

# 유전자 치료(gene therapy) 방법 및 연구 동향

이 혜 미

충남대학교 의과대학

E-mail: hyemi0728@cnu.ac.kr

## 요약문

유전자 치료는 결핍 혹은 결함이 있는 유전자를 분자수준에서 교정하여 질병을 치료하는 것을 말한다. 유전자 치료제로서 2012년 글리베라(Glybera)와 2015년 임리직(Imlygic)이 허가됨에 따라 새로운 유전자 치료방법에 대한 관심이 고조되고 있다. 현재까지 유전자 치료제는 바이러스 벡터 이용한 기술이 주를 이루고 있으며 최근에는 아데노 부속 바이러스(Adeno-Associated Virus, AAV), 종양 살상 바이러스(Oncolytic Virus) 및 헤르페스 심플렉스 바이러스(Herpes Simplex Virus) 벡터를 이용한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 또한 바이러스성 벡터의 문제점을 해결하고자 비바이러스성 벡터의 장점인 안정성, 면역원성, 반복 투여 가능성 등을 비교한 유전자 치료제 연구 개발이 수행 중이다. 약물 치료가 불가능한 유전질환의 경우 유전자 치료법이 마지막 희망이 될 것이다. 하지만 일부 유전자 치료제를 이용한 성공적인 임상시험 결과가 확인됨에도 불구하고 유전자 운반체의 안정성 및 치료 유전자의 기능 이해 등 심도 깊은 연구가 필요하다. 본고에서는 유전자 치료 전달 기술, 최신 질환별 유전자 치료 연구 및 개발 현황을 제공하고자 한다.

**Key Words:** 유전자 치료, 바이러스 벡터, 비바이러스성 벡터, 유전자 치료제 임상연구, 유전자 치료제

## 목 차

1. 서론
2. 본론
  - 2.1 체세포 유전자 치료를 위한 투여 경로의 종류
  - 2.2 유전자 치료 운반체의 종류
    - 2.2.1 바이러스 운반체
    - 2.2.2 비바이러스 운반체
  - 2.3 질환별 유전자 치료 임상연구 현황

- 2.3.1 암
- 2.3.2 심혈관계 질환
- 2.3.3 유전질환
- 2.3.4 뇌신경계 질환
- 2.3.5 감염질환
- 2.4 국내·외 유전자 치료제 개발 현황
  - 2.4.1 국외 유전자 치료제 개발
  - 2.4.2 국내 유전자 치료제 개발
- 3. 결론
- 4. 참고문헌

## 1. 서론

유전자 치료는 유전자 조작을 기반으로 치료 타깃 유전자를 병소에 이입하는 치료 기법을 말한다. 이 치료방법은 결함 유전자를 교정 혹은 새로운 기능을 제공하거나 단일 유전자 질환 및 암 등의 치료 및 예방에 활용가능성이 높다. 치료 대상에 따라 체세포 유전자 치료(Somatic gene therapy)와 생식세포 유전자 치료(Germline gene therapy)로 분류된다. 체세포 유전자 치료는 치료하고자 하는 유전자를 체세포에 삽입하는 방법으로써 삽입한 대상자의 유전자만 치료가 가능하며 다음 세대로의 전달이 되지 않는다. 하지만 생식세포 유전자 치료는 치료 유전자 또는 유전자의 변형이 이루어짐에 따라 다음 세대로 전달될 위험성이 존재하므로 이 치료 방법은 승인되지 않고 있다. 이와 같이 유전자 치료는 분자적 수준의 치료 방법으로 현존하는 난치성 질환의 차세대 치료 기술로써 큰 기대와 함께 다양한 질환을 대상으로 연구 개발이 수행되고 있다.

2000년 6월에 완성된 Human genome project 결과에 의하면 3만~3만 5천여 개의 유전자가 확인되었다[1]. 이는 질병에 대한 치료가 DNA외 small RNA, proteomic 등의 요소를 고려하여 다각도적인 유전자 치료 분야 연구가 필요할 것으로 예상되는 결과이다.

