

나노바디를 이용한 차세대 항체 치료제 기술

이중항체와 항체-약물 접합체(ADC·Antibody-Drug Conjugate) 개발에서의 미충족 수요는
구조적으로 불안정하다는 것에서부터 기인한다. 이들 미충족 수요를 충족시킬 대안으로 나노바디가 주목받고 있다.

글 성승용 사페론 대표(서울대 의대 교수)

이중항체, 항체 결합으로 구조적 불안정성 증가

이중항체 기술은 하나의 항체로 동시에 두 가지 다른 타깃에 결합해 작용하는 항체다. 두 종류 항체의 각각 내재된 효과와 두 종류가 결합해 만드는 새로운 작용기전을 동시에 기대할 수 있다. 이에 이중항체 시장은 매년 지속적으로 성장하고 있다.

현재까지 이중항체로 승인된 의약품은 '리무밥(removab)', '블린사이토(blintocyto)', '헴리브라(hemlibra)', '바비스모(vabysmo)' 등 4종이다. 2009년 최초로 승인받은 리무밥은 상업적인 이유로 시장에서 철수했고, 암전의 블린사이토는 급성 림프구성 백혈병(ALL) 치료제로 쓰인다. 로슈의 헴리브라는 A형 혈우병 치료제다. 그리고 2022년 제넨텍의 바비스모가 안과질환인 노인성 황반변성과 당뇨병성 황반부종을 위한 치료제로 허가를 받아, 적응증을 확장해 나가고 있다.

이중항체 치료제 시장은 2017년 기준 1억 8000만 달러에서 2030년 93억 달러로 연평균 34%의 성장률을 보이며 빠르게 성장할 것으로 예상된다. 최근 이중항체 연구결과들이 상당히 긍정적으로 나오고 있고, 이중항체 관련 임상시험은 전 세계적으로 100건이 넘는

다. 이중항체 후보물질들 중 다수가 항암제 쪽이지만, 그 외에도 자가면역질환, 뇌질환, 혈관계 질환, 감염성 질환, 안과 질환 등으로 그 적응증이 확대되고 있다.

현재까지 약 80여 가지의 이중항체 구조가 보고됐지만, 지난 30년간 이중항체 개발 노력에도 불구하고 실제로 치료제 개발에 활용되고 있는 이중항체는 극히 제한적이다. 품목허가를 받은 사례는 4종에 그치고 있는 실정이다. 이는 두 종류의 이질적인 항체를 결합함으로써 인해 발생하는 항체 구조의 불안정성에 크게 기인한다.

각기 다른 항체를 연결해 만들어진 새로운 이중항체는 항원 결합력이 변하기도 한다. 두 종류의 'ScFv'를 결합해 만들어지는 이중항체의 구조적 불안정성은 극복해야 할 주요한 기술 장벽이다. 따라서 이중항체를 구성하는 두 종류 ScFv의 물리화학적 특성과 이 둘이 결합해 만들어지는 이중항체의 안정된 물리화학적 특성이 개발의 성공에 중요한 변수라고 할 수 있다.

생산 공정이 복잡하고

생산수율이 낮은 ADC

항체치료제는 면역기능을 조절하거나 보체

및 면역세포에 의존해 암세포를 제거한다. 고전적인 항체 치료제는 암세포를 직접 제거하지 못하는 단점이 있다. 이에 항체에 항암제를 공유 결합해 ADC를 개발하고자 많은 노력을 기울여 왔다. ADC는 항체가 암세포에 특이적으로 결합한 후 항체에 결합된 고농도의 항암제가 선택적으로 암세포에 전달된다. 이에 암세포만을 선택적으로 사멸할 수 있어, 안전성과 유효성이 증대될 것으로 기대된다.

2000년 화이자의 '마일로타그(mylotarg)'가 ADC 치료제로는 처음으로 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 후 지난해 9월까지 11종의 ADC 치료제가 품목허가를 받았다. 글로벌 ADC 시장은 올해 약 59억 달러에서 2026년 약 130억 달러로 연평균 22%의 성장률을 보일 것으로 전망된다.

ADC 의약품은 항체에 약물을 공유 결합한 제형이기 때문에 생산 공정이 복잡하다. 항체를 생산, 분리한 후 링커 및 약물을 결합하는 다단계의 과정이 필요하다. 이 과정에서는 결합되지 않은 항체, 링커 및 약물을 제거하는 공정이 있어야 한다. 따라서 생산에 많은 시간이 든다.

