

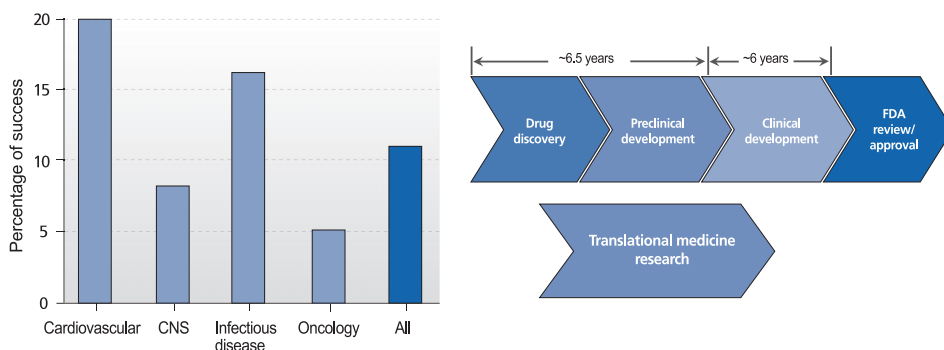
“환자분류를 위한 바이오마커 탐색 중개의학의 핵심

효과적 항암제 개발 위해 유전체학 데이터 생산 및 기본 인프라에 대한 투자 필요”

글_ 신현진 박사(다케다제약 연구원)

항암제 개발의 성공률은 다른 질병에 비해서 많이 낮은 편이다. 예를 들어 1990년대의 통계를 보면 (그림 1 왼쪽), 심혈관계 질환 치료제의 개발의 성공률은 약 20%이었으나, 항암제는 상대적으로 많이 낮은 5%에 머물러 있었다. 이러한 통계는 2000년도에 들어서도 크게 변하지 않았을 것이다. 효과적인 약이란 간단하게 말하자면, 효능(efficacy)은 높고, 독성(toxicity)은 낮은 약으로 요약할 수 있는데, 이 두개의 변수는 대개 서로 반대 방향으로 작용하게 된다. 즉 효능이 높은 약은 안전(safety) 부분이 취약할 가능성이 높다. 특히 항암제는 이 두 변수를 효과적으로 조절하는 것이 어려운데, 그 이유는 항암제 자체가 결국은 환자의 자신의 일부를, 즉 세포레벨의 정상적인 통제를 벗어난 암세포를, 공격하는 원리이기 때문에, 효능을 높이되 독성을 낮추는 일은 항암제 개발자에게는 항상 커다란 도전이 될 수 밖에 없다.

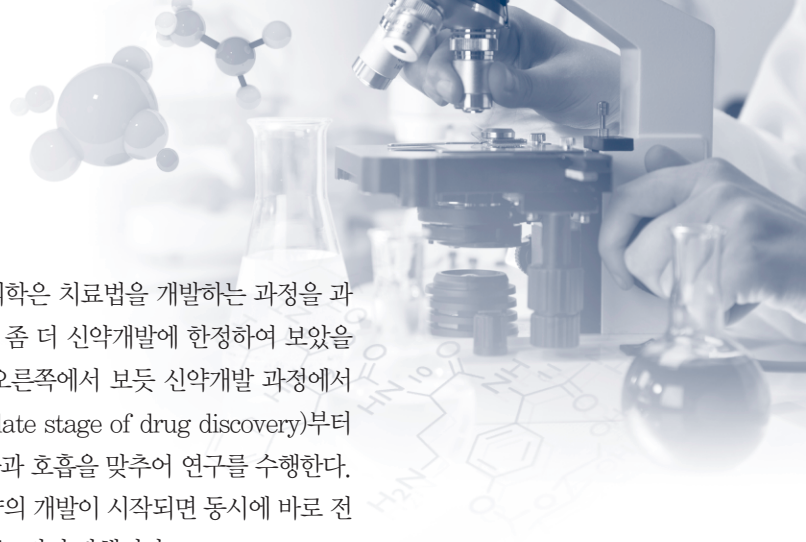
■ 그림 1. 왼쪽 : 1990년대의 신약 개발의 성공률 (first in man to registration).
오른쪽 : 중개의학이 다루는 신약개발의 단계.