또한 유전자 치료에 대한 연구 끝에 2012년 '글리베라(유럽)'와 2015년 '임리직(미국)'에서 치료제로 허가를 받았다. 이는 유전자 치료 임상시험이 시작된 1989년 이래로 유전자 치료에 대한 끊임없는 안정성 문제가 조금이나마 해결되는 업적이었다. 본 동향리포트에서는 생명현상의 핵심 역할을 담당하고 있는 질환별 유전자 치료에 대한 연구 동향 및 치료제 개발 현황을 제공하고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1 체세포 유전자 치료를 위한 투여 경로의 종류

유전자 치료 방법은 투여 경로에 따라 체외(ex vivo)와 체내(in vivo) 유전자 치료법으로 나눌

수 있다[2]. 체외 유전자 치료 방법은 환자의 세포를 채취한 후 치료 타겟 유전자를 세포 내 도입 후 증식하여 유전자 도입 세포(gene-modified cell)를 다시 환자의 체내에 투입하는 방법이다. 대표적인 유전자 도입 세포의 종류는 T 세포, 줄기세포, 연골세포, 수지상세포, 종양 세포 등이 있다. 이 치료 방법은 치료 타겟 표적 세포를 선별할 수 있다는 이점이 있다. 이는 체내 유전자 치료 방법의 단점인 오프-타겟 효과(타겟 외의 조직 및 장기에서 치료 유전자가 발현되는 현상; Off-Target Effect) 및 바이러스 전달체로 인해 유발될 수 있는 면역반응을 최대한 줄일 수 있다. 또한 체외에서 타겟 유전자 전달한 후 환자에게 주입 전 형질 전환된 세포의 기능 평가(세포의 선별, 증식 및 품질 등) 수행이 가능함으로 최상의 안정성 및 세포의 효능을 확보할 수 있다. 체외 유전자 치료 방법의 대표적인 운반체는 레트로바이러스(Retrovirus) 벡터 혹은 렌티바이러스(Lentivirus) 벡터로 알려져 있다.

체내 유전자 치료 방법은 환자의 치료에 필요한 타겟 유전자가 포함되어 있는 운반체를 직접 주입하는 방식이다. 이 치료 방법은 체외 유전자 치료 방법과 같이 환자의 세포를 채취 후 치료 타겟 치료 유전자를 투입하지 않아도 되므로 특이성이 낮으며 경제적 비용이 절약되는 이점이 있다. 하지만 오프 타겟 효과의 발생 가능성이 높으며 유전자 운반체가 타겟 세포에 도달하기 전 면역반응이 일어남으로써 치료 효과가 저해될 수 있는 단점이 있다. 체내 유전자 치료 방법의 대표적인 운반체는 아데노바이러스(Adenovirus) 벡터 혹은 아데노부속바이러스(Adeno-Associated Virus, AAV) 벡터로 알려져 있다.

위와 같은 체외 혹은 체내 유전자 치료 후 치료 타겟 유전자가 세포 내로 전달된 후 핵 내로 이동 및 전사하여 mRNA가 다시 세포질로 이동하여 단백질을 발현하는 과정이 원활하게 일어나야 최종적으로 치료가 성공적으로 이루어졌다고 할 수 있다.

## 2.2 유전자 치료 운반체의 종류

질병 치료를 위해 유전자를 생체 내로 전달하는 물질인 운반체(벡터)를 정확한 위치로 운반하고자 바이러스를 대표적으로 다양한 형태의 운반체들이 이용되고 있다[3-4]. 대표적으로 운반체의 바이러스 이용 여부에 따라 바이러스성 벡터 혹은 비바이러스성 벡터로 나눌 수 있다. 다양한 질환에서 유전자 치료 연구에서 절반이상이 바이러스성 벡터(77%)를 사용하고 있으며 비바이러스성 벡터(23%; 대표적 플라스미드(Plasmid) DNA 및 리포솜(Liposome))의 순으로 연구가 이루어지고 있다.

바이러스성 벡터는 바이러스 고유의 증식 기전을 이용한 유전자 운반체로 아데노바이러스(Adenovirus), 레트로바이러스(Retrovirus), 아데노부속바이러스(Adeno-Associated Virus, AAV) 등이 대표적이다. 바이러스성 벡터는 유전자전달 효율 높으나 병원성이 있는 바이러스이므로 안전성의 문제 및 벡터 내 삽입 가능한 유전자 크기에 제한적이다.

비바이러스성 벡터는 플라스미드(Plasmid)와 리포솜(Liposome) 등이 대표적이다. 비바이러스성 벡터는 인체 세포 내 바이러스 유전물질의 유입이 되지 않으며 생산의 용이성, 벡터 내 삽입 유전자의 크기 무제한성 및 숙주에 대한 면역반응이 낮음에 따른 낮은 부작용 등이 장점으로 알려져 있다. 하지만 바이러스 벡터에 비해 세포 내 도입 효율이 낮은 단점이 있다.

