

## “나노바디 개발, 의학 산업 생태계 핵심 기술될 것”

메신저 리보핵산(mRNA)과 프로탁(PROTAC)이 차세대 신약 기술로 주목받고 있지만, 제형 개발에 대한 한계점은 있다.

이를 극복할 차세대 기술로 나노바디 기반의 mRNA 제형과 프로탁 융합기술이 제안되고 있다.

글 성승용 사페론 대표(서울대 의대 교수)

코로나19 팬데믹을 극복하는 데 기여한 것이 메신저 리보핵산(mRNA) 백신이다. 코로나19를 계기로 mRNA 치료제는 백신 분야를 넘어 바이오 테크놀로지 분야에서 주목받는 중요한 기술이 됐다.

특히 중앙학 분야에서 mRNA 기반 치료제는 기존의 항암 치료제가 가지고 있는 한계를 극복할 수 있는 방법으로 기대되면서 많은 관심을 받고 있다.

### mRNA, 대사질환 등 난치성 질환 치료 기대

mRNA 기반 치료제는 표적 단백질의 합성 또는 억제를 통해 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 유전질환의 경우에 필수 유전자의 돌연변이나 결손으로 특정 단백질이 합성되지 못해 질환으로 이행되는데, mRNA 치료제는 그 단백을 합성하게 하는 유력한 치료 방법이다. 이런 원리를 백신에 활용해 체내에서 코로나19 바이러스의 항원 단백을 합성하게 만든 것이 코로나19 mRNA 기반 백신이다.

이를 반대로 활용하면 원치 않는 단백질 합성을 차단하는 약제로 리보핵산(RNA) 기반 치료제를 사용할 수 있다. RNA 간섭(RNAi), 안티센스 올리고 뉴클레오타이드(ASO)가 여기에

해당한다. 이것은 대사질환, 심혈관질환, 신경계질환, 악성종양과 같은 난치성 질환을 위한 치료제로 개발될 수 있다.

또 mRNA 기반 치료제는 유전자 편집을 위한 크리스퍼-카스9의 발현, 악성 종양의 치료를 위한 단일 클론 항체 및 면역 조절제 생산 등 다양한 분야에서 새로운 치료 방식으로 활용될 수 있다.

최근 들어 mRNA 기반 치료제 개발을 위한 전달시스템에 대한 관심도 커지고 있다. mRNA 치료제의 성공 여부가 mRNA의 안정성을 확보하고 인체 면역원성을 감소시키며 표적 기관에 얼마나 잘 전달하느냐에 달려 있기 때문에, 이는 매우 중요한 연구 분야다. 지질나노입자, 고분자 펩타이드, N-아세틸갈락토사민, 실리카 나노입자, 엑소좀 등을 활용한 다양한 기술이 연구되고 있다. 2019년까지 항암제 위주로 연구돼 오던 리보핵산(RNA) 기반 치료제는 코로나19로 백신 시장이 급성장했다. 글로벌 mRNA 치료제 시장 규모는 2021년 49억3800만 달러에서 연간 17.6% 성장률을 보일 것으로 예상된다. 2030년에는 251억2200만 달러에 이를 전망이다.

RNA 기반의 백신이 주목받는 이유는 다양하

다. mRNA 기반 백신은 기존 백신에 비해 개발시간과 제조 시간이 짧고 플랫폼 유연성이 크다. 이에 변이가 자주 일어나는 바이러스에 대한 백신 개발에 적합하다.

또 생산시스템이 합성신약이나 단백질신약보다 간단하고 규제기관의 허들도 상대적으로 낮아 개발비용이 저렴하다. 코로나19 백신 보급으로 전 세계에 콜드체인이 깔리면서 기존 mRNA 기반 치료제 개발에 있어서 가장 큰 걸림돌이었던 초저온 유통망 문제도 해결됐다. 최근에는 mRNA 기반 치료제의 면역원성에 영향을 주는 전달체 개발 및 자가증폭이 가능한 mRNA 백신 연구가 진행되면서 그 기대가 증가하고 있다.