※ 왼쪽 : 항암제 개발 (네번째 막대)은 다른 분야의 비해서 성공률이 매우 낮은 것을 볼 수 있다 (~5%). Kamb A et al. Nat Rev Drug Discov. 2007 Feb;6(2) The original information excerpted from Kola I, Landis J. Nat Rev Drug Discov. Nat Rev Drug Discov. 2004 Aug;3(8).

오른쪽 : 보통 중개의학은 drug discovery 후반기부터, 전임상, 1/2 상의 데이터를 다루게 된다.

중개의학 (translational medicine)은 이러한 도전을 새로운 각도로 접근하려는 노력의 일환이다. 일반적으로 중개의학은 기초과학에서 얻어진 여러가지 성과를 빠른 속도로 임상쪽으로 넘겨서



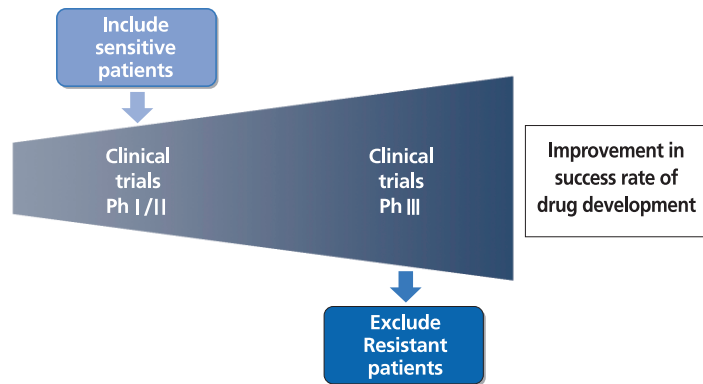
적용하려고 하는 학문의 분야를 일컫는다. 다시 말해서, 중개의학은 치료법을 개발하는 과정을 과학적 지식을 이용해서 최적화하는 것을 목표로 한다. 그렇다면 좀 더 신약개발에 한정하여 보았을 때 중개의학의 역할은 무엇일까? 대략적으로 보자면, 그림 1 오른쪽에서 보듯 신약개발 과정에서 중개의학에 종사하는 과학자들은 신약 발견의 후기 단계 (the late stage of drug discovery)부터 3상 임상실험 (clinical trial ph3)에 걸쳐서 각 단계의 개발자들과 호흡을 맞추어 연구를 수행한다. 다국적 제약회사들의 경우, 그들의 파이프라인내의 각각의 신약의 개발이 시작되면 동시에 바로 전담 중개의학 팀이 할당이 되어 개발의 모든 과정을 조율하게 되는 것이 관행이다.

현재까지의 항암제 개발을 위한 중개의학의 큰 줄기를 대략적으로 정리하자면, 개발하고 있는 항암제의 타깃 설정, 즉 타깃 암과 환자군을 찾아 내는 것, 으로 볼 수 있다. 이 큰 줄기를 좀더 세분해 보면, 1) oncogenic pathway를 효과적으로 타격할 수 있는 targeted therapy 개발, 2) 환자의 약에 대한 반응 (약의 효능과 독성)을 예측할 수 있는 바이오마커의 발견, 그리고 3) 치료에 대한 저항성을 감소시킬 수 있는 복합치료 (combination therapy) 개발로 요약할 수 있다. 이 세 가지 주제들은 각각 독립적인 주제이기도 하나 서로 긴밀하게 연결된다. 예를 들어 targeted therapy는 과잉 활성화된 암세포의 생존 pathway를 공격하게 되는데, 대부분 알려진 신호전달 물질의 변이를 억제하는 것을 목표로 하고 있다. 이 경우, 이 특정한 변이를 가지고 있는 암세포가 치료에 더욱 효과적으로 반응하게 되고, 목표 변이와 관계된 유전자나, 단백질들은 보통 치료 효과 예측 바이오마커로 선택될 가능성이 매우 높게 된다. 또한 치료에 대한 저항성은 암세포가 공격당한 pathway를 대신할 대체 pathway를 찾아내는 진화과정에서 언어지게 된다. 그러므로, 원래의 pathway와 발견된 바이오마커를 면밀히 분석하면, 대체 pathway를 좀 더 쉽게 발견할 수 있게 되고, 이 대체 pathway를 다시 공격할 약을 찾아 복합치료의 단서를 얻을 수 있다.