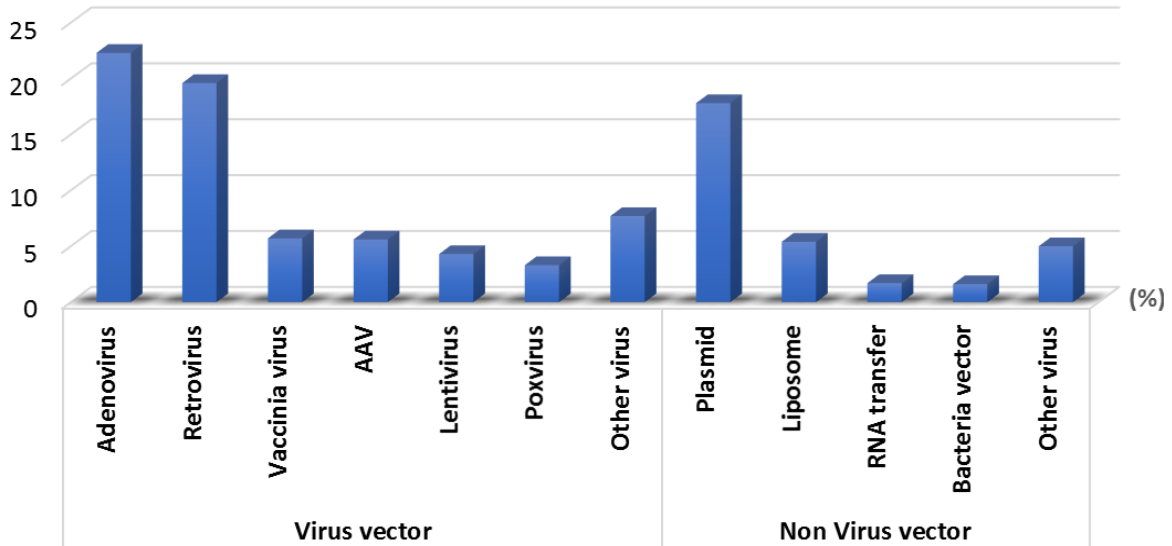


그림 1. 임상에서 사용되고 있는 유전자 운반체 현황(Gene Therapy Clinical Trials Worldwide 데이터베이스 <http://www.abedia.com/wiley/>)

### 2.2.1 바이러스 운반체

바이러스는 자신이 가지고 있는 유전자를 다른 숙주로 운반하여 복제 및 증식이 가능한 특성을 가지고 있다. 이러한 바이러스 특성을 이용하여 병원성을 제거하고 유전자 치료에 운반체로서 이용하는 것이다.

#### (1) 아데노바이러스 벡터

아데노바이러스는 주로 사람의 호흡기, 소화기 및 안 질환을 유발하는 바이러스로 알려져 있다. 유전자 치료에 사용되는 아데노바이러스 벡터는 Ad2와 Ad5가 대표적이다. 아데노바이러스 벡터는 분열 혹은 미분열 세포에 감염이 가능하며 감염 세포의 핵 내 에피솜 인자(Episomal element)로 존재하는 특성이 있다. 아데노바이러스 벡터의 사용에서 가장 큰 문제점은 면역 반응 유발이었으나 최근 암 관련 연구에 의하면 치료 타겟 암 조직에 아데노바이러스 투여에 따라 암세포가 효과적으로 사멸될 수 있음을 확인하였다. 또한 질병 치료 전 감기 등 아데노바이러스 감염 인자 노출로 인한 해당 항체의 존재로 인해 낮은 치료 효과를 해결하고자 E2B와 같은 아데노바이러스 면역반응 관여 유전자를 제거하여 효과적인 치료를 위한 벡터 개발을 수행하고 있다.

#### (2) 레트로바이러스 벡터

레트로바이러스는 최초 유전자 치료 바이러스 벡터로 사용되었다. 특히 레트로바이러스

백터는 치료 타깃 유전자를 숙주의 지놈에 삽입 후 치료 타깃 유전자가 자손 세포로 지속 전달이 가능하다. 레트로바이러스 백터는 분열 세포에 감염되어 숙주 세포의 지놈에 삽입된다. 하지만 분열 세포에만 감염되는 단점을 보완하고자 레트로바이러스의 일종인 렌티바이러스(Lentivirus) 백터를 대상으로 연구 중이다. 렌티바이러스는 레트로바이러스 백터와 달리 분열 혹은 미분열 세포에도 감염이 되는 특성을 가지고 있다. 연구 초기 레트로바이러스는 유전 질환 치료에 대표적 백터로 인식되었으나 숙주 세포에 무작위적으로 삽입됨에 따라 종양 억제 유전자를 저해하거나 종양 유전자를 활성화함으로써 형질 전환 세포가 암세포로 변이가 가능할 수 있다는 위험성을 확인한 바 있다.