기존 글로벌 RNA 치료제 부분의 개발 제약사는 앨나일람, 아이오니스, 사렙타 등이 있다. 최근에는 모더나나 바이오템테크가 코로나19 팬데믹을 바탕으로 막대한 자금을 확보하면서, 이 분야 개발사들의 지각변동이 일고 있다. 이들은 선도적 mRNA 치료제 회사로서 예방 백신, 암 백신 및 면역 중앙학 등 다양한 포트폴리오를 보유하고 있다.

### 차세대 기술로 떠오르는 프로탁

사람의 단백질체에는 약 2만 개 이상의 단백질이

존재한다. 이 중에서 암의 발병에 역할을 하는 단백질은 600종 정도로 알려져 있다. 그러나 저분자 화합물이나 항체 등으로 활성을 통제할 수 있는 표적은 200개 내외다. 나머지 표적 단백질들에 대해서는 기존 기술로 활성을 조절할 수 있는 방법을 찾지 못해 왔다. 최근 미충족 수요가 높고 기존의 방법들로 치료제 개발이 어려웠던 타깃(undruggable target) 기술의 하나로, 특이적 단백질 분해를 유도하는 프로탁이 주목받고 있다. 프로탁은 세포내 표적 단백을 분해하는 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)를 인위적으로 활성화시

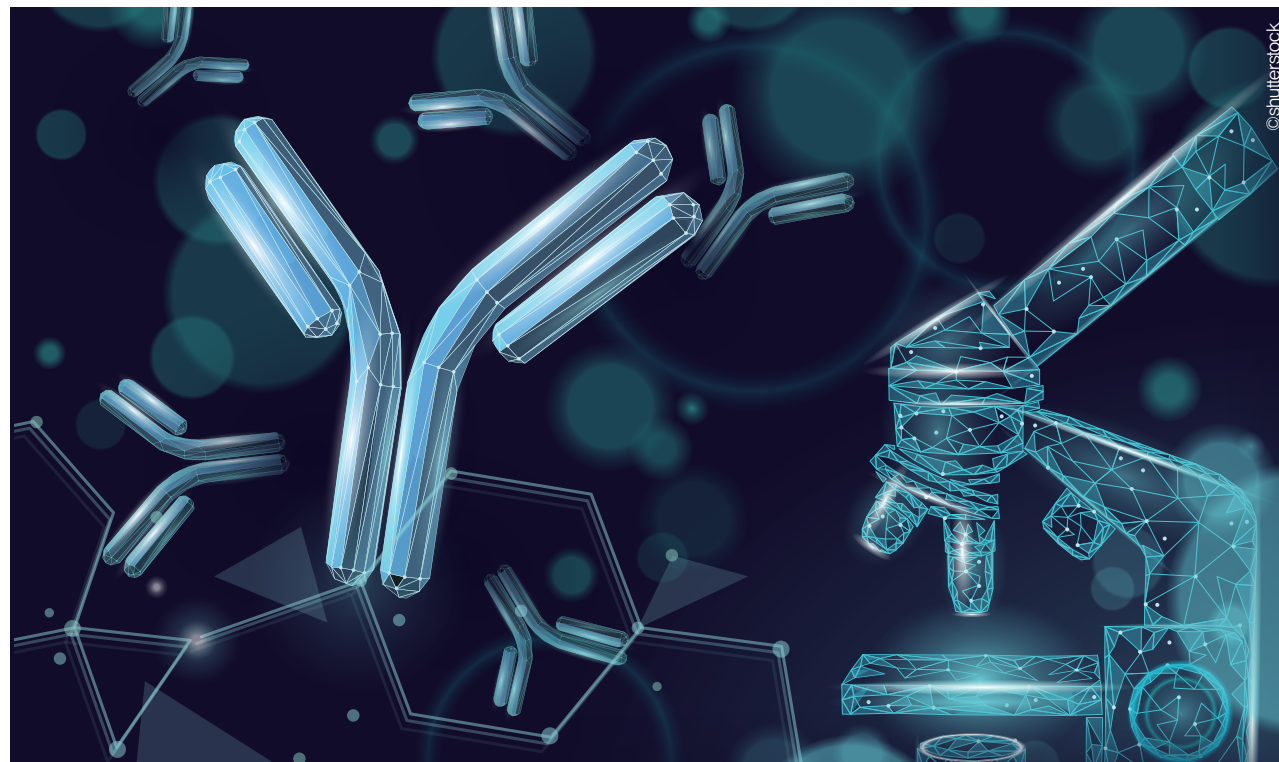
키는 차세대 신약 기술이다. 기존 약물이 질병을 유발하는 단백질에 결합해 기능을 조절하는 것에 초점을 맞춘다면, 프로탁은 질병을 유발하는 단백질 자체를 분해해서 제거하는 방식이라는 점에서 차별화된다. 즉 기존 약물은 표적단백의 기능을 조절할 수 있는 특정 활성부위에 반드시 결합해야 약리 효과를 보일 수 있는 반면, 프로탁은 표적 단백의 활성 부위와 상관없이 약물이 표적 단백을 분해할 수 있는 위치에 결합하면 약리 효과를 나타낼 수 있다.