각각의 주제에 대해서 좀 더 들여다 보면, 먼저 targeted therapy는 정상세포를 암세포로 변환하게끔 한 주요 인자, 즉 driver mutation을 타깃으로 하는 약물을 개발하는 것을 근간으로 하고 있다. 즉 chemotherapy보다 좀더 스마트하게 암세포를 공격하자는 생각인데, 이 생각을 기반으로 현재까지 여러개의 항암제가 개발이 되었고, 또한 많은 신약들이 개발단계에 있다. 현재 널리 쓰이는 targeted therapy기반의 항암제를 보자면, EGFR을 타깃으로 하는 erlotinib/gefitinib은 보통 20%의 lung adenocarcinoma에 쓰일 수가 있고, cetuximab 역시 colon adenocarcinoma에서 EGFR을 타깃으로 한다. 그리고 vemurafenib은 BRAF V600E의 변이를 가지고 있는 약 50% 가량의 metastatic melanoma를 효과적으로 치료할 수 있다. Targeted therapy는 환자분류를 위한 바이오마커 탐색이나 복합치료의 관점에서 많은 시사점들이 있다.

먼저 위에서도 설명했듯이, targeted therapy 자체가 암세포가 많이 의존하고 있는 oncogenic pathway를 목표로 하고 있기 때문에 자연스럽게 환자분류를 위한 바이오마커 연구로 연결이 된다. 일반적으로, 타깃으로 하는 oncogenic pathway가 많이 활성화되어 있을 수로 항암제가 더 효과적으로 작용할 확률이 높아지게 되고, 이 pathway의 활성화 정도를 예측할 수 있는 바이오마커를 발견하면, 결과적으로 항암제가 더 잘 들을 수 있는 환자를 찾을 수 있게 된다. 이러한 환자분류를 위한 바이오마커는 임상실험의 단계에서 조금 다르게 쓰인다. 예를 들어, 초기 임상 (1, 2상)은 규모가 작기 때문에, 가능한 약에 반응을 보일 환자들을 참여시켜야 성공할 확률이 높아진다 (그림 2). 반대