표 1. 바이러스 운반체의 종류 및 특성

백터 종류	대상 질환	장점	단점
Adenovirus	암(전립선암, 폐암, 뇌종양 등), 협심증, 관상동맥질환	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 우수한 유전자 전달효율</li> <li>• 분열 및 미분열 세포에 이용가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 강한 면역반응 유도 가능성</li> <li>• 제한적인 삽입 유전자 크기</li> <li>• 단기 발현 유지</li> </ul>
Retrovirus	암(피부암, 난소암, 림프종 등), ADA 결핍증, 관절염, HIV 감염	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 장기간 발현</li> <li>• 우수한 체외 유전자 전달 효율</li> <li>• 임상 연구 사례 다수</li> <li>• 낮은 항원성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 저조한 체내 유전자 전달 효율</li> <li>• 제한적인 삽입유전자 크기</li> <li>• 활용가능 세포의 제약 (증식세포에서만 활용 가능)</li> <li>• 삽입 유전자 돌연변이 가능성</li> </ul>
Lentivirus	백혈병	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 조혈모세포에 유전자 전달 가능</li> <li>• 분열 및 미분열 세포에 이용가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 야생형 HIV 발생 가능</li> <li>• 제한적인 삽입유전자 크기</li> </ul>
AAV	심부전, 레버씨선천성흑암 시, LPL 결핍증, 파킨슨병	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 우수한 체내 유전자 전달 효율</li> <li>• 낮은 항원성</li> <li>• 높은 면역성</li> <li>• 다양한 세포로 유전자 전달 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 삽입 유전자 돌연변이 가능성</li> <li>• 제한적인 삽입유전자 크기</li> </ul>
Herpes virus	암(피부암, 두경부암)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 신경 친화성</li> <li>• 크기가 큰 유전자 삽입 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 유전자 조작 어려움</li> </ul>

**(3) 아데노 부속 바이러스 백터**

아데노 부속 바이러스는 아데노바이러스, 벡시니아바이러스(Vaccinia virus) 및 헤르페스 바이러스(Herpes virus)의 도움으로 복제가 가능한 바이러스로 파보 바이러스과(Parvoviridae)에 속한다. 아데노 바이러스는 렌티바이러스와 같이 분열 혹은 미분열 세포에 모두 감염이 가능하나 타 바이러스와 달리 지놈의 크기가 작아 치료 타깃 유전자를 삽입하는데 어려움이 있다. 하지만 아데노

부속 바이러스 벡터는 서브타입에 따라 감염될 수 있는 조직이 다르므로 신경계, 간, 근육 등을 대상으로 임상 시험을 수행 중에 있다.

#### (4) 기타 바이러스 벡터

최근 상기 바이러스 이외에도 종양 살상 바이러스(Oncolytic Virus Vector) 벡터 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터(Herpes Simplex Virus vector) 등을 이용한 연구가 활발하다[5]. 종양 살상 바이러스는 기존의 천연두 예방 백신으로 이용한 벡시니아 바이러스 벡터를 대상으로 개발하고 있다. 또한 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터는 중추신경계에 선택적으로 감염될 수 있는 특성을 활용하여 신경성 질환(파킨슨병과 알츠하이머 질환)을 대상으로 치료 연구를 수행하고 있다.

### 2.2.2 비바이러스 운반체

바이러스 운반체는 자가 복제 및 면역반응 유발을 하지 않고 바이러스 운반체에 비해 제조가 용이하다는 장점이 있다. 또한 바이러스 전달체에 비해 그 구조가 단순함으로 안전하다는 평가를 받고 있다. 하지만 일시적 유전자 발현 및 낮은 전달 효율성은 임상적 도입을 위해 해결해야 할 문제이다.