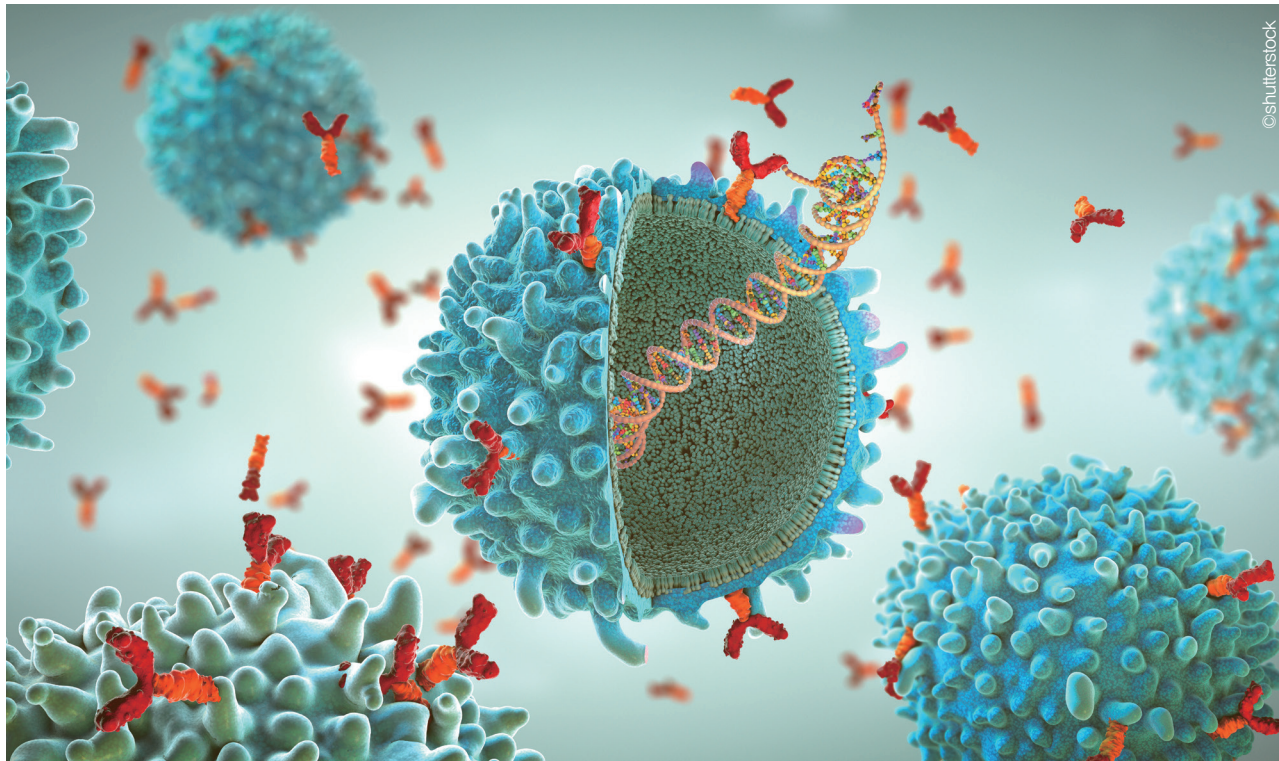
아직 신생 기술이기 때문에 상용화된 약물이

없다. 2022년 전 세계적으로 진행 중인 임상 1~2상 연구가 가장 앞선 연구이다. 국내외를 막론하고 프로탁 연구는 스타트업 바이오텍 기업이 선도하고 있다. 대형 제약사들은 이들과 공동 개발을 주로 하고 있다.