또 반응이 안 된 불순물을 제거해야 하므로 비용이 높아지고 생산수율이 낮아진다. 항체

에 약물을 결합하는 과정에 도입되는 화학반응에 의해 항체의 구조적 안정성이 저하되고 수용성이 낮아져, 최종 산물에 물에 녹지 않는 응집체의 오염이 많아지기 때문이다. 이러한 구조적 불안정성은 수송 및 보관에도 많은 문제점을 유발한다.

이중항체·ADC 개발의

미충족 수요 충족을 위한 나노바디

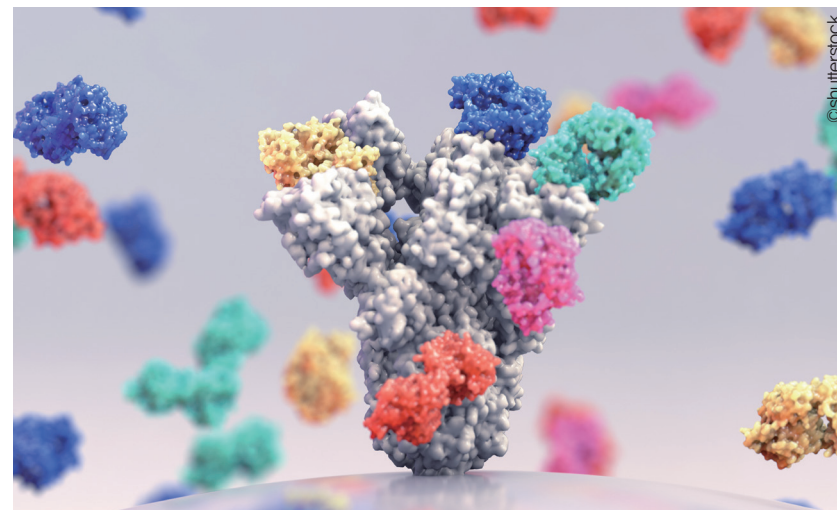
필자는 2004년 <Nature Reviews Immunology>에 물에 녹지 않는 물질들이 생체 염증의 주요 원인임을 제시했다. 실제로 이중항체나 ADC의 임상시험 자료를 보면 유독 전신 염증반응 부작용을 보이는 임상 사례가 흔히 관찰된다. 이는 이중항체나 ADC 개발 과정에서 구조적으로 불안정해 물에 녹지 않는 최종 산물들이 많이 생긴다는 관찰과 무관하지 않다. 따라서 이중항체 치료제나 ADC

1개의 사슬로만 구성된 나노바디를 직렬로 연결해 만드는 이중항체 또는 1개의 사슬로 구성된 나노바디의 말단에 항암제를 결합해 만드는 최종 산물이 구조적 안정성을 유지할 수 있는 새로운 대안으로 주목받고 있다.

치료제의 개발을 위해 최종 산물의 수용성 증대는 필연적으로 통과해야 할 기술 관문이다. 이를 위해 다양한 유전공학적 및 화학적 연구가 계속되면서 많은 기술적 진보를 보여왔다. 하지만 최종 산물의 구조적 불안정성을 극복할 만한 획기적인 발전을 보인 사례는 지금까지 많지 않다. 이는 근본적으로 고전적인 항체 한 분자가 2개의 중쇄와 2개의 경쇄로 구성돼, 4개의 사슬 단백이 소수결합, 이온결합, 수소결합 및 이황화결합 등의 분자간 결합으로 하나의 거대 분자를 만들기 때문이다.

특히 구조적 불안정성은 소수결합 부위를 교란해 최종산물에 응집체 오염을 증가시킨다. 따라서 1개의 사슬로만 구성된 나노바디를 직렬로 연결해 만드는 이중항체 또는 1개의 사슬로 구성된 나노바디의 말단에 항암제를 결합해 만드는 최종 산물이 구조적 안정성을 유지할 수 있는 새로운 대안으로 주목받고 있다.

또 단순한 구조로 인해 결합 단위체의 모듈화가 가능하며, 모듈화된 다양한 나노바디를 융합하면 다양한 이중항체의 제작이 가능하다. 이러한 모듈화된 나노바디는 차세대 이중항체 및 ADC 치료제 개발에 매우 유용하게 활용될 것으로 기대된다. ❶



성승용

세계 최초로 염증개시 이론을 제시한 면역생물학계 세계적 권위자다. 서울대 의과대학을 졸업하고 동 대학에서 미생물 및 면역학 석사 박사 학위를 취득한 뒤, 현재까지 서울대 의과대학 교수로 재임 중이다. 2008년 서울대 학내 벤처로 사페론을 설립하고, 염증복합체 억제제 기술을 통한 항염증 치료제와 나노바디 치료제를 개발하고 있다.