#### (1) 플라스미드

바이러스 유전자 치료 방법으로 가장 많이 활용되고 있는 방법으로서 플라스미드 혹은 네이키드 DNA (Naked DNA)를 바로 투여하는 것이다. 이 치료방법은 전달체의 도움없이 투여한 조직에 치료 타겟 유전자를 발현이 가능함으로써 임상학적 사용이 이루어지고 있다. 치료에만 필요한 유전자들만 투여함으로써 안정성이 높은 방법이나 바이러스 벡터를 이용한 치료방법에 비해 유전자 발현이 낮으며 투여 가능 부위가 제한적임으로 적용에 어려움이 있다. 유전자 효율을 증대시키고자 다양한 방법을 개발 중이며 대표적으로 전기 천공법(Electroporation), 초음파 천공법(Sonoporation) 및 금 입자 혹은 나노입자 코팅 DNA를 쏘는 건(Gene gun)을 이용하여 전달하는 방법들이 있다. 이와 같은 방법으로 전달 효율은 개선하였으나 세포 내 독성 유발 가능성이 높은 금 입자 혹은 나노입자를 이용한 DNA 유입 방법 및 체외 치료 투여방법 한계 극복이 필요하다.

#### (2) 리포솜

리포솜을 이용한 리포펙션(Lipofection)은 음전하를 띠는 세포 표면에 양전하를 띠는 리포솜과 DNA 복합체가 세포 표면에 결합하여 표적 세포로 들어가는 방법이다[6,7]. 이 방법은 바이러스 운반체의 전달 효율이 높고 플라스미드 DNA의 안정성이 확인되었다.

표 2. 비바이러스 운반체의 종류 및 특성

벡터 종류	장점	단점
Naked DNA / Plasmid	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 공정, 보관 등이 간단하고 경제적 비용 저렴</li> <li>♦ 낮은 항원성</li> <li>♦ 우수한 안전성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 단기간 발현</li> <li>♦ 유전자 전달 효율 저조</li> </ul>
Polycationic lipid 및 Polymer	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 공정, 보관 등이 간단</li> <li>♦ 우수한 체외 유전자 전달효율</li> <li>♦ 낮은 항원성</li> <li>♦ 우수한 안전성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 체내 유전자 전달 효율 저조</li> <li>♦ 단기간 발현</li> <li>♦ 임상 연구 사례 미흡</li> </ul>
Electroporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 우수한 유전자 전달 효율</li> <li>♦ 단백질 도입 활용 가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 전기적 충격 위험성</li> <li>♦ 도입부위 세포 및 조직 손상 가능성</li> </ul>
Gene gun	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 체외 유전자 전달로의 개발 용이</li> <li>♦ 우수한 안전성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 유전자 전달 효율 저조</li> <li>♦ 제한적 사용</li> </ul>

**2.3 질환별 유전자 치료 임상 연구 현황**

질환에 대한 유전자 치료 연구가 시작된 이래로 1995년부터 2015년까지 총 293편의 연구 결과가 보고되었다. 질환별 유전자 치료 연구는 암, 심혈관계질환, 유전질환, 뇌신경계질환, 감염질환, 관절계질환의 순서로 나타났다(그림2). 또한 연구에 사용된 유전자 치료제에 의한 작용기전은 면역반응(33%), 단백질 발현 분비(26%), 세포사멸(14%), 선천성 유전질환의 기능 복원(11%)을 비롯한 염증 혹은 면역반응 조절 기전과 연관이 있는 연구결과 등이 확인되었다[8].

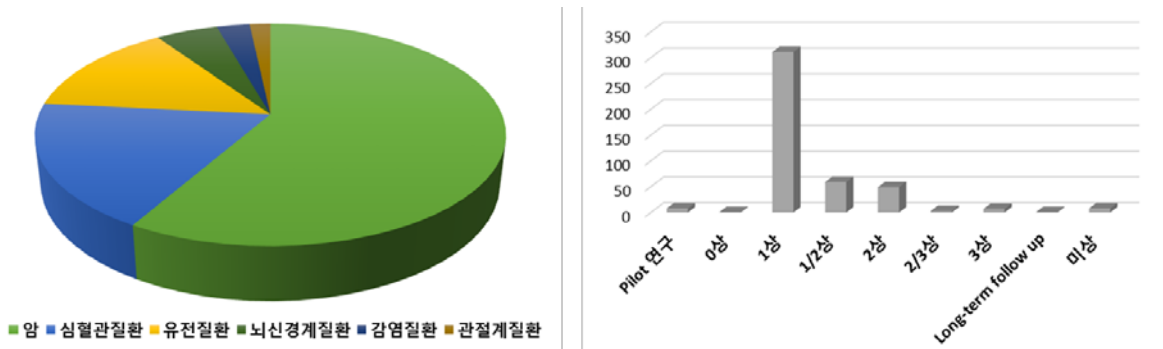


그림 2. 주요 질환별 유전자 치료제 임상 연구 현황(1995~2015년)  
 (좌)질환별 임상 연구 논문, (우)유전자치료제 임상연구 논문의 임상단계별 현황