예를 들어 작년 7월 화이자는 미국 프로탁 개발업체 아비나스와 총 20억5000만 달러(약 2조3600억 원) 규모의 프로탁 유방암 후보물질 'ARV-471'의 공동개발 계약을 체결했다. 현재 ARV-471은 미국 임상 2상의 용량 확장시험을 진행 중이다.

미국 암젠은 올해 2월 바이오 벤처 플렉시움





과 총 5억 달러(약6300억 원) 규모의 연구 협약 및 라이선스 계약을 체결했다.

플렉시움은 고효율 세포 기반 스크리닝 기술로 구동되는 표적단백질 분해 플랫폼을 갖고 있다. 노바티스는 지난해 11월 영국 두나드 테라퓨틱스와 최대 13억 달러(약 1조6000억 원) 규모의 표적 단백질 분해 치료제를 개발하기 위한 전략적 제휴 및 라이선스 계약을 체결했다.

#### mRNA·프로탁의 한계, 나노바디 기반으로 극복 기대

차세대 mRNA 신약에 대한 높은 관심에도 불구하고, 병원체 단백을 발현하는 mRNA 백신 제형 외에 생체 내 세포 활성을 조절할 수 있는 단백질에 대한 mRNA 제형 개발은 많이 활성화돼 있지 못하다. 실질적으로 mRNA 백신 시장보다도 세포 활성을 조절할

수 있는 기능성 단백질에 대한 mRNA 제형 시장은 더욱 클 것으로 전망되고 있다.

기능성 단백질에 대한 mRNA 제형시장은 크게 내인성 단백을 코딩하는 mRNA 제형과 항체 mRNA 제형으로 구분된다. 고전적으로 사용돼 왔던 항체를 mRNA 제형으로 개발해 항체 치료제의 개발시간과 개발 비용을 현격히 단축시킬 수 있을 것으로 기대되고 있지만, 아직 항체를 인코딩한 mRNA 제형에 대한 연구는 소수에 불과하다.

가장 큰 기술 한계는 항체의 분자량이 크기 때문이다. 또 고전 항체는 4개의 단백질이 엉켜 하나의 기능성 유닛을 만든다. 항체 한 분자는 크기가 큰 2개의 중쇄(heavy chain)와 크기가 작은 2개의 경쇄(light chain)로 이루어진 Y자 모양을 하고 있는 것이다.

mRNA 기술로 체내에서 항체를 합성하기 위해서는 중쇄와 경쇄 두 가지 단백질을 만들

수 있는 두 종류의 mRNA를 체내에 주입하거나, 아니면 매우 큰 한 종의 mRNA를 제형화해야 한다. 개발비와 생산비 차원에서 상업성이 낮을 수밖에 없다. 따라서 고전적 항체보다 크기가 10분의 1이면서 하나의 단백질만으로 충분한 기능을 하는 나노바디를 mRNA 제형으로 개발하려는 노력들이 시도되고 있다.

프로탁 제형 개발에 있어서 중요한 요소 기술 중 하나는 표적 단백질에 친화도가 높은 모듈을 개발하는 것이다. 표적 특이적인 나노바디에 결합한 프로탁 모듈은 표적단백을 원천적으로 제거해 세포 기능을 조절할 수 있는 차세대 기술로 기대된다.

샤페론은 나노바디 기반의 항체치료제를 mRNA 제형으로 개발하고 있다. 나노바디 기반의 mRNA 제형은 여러 측면에서 고전적인 항체치료제와 차별점을 갖는다. 우선 개발

기간을 단축시킬 수 있다. 합성의약품과 항체의약품의 후보물질 도출까지 걸리는 시간은 수년인 반면, 나노바디 기반의 mRNA 제형은 후보물질 도출까지 소요되는 시간이 수 개월 내외다. 코로나19 mRNA 백신 개발에서 학습된 결과다.