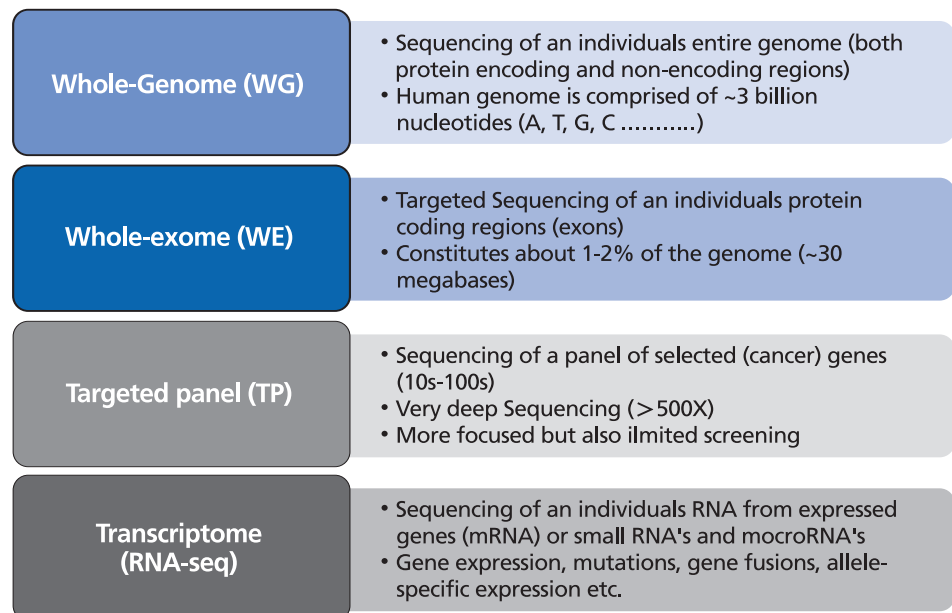
■ 그림 2. 성공적인 개발을 위한 환자분류



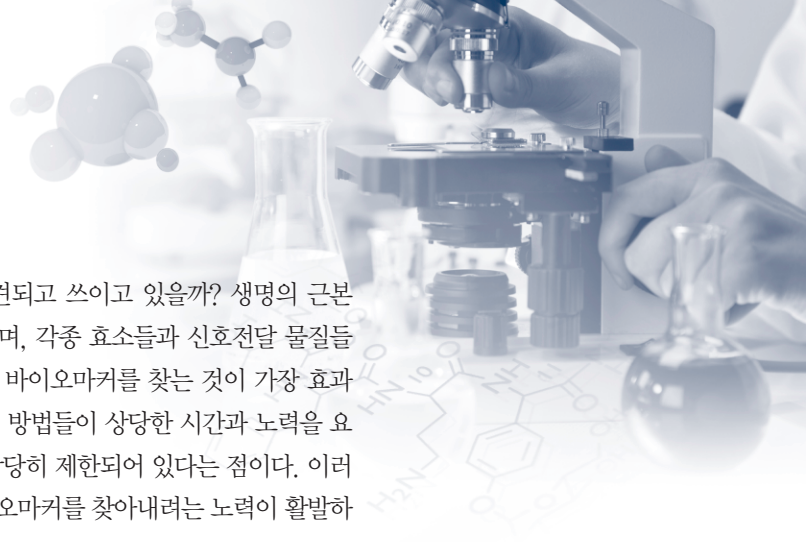
※ 그림설명 : 초기 임상에서는 (1, 2상) sensitive biomarker를 찾아내는 것이 유리하다. 임상실험의 규모가 작기 때문에, 약에 잘 반응을 할 환자군을 찾아내는 것이 임상실험의 성공률을 높여주게 된다. 그러나 후기 임상에서는 resistant biomarker, 즉 약에 잘 반응을 하지 않는 환자들을 제외하는 것도 아주 중요하게 된다. 임상실험의 규모가 커서 실패할 확률을 낮추어주는 것도 효과적이기 때문이다.

로 후기 임상에서는 규모가 많이 커지기 때문에, 환자들을 참여시킬 때 약이 듣지 않을 환자들을 구분해서 덜 참여시키도록 하는 것 또한 중요하게 된다 (그림 2). 예를 들어서 cetuximab으로 colon adenocarcinoma를 치료할때 변이가 있는 KRAS 인 경우에는 약이 거의 듣지 않는다는 사실은 널리 알려져 있다. 이러한 노력들은 사실상 전통적인 임상실험과는 다른 임상실험의 디자인을 요구하게 되는데, 미국의 M.D. Anderson Cancer Center의 경우 adaptive clinical trial design을 개발하여, 환자분류를 위한 바이오마커를 임상실험에서 어떻게 효과적으로 이용할 지 연구하고 있다.

■ 그림 3. 차세대 시퀀싱 (next-generation sequencing) 방법들



※ 그림설명 : 위의 분류는 보통 시퀀싱 타겟을 이용한 분류이다. 다국적 제약회사에 많이 쓰는 것들은, whole-exome sequencing, targeted panel sequencing, 그리고 RNA-Seq이다.



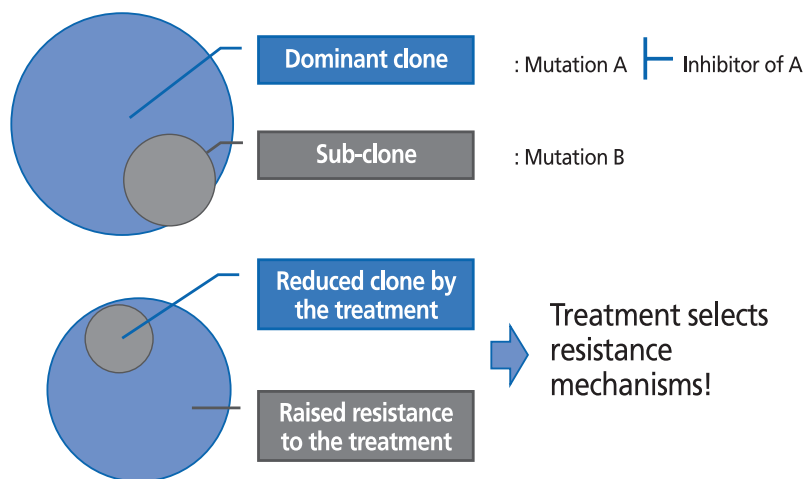
그렇다면 항암제 개발에서 어떤 종류의 바이오마커들이 발견되고 쓰이고 있을까? 생명의 근본 단위는 사실상 단백질이다. 이 단백질들은 우리의 몸을 구성하며, 각종 효소들과 신호전달 물질들을 이루고 있다. 그렇기 때문에 궁극적으로는 단백질 영역에서 바이오마커를 찾는 것이 가장 효과적이고 정확할 것이다. 문제는 단백질을 들여다 보는 여러 실험 방법들이 상당한 시간과 노력을 요구하는 느린 방법이고, 실제 환자의 상태를 들여다 보는 것이 상당히 제한되어 있다는 점이다. 이러한 이유로 요즘에는 DNA에 일어난 변이의 분포를 가지고 바이오마커를 찾아내려는 노력이 활발하게 이루어지고 있다.