**2.3.1 암**

유전자 치료분야에서 가장 활발한 연구가 이루어지고 있다. 암의 유전자 치료의 주요 운반체는 아데노바이러스 벡터가 가장 많이 사용되고 있으며 종양 조직에 직접 주입하는 방식을 주로 이용한다. 항암 유전자 치료제의 작용기전은 cell suicide/cell death, growth inhibition/tumor suppression 및 oncolysis 등에 관여함을 확인하였다[9-24]. 항암 유전자 치료제를 이용한 대표적인 질환으로는 난소암, 전립선암, 폐암, 유방암, 뇌종양 등이 있다.

표 3. 암의 유전자 치료제 연구

질환	운반체	투여 조직	치료제 및 임상단계
난소암[9-11]	Adenovirus, Retrovirus, Liposome, Cells (Retrovirus)	복강, 혈관	rAd-p53
			1, 1/2상
전립선암[12,13]	Adenovirus, Retrovirus, Vaccina, Liposome, Cells (Retrovirus)	종양조직, 피하, 근육	Ad.HSV-TK/GCV (vGCV)
			1, 1/2, 2상
폐암[14-17]	Adenovirus, Liposome, Cells (Adenovirus, EP)	종양조직, 혈관, 피하, 흉강/흉박/늑막	rAd-p53
			1, 2상
유방암[18-20]	Adenovirus, Retrovirus, Vaccina, Plasmid DNA, Cells (Liposome)	종양조직, 근육, 피하, 복강	DCC-E1A, MetXia-P450, VV/MUC-1/IL-2 (TG1031)
			1, 2상
뇌종양[21-24]	Adenovirus, HSV, Liposome, Cells (Retrovirus)	종양조직, 혈관	HSV-TK VPC/GCV
			1/2, 3상

**2.3.2 심혈관계 질환**

심혈관계 질환의 유전자 치료제 연구는 주로 관상동맥질환(Coronary Arterial Disease)과 초동맥질환(Peripheral Arterial Disease) 및 심부전을 대상으로 이루어지고 있다. 유전자 치료의 주요 운반체는 비바이러스성 벡터가 절반 이상을 차지하며 주로 아데노바이러스 벡터가 이용되고 있다. 유전자 치료제의 투여 방법은 벡터 종류에 무관하게 심장 근육 및 혈관 등에 주입한다. 프랑스의 Sanofi-Aventis사에서 개발한 XRP0038은 FGF-1 유전자 발현 플라스미드를 기반으로 개발하였으며 현재 말초동맥질환자를 대상으로 임상3상을 진행 중이다. 또한 일본의 AngesMG사의 CollatogeneTM는 HGF cDNA 유전자발현 플라스미드를 기반으로 개발하였으며 현재 일본에서 시판허가 검토를 진행 중이다.



표 4. 심혈관계 질환의 유전자 치료제 연구

질환	운반체	투여 조직	치료제 및 임상단계
하지허혈[25-28]	Adenovirus, Naked DNA	근육, 혈관	pHGF (VM202)
			1, 1/2, 3상
협심증[29-32]	Adenovirus, Naked DNA	근육, 혈관	Ad5FGF-4
			1/2, 2b/3상
심부전[33-35]	Adenovirus, AAV, Naked DNA	혈관, 심내막	AAV1/SERCA2a
			1/2, 2상

**2.3.3 유전질환**

유전질환 유전자 치료의 주요 운반체는 바이러스 벡터 중 아데노 부속 바이러스를 주로 사용하고 있다. 치료 대상 질환으로는 레버씨선천성흑암시(Leber Congenital Amaurosis), 낭포성섬유증, LPL 결핍증 등이 대표적이다. 유전자 치료 운반체의 도입방법은 주로 혈관 주입이 많았고 레버씨선천성흑암시와 같은 안질환은 안 조직에 직접 주입하는 방식을 이용한다. 유전질환의 결핍된 유전자를 도입함으로써 유전자의 기능 복원과 관련된 작용기전을 나타낸다.