두 번째는 DNA 제형에서 우려돼 왔던 유전자 변형에 의한 부작용 가능성이 거의 없다는 것이다. mRNA가 DNA로 역전사되려면 'reverse transcriptase'와 같은 역전사 효소가 필요하다. 하지만 건강한 사람의 체내에는 역전사 효소가 존재하지 않는다. 따라서 돌연변이된 mRNA가 돌연변이된 단백을 체내에서 대량 생산할 가능성은 낮다.

세 번째는 의약품으로 가능한 충분한 약동학적 특성을 갖는다. 즉 적은 양의 투약으로도 좋은 약리 효과를 기대할 수 있다는 것이다. 일반적인 항체의약품과 동일한 약리 효과에 필요한 mRNA 투약 용량은 항체의약품의 10분의 1~100분의 1 수준인 것으로 예측된다. 이는 비용 절감으로 이어져 상업화에도 유리할 수 있는 강점이다.

네 번째로는 투약 횟수를 줄일 수 있다는 점을 들 수 있다. 나노바디 제형 자체의 기술 수요 부분이 짧은 반감기다. 나노바디의 반감기 연장을 위해 다양한 단백질 모듈과 나노바디 융합 제형이 개발돼 왔다.

마지막으로 나노바디 기반의 mRNA 제형은 기존 기술로 표적하기 어려웠던 다양한 신규 표적을 타깃할 수 있다.

즉 나노바디 mRNA 제형과 프로탁 융합기술은 고전적인 합성신약이나 항체 기술로는 표적하기 어려웠던 85% 이상의 신규 단백질

나노바디 mRNA 제형과 프로탁 융합기술은 고전적인 합성신약이나 항체 기술로는 표적하기 어려웠던 85% 이상의 신규 단백질(undruggable target)을 표적할 수 있을 것으로 기대된다.

(undruggable target)을 표적할 수 있을 것으로 기대된다. 기존 약물 내성 문제 또한 극복 가능하다. 지금까지 기술로는 조절할 수 없었던 새로운 표적에 대한 새로운 시장이 형성될 것으로 기대된다.

#### 나노바디 개발 기술로 기능성 단백질 대체

지난 100년간 의학의 발전에 기여한 합성신약과 단백질 기반의 생물학적 제제의 개발에는 평균 1조 원에 이르는 천문학적 개발 비용과 평균 15년의 개발 시간이 필요했다. 그러나 코로나19 mRNA 백신 개발에 혁신적으로 짧은 시간이 소요되고 mRNA 백신 보급을 위해 전 세계적으로 저온 유통망이 구축됨에 따라, mRNA 신약은 새로운 '의학 혁명'을 일으키고 있다.

초기 산업 혁명의 핵심가치 중 하나는 물질 자원의 공유 수단에 대한 기술 혁신이었고, 후기 산업 혁명의 핵심은 정보의 공유 수단에 대한 기술 혁신이었다. 4차 산업혁명의 핵심은 물질 자원과 정보 자원의 단일화, 즉 사물과 정보의 초결합 기술이다. 이에 기여한 것이 전 세계 인터넷망의 구축이다.

코로나19 대유행 이후로 mRNA 신약 개발 및 보급에 필요한 개발 인프라와 유통수단이 구축됐다. 이는 전 세계 인터넷 망에 견줄 수 있다. 구글 등 다양한 콘텐츠 개발사들이 정보의 인덱싱 기술을 바탕으로 인터넷 산업 생태계를 구성하고 있는 것과 마찬가지로, mRNA 치료제 산업 생태계의 핵심기술은 mRNA로 코딩이 가능한 기능성 단백질의 발굴이 될 것이다.

기능성 단백을 대체할 수 있는 나노바디

발 기술은 인터넷 정보의 인덱싱 기술에 버금가는 새로운 의학 산업 생태계의 핵심 기술이 될 것으로 기대된다. ①



성승용

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