상기의 연구를 수행하기 위해서는 유전체학 기반의 기법이 필수이다. 일단 암은 체세포 변이의 축적으로 인한 질병이고, 또한 암세포의 불안정한 유전체는 계속해서 변이를 발생하게 되며, 이는 암세포의 진화로 이어지게 된다. 그러므로, 환자의 유전체의 변화를 들여다 보면, 질병의 정도와 성질, 그리고 약에 대한 반응을 예측할 수 있는 토대를 마련할 수 있다. 체세포 변이 외에 부모로부터 물려받은 다형성(polymorphism) 연구도 매우 중요한데, 이 다형성이 환자 개인의 약의 ADME, 즉 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 그리고 배설(excretion)에 많은 영향을 미치기 때문이다. 이러한 변이나 다형성을 발견할 수 있는 유전체학 기반의 방법들은 매우 많으나, 그 중 앞으로 적어도 향후 몇년간 널리 받아들여지고 쓰여질 방법은 차세대 시퀀싱(next-generation sequencing)으로써, 이 방법은 환자의 유전체나 mRNA에 일어난 여러 형태의 변이들을 좀 더 정확하게, 그리고 폭 넓게 들여다 볼 수 있게 해준다(그림 3). 그림 3은 현재 널리 이용되고 있는 차세대 시퀀싱의 종류를 보여주는데, 이 중 다국적 제약회사에서 많이 주목하고 이용하는 것은 whole-exome sequencing, targeted panel sequencing (이상 DNA sequencing), 그리고 RNA-Seq이다. 다만 RNA-Seq은 현재 archived tissue 샘플에서 (즉 포르말린으로 처리된 샘플) 손상되지 않은 RNA를 추출하는 것이 상당히 힘들기 때문에, 아직은 DNA 시퀀싱에 비해 널리 사용되어지지 못했다. 그리고 차세대 시퀀싱은 좀더 전통적인 시퀀싱에 비해 정보의 범위와 정확도가 향상된 만큼, 데이터의 용량과 복잡도 또한 기하급수적으로 늘어나게 되어, 이러한 데이터를 처리할 수 있는 정교하고도 정확한 생물정보학(bioinformatics) 및 통계학의 분석틀을 갖추는 것이 매우 중요하다.

다음으로 복합치료의 필요성이다. 위에서 언급했듯이 암은 체세포변이의 축적으로 계속해서 진화하게 된다. 그리고 근래의 암 생물학의 발견을 보면 이러한 진화는 시간축 뿐만 아니라 공간축에도 관찰되어 지는데, 즉 같은 병변내에서도 서로 다른 변이를 가지는 여러개의 작은 그룹으로 구성되어 있는 것이 발견되었다. 이를 cancer or tumor heterogeneity라고 부른다. 이 비균일성이 치료에 있어서, 특히 targeted therapy에 있어서 심각한 저항을 일으키게 된다.

간단하게 그림으로 설명하자면(그림 4), 파란색 원과 회색 원은 각각 다른 driver mutation (mutation A와 B)들을 가지고 있는 암세포의 집단들을 의미한다. 파란색 원(dominant clone)은 mutation A가 주축이 되어서 암으로 발전하였고, 회색 원(sub-clone)은 mutation B가 driver mutation이다. 이 두 개의 원들의 크기는 각각의 집단의 크기를 나타낸다. 치료전에는 파란색 원이 이 암에서는 압도적이므로, 분자레벨로 분석해 보면, 분명 mutation A가 뚜렷하게 나타날 것이고 mutation B는 아주 약한 신호이든지, 심지어 잡음으로 분류될 가능성이 매우 높을 것이다.