표 5. 유전질환의 유전자 치료제 연구

질환	운반체	투여 조직	치료제 및 임상단계
레버씨선천성흑암시[36-37]	AAV	망막내/유리체/황반내	AAV2-hRPE65v2
			1상
낭포성섬유증[38-43]	AAV, Liposome	기도/비강/상악동	tgAAVCF / pGM169 / GL67A
			1, 2, 2b상
지단백지질분해효소결핍 (LPLD)[44-48]	AAV	근육	AAV1-LPL(S447X) / Glybera
			1/2, 2상
ADA 결핍장애[49,50]	Retrovirus	혈관, 피하	Autologous CD34+ cells, ADA cDNA
			1, 1/2상

**2.3.4 뇌신경계 질환**

뇌신경계 질환은 바이러스 벡터를 이용한 치료 방법을 이용하고 있으며 glutamic acid decarboxylase (GAD) 혹은 aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) 유전자를 아데노 부속 바이러스에 삽입하여 치료 효능을 분석하고 있다. 유전자 치료제는 세부 질환에 따라 그 주입 방식이 다르며 뇌질환(파킨슨병 및 알츠하이머)은 뇌 조직에 직접 투여하며 암으로 인한 국소통증 해당 부위의 진피에 주입하는 방법을 이용한다. 뇌신경계 질환 유전자 치료제는 약리작용을 가지는 치료 단백질을 발현하여 분비하는 작용기전을 나타내는 것으로 알려져 있다.

대표적으로 파킨슨병의 경우 아데노 부속 바이러스 벡터에 글루타민산탈탄산 효소를 삽입한(AAV-GAD) 임상 시험 결과, 유해성이 나타나지 않았으며 환자의 운동성이 개선됨을 확인하였다. 또한 신경영양인자(glial cell line derived neurotrophic factor) 대체 뉴트린(NTN)를 아데노 부속 바이러스 벡터에 삽입 후 치료제의 안정성과 내약성을 검증한 결과 부작용이 확인되지 않았다.

표 6. 뇌신경계 질환의 유전자 치료제 연구

질환	운반체	투여 조직	치료제 및 임상단계
파킨슨병[51-53]	AAV, Lentivirus	뇌조직	AAV2-neurturin, AAV-hAADC
			1, 1/2, 2상
알츠하이머[54]	Retrovirus	뇌조직	Autologous fibroblasts, hNGF
			1상
당뇨병성 신경병증 [55-56]	Non-viral	근육	pCK-HGF-X7
			1/2, 2상

**2.3.5 감염질환**

감염질환의 유전자 치료 연구결과는 다른 질환에 비해 미흡한 실정이다. 감염질환 유전자 치료제는 주로 레트로바이러스 벡터를 제작 후 정맥 투여하는 방식이다. 치료 대상 질환은 HIV 감염, B형 혹은 C형 간염에 대한 연구가 진행되었다. 그 작용기전은 면역치료와 관련되어 있었다.

표 7. 감염질환의 유전자 치료제 연구

질환	운반체	투여 조직	치료제 및 임상단계
HIV 감염[57-58]	Retroviral(Cells)	근육	RRE decoy gene-transduced autologous CD34+ Cells, tat/vpr specific anti-HIV ribozyme (OZ1) – transduced autologous CD34+ cells
			1상, 2상

C형 간염[59]	Plasmid DNA	근육	CIGB-230 (DNA vaccine), HCV nonstructural (NS) 3/4A-expressing DNA vaccine
			1상, 1/2a상

**2.4 국내·외 유전자 치료제 개발 현황**

현재 유전자 치료제의 10분의 1가량은 다국가 임상 연구가 진행되고 있다. 국가별 임상연구 현황은 미국(53%), 영국(6%), 프랑스(5%), 중국(3%), 한국(2%) 순으로 나타났다. 절반 이상의 임상 연구가 진행중인 미국의 경우 암과 유전질환의 연구가 가장 많이 수행되고 있다. 우리나라는 진행되고 있는 11건의 임상연구 중 조직별 질환(5건), 유전질환(2건), 감염질환(2건) 및 암(1건)이 진행되고 있다[8]. 유전자 치료제 개발 국가의 대다수가 난치성 질환을 대상으로 연구를 수행하고 있으나 우리나라는 근골격계 질환 관련 연구가 주로 수행되고 있는 특징이 있다.

