡터이다.

샘플은 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 시스템, 아데노 관련 바이러스 벡터, 단순포진 바이러스 등이다. 확대 연구가 유전자 전달에 사용된 다양한 바이러스 감염 벡터에 대해 실시되고 있다. 비-바이러스 감염 시스템의 샘플은 순수 DNA 구조, 리포플렉스(lipoplexes), DNA 분자 결합, 인간 인공염색체 등이다.

비-바이러스 감염 벡터는 적은 면역독성, 위험없

이 관리 반복, 상대적으로 쉬운 대량 생산 등 장점 때문에 지난 수년간 중요성을 얻었다.

주요 단점은 수정된 유전자는 표적 세포에 언로드 될 필요가 있고 벡터는 요구된 치료 부위에 도달 하게 해야 한다. 현재 바이러스/비-바이러스 감염 벡터를 개선하기 위해서는 결합 세포를 정확하게 표적으로 하는 시스템을 만들고 적절한 바이오 분 배 벡터를 만들게 하고 체내 순환 시간을 개선해 야 하고 장기간 정확한 유전자 발현을 유지하는 등 많은 일들이 요구된다. 유전자 치료에 특히 신 청은 치명적 질병에 미충족 욕구 때문에 지난 10 년간 급증했다. 유전자요법은 개념적, 기술 주도, 시험실 연구에서 매우 다양한 질병에 대한 임상시 험 단계로 전환됐다.

혈우병, 만성 육아종병, 중증 복합면역부전증 등 일부 유전적 장애 치료에 더해 암, 신경퇴행질환, 인플루엔자, 간염 등 후천적 질병 치료에 테스트 되고 있다. 유전자 치료는 어떤 특별한 질병에 한 정되지 않는다. X 관련 부신백질이영양증 등 희귀 질환 치료에 유망하다는 것을 입증하고 있다.

유전자 치료는 지단백질질가수분해효소결핍증 (LPLD)으로 인한 드문 유전질환에 정확하게 사용 되고 있다. 2012년 유럽의약청(EMA)은 유니큐어 가 개발한 LPLD에 대한 첫 바이러스 감염 유전자 치료제인 글리베라(Glybera)를 승인했다. 레트로 바이러스 벡터는 ADA 유전자의 기능적 복제를 전달하기 위해 다양한 소규모 임상에 사용되고 있 다. 많은 논문이 유전자 치료제로 이런 면역결핍 의 치료와 관련해 이용할 수 있다. 그러나 임상시 험은 아직 유망한 결과를 보여주지 못하고 있다. 바이러스 감염 벡터들이 백혈병 환자에게 임상 동 안 사용됐다. 연구와 임상의 초점은 안전하고 암 의 원인이 아닌 새로운 벡터를 준비하는 것이다.

이밖에도 유전자 치료는 혈우병, 낭포성 섬유증, 베타-지중해성빈혈, 유전적 실명, 파킨슨병 등에 대해 연구를 하고 있다.

## 톱 업체

침체된 유전자 치료제 시장에 일부 희망이 보이고 있다. 빅 파마와 바이오 기업의 대다수가 유전자 치료의 다양한 분야에 활발하게 연구하고 있다. 높은 특허를 취득한 주요 업체는 로슈, 노바티스, 뒤퐁, 캘리포니아대학, 인섬(Inserm), 텍사스 대 학 등이 있다. 임상 II, III 프로젝트가 있어 일부 청신호가 이미 목격되고 있다. 다음 승인은 유전 안질환인 레베 선천성 흑내장(Leber congenital amaurosis)의 치료에 유망함을 보인 스파크 테라 퓨틱스(Spark Therapeutics)의 SPK-RPE65가 될 것으로 예상된다.

예상대로 승인되면 5억달러 이상 가치가 있는 시 장인 미국에서 첫 유전자 치료제가 된다.

블루버드 바이오는 유전자 치료제를 연구하는 다 른 주목받는 업체로 최종 단계에 2개 제품을 보유 하고 있다. 가장 진행된 Lenti-D는 어린이 뇌의 부신백질이영양증(childhood cerebral adrenoleukodystrophy) 치료에 연구 중이다.

베타-지중해성빈혈과 겸상적혈구 질환에 임상 2 상 중인 Lentiglobin은 더 주목을 받고 있다.

컨설팅업체인 informa에 따르면 유전자와 세포 치료제에 투자는 2016년 108억 달러로 전년대비 106% 급증했다.

68억 달러는 유전자와 유전자 변경 세포 치료제 에 투자해 2014년 36억 달러에 비해 84% 급등했 다. 세포 치료제는 2015년 70억 달러를 투자해 104% 증가했다.