■ 그림 4. Clonal mutation 만을 타겟으로 하고 치료했을때 예상되어지는 치료의 결과



※ 그림설명 : 붉은색 원과 녹색 원은 각각 다른 driver mutation (mutation A와 B)들을 가지고 있는 암세포의 집단을 의미한다. 치료전의 상태가 위의 원 (큰 붉은색 원과 작은 녹색 원)인데, 붉은색 원의 driver mutation인 mutation A를 타겟으로 한 치료를 하게 되면 붉은색 원 그룹은 위축되거나 오히려 sub-clonal population인 녹색 원 그룹을 키우는 결과를 받게 된다 (아래의 큰 녹색 원과 작은 붉은색 원).

이러한 검사 결과를 가지고 mutation A를 타겟으로 하는 치료를 하게 된다면 mutation A를 가진 암세포 집단은 위축되거나 오히려 mutation B를 가진 sub-clonal 집단이 퍼지게 될 것이다 (그림 4의 아래). 결국 치료타겟인 암세포 집단이 하나 이상의 driver mutation들을 가지고 있다면, 오히려 치료에 의해서 저항성이 키워지는 역설이 만들어 지게 된다. 이 문제를 해결하기 위하여 제시된 방법중의 하나가, 바로 하나 이상의 약을 동시에 사용하는 복합치료이다. 즉 그림 4의 경우에는 mutation A와 mutation B를 막는 약들을 같이 써서, 두개의 암세포 집단들을 동시에 위축시키는 복합치료를 생각할 수 있다.

지금까지 항암제 개발을 위한 중개의학의 관심분야를 세개의 분야로 압축해서 살펴보았다. 이러한 주제들은 고정되어 있는 것이 아니고, 새로운 과학발견에 의해서 바뀌고 진화해 나갈 것이다. 예를 들어 targeted therapy의 경우 복합치료의 예에서 설명했듯이 암의 mutational landscape를 포괄적으로 파악하지 못할 경우, 오히려 치료로 인해 병을 악화 시킬 가능성이 높다. 이러한 이유로 좀더 정확하고 포괄적인 바이오마커 탐색 방법을 개발하거나, oncogenic pathway, 즉 driver mutation을 타겟으로 하기보다는 여러 oncogenic pathway들이 의존하는 공통의 기반, 예를 들어 세포내의 에너지 재생산에 관여하는 proteasome, 을 공격하는 치료법도 많은 관심을 받고 연구되어지고 있다.

마지막으로 항암제 개발을 위한 중개의학은 많은 부분이 유전체학의 발전에 의존한다. 특히 환자 분류를 위한 바이오마커 탐색은 중개의학의 핵심이라고 볼 수 있는데, 이 부분은 고도화된 유전체학을 이용해야 할 때가 많다. 그러므로, 우리나라에서도 효과적인 항암제 개발을 위해서는, 유전체학 데이터를 생산해내고 정확하게 분석할 수 있는 기본 인프라에 대한 꾸준한 투자가, 거대한 규모는 아닐지라도, 반드시 필요하다고 여겨진다. □

해외제약전문가 초빙 및 활용 사업

☑ 해외제약전문가 초빙 및 활용사업 개요

- **목적** : 국내 제약기업의 신약개발 역량강화와 효율적인 글로벌시장 진출 및 해외투자 확대를 위하여 해외 제약전문가를 통하여 교육 및 컨설팅 서비스를 제공

* 해외제약전문가(Global Pharmaceutical Experts) : 국내 제약기업을 대상으로 R&D 기획부터 기술마케팅까지의 글로벌 신약개발 컨설팅을 위하여 진흥원에 상주하는 상임컨설턴트

- **대상** : 국내 제약기업 및 제약 관계자 등

- **내용** : 해외제약전문가에 의한 현장 컨설팅(무료)

- **신청방법** → 제약산업정보포털 홈페이지(<http://www.epharmakorea.or.kr>) → 컨설팅 서비스에 접속 후 로그인
*처음 접속하는 경우 반드시 회원가입을 해야 함

→ 컨설턴트검색에서 컨설턴트를 선택 후, 오른쪽 편에 컨설팅 신청 클릭

→ 컨설팅신청 전산서식에 신청내용 입력

* 해외제약전문가 신청양식(표지,내용)은 다운로드 받아 전산입력 하단에 각 파일 첨부

- **문의** : 사업담당자 이현주 연구원 (hjlee1@khidi.or.kr / ☎043-710-0042)

코디네이터 김수진 연구원 (uumintuu740@khidi.or.kr / ☎043-710-0033)

김아람 연구원 (aram.kim0520@khidi.or.kr / ☎043-710-0032)

☑ 해외제약전문가 컨설팅 서비스 절차