2003	2004	2005	2007	2011	2012	(년도) 2015
Gendicine (중국)	RIGVIR (라티비아)	Oncorine (중국)	Rexin-G (필리핀)	Neovasculgen (러시아)	Glybera (유럽)	Imlygic (미국)
두경부암	흑색종	두경부암	전이성 악성 종양	중증하지 허혈	지단백지질 분해효소 결핍증	악성흑색종

그림 3. 품목 허가된 유전자 치료제(2003~2015년)

**2.4.1 국외 유전자 치료제 개발**

국외 유전자 치료제의 임상 3상 및 임상 2/3상 시험은 총 38건으로 임상 3상 시험 대상 질환은 암 및 급성 백혈병 유전자 치료제(4건), 유전성질환(3건), 관상동맥질환, 뼈 재생, 족부궤양, 조혈모 세포 이식 치료 백신이 진행 중이다. 대표적으로 지단백지질분해효소결핍증 치료제인 '글리베라'가 2012년 유럽 판매 승인 받았으며 악성흑색종 치료제인 '임리직'이 2015년 미국 식품의약국(FDA)로부터 승인을 받았다. 이와 같이 성공적인 유전자 치료제의 등장으로 관련 시장의 투자규모가 지속적으로 성장하고 있는 추세이다.

표 8. 국외 임상 3상 승인 유전자 치료제

치료제명	타겟 질환	제조사명
AAV2-hRPE65v2	RPE65 돌연변이 망막영양장애	Spark Therapeutics
Lucanix™	폐종양, 비소세포폐암	NovaRx Corporation
Nucleostim	약안면 골 결손, 치조골 위축, 턱 골절	NextGen Company Limited

Riferminogene Pecaplasmid	말초혈관질환	Sanofi
TissueGene-C	퇴행성 관절염	Kolon Life Science
HGF Plasmid (AMG0001)	중증하지 허혈	AnGes
E10A(Endostatins)	두경부 종양	Guangzhou Double Bioproducts Co., Ltd
Eteplirsen	듀시엔형 근이영양증	Sarepta Therapeutics
Ad5FGF-4	협심증	Cardium Therapeutics
Ad5FGF-4	안정협심증	Cardium Therapeutics
ProstAtakTM	전립선암	Advantagen, Inc.
ASP0113 (TransVaxTM)	거대세포바이러스 감염증, 골수형성이상증후군	Astellas Pharma, Vical
Lenti-D Drug Product	소아기뇌경색	Bluebird bio
CG0070	이행세포암종, 방광암, 유두종양 제자리암	Cold Genesys, Inc.
TK008 (HSV-tk)	급성백혈병	MolMed S.p.A
HyperAcuteR-Pancreas	췌장암	NewLink Genetics
HyperAcuteR-Pancreas	췌장암, 절제 불가 국소 진행성 악성 종양	NewLink Genetics
Mipomersen (ISIS 301012)	지질대사, 고콜레스테롤혈증, 상염색체 우성	Sanofi Genzyme
Pexa-Vec	간세포암종	SillaJen, Inc.
TACE	간세포암종	Sun Yat-sen University

**2.4.2 국내 유전자 치료제 개발**

국내 유전자 치료제 임상 시험은 총 13건이 진행 중이다. 대표적으로 족부궤양 치료제 VM202(바이로메드), 당뇨병성 신경병증 치료제 VM202-PAD(바이로메드), 퇴행성 관절염 치료제 TissueGene-C(코오롱생명과학) 및 간암 치료제 Pexa-Vec(신라젠)는 미국에서 임상 3상 시험 중이다. 또한 임상 2상 진행 중인 치료제는 B형 간염 치료 백신 HB-110E(제넥신)이 있다. 국내 유전자 치료제 개발은 선진국에 비해 저조한 실정이나 차별화된 질환을 대상으로 지속적으로 개발하고 있음으로 단기간 내에 유전자 치료제가 출시될 수 있을 것으로 예상된다.

표 9. 국내 임상 2상이상 시험 진행 중인 유전자 치료제

치료제명	타겟 질환	제조사명
VMDA-3601	허혈성 족부궤양	바이로메드/동아제약
VM202	중증하지허혈질환, 당뇨병성 신경병증	바이로메드/이연제약
티슈진-C	퇴행성 관절염	코오롱생명과학
VM106	만성육아종	바이로메드
HB-110	만성 B형 간염	제넥신
세라젠	전립선암	뉴젠팜
JX-594	간암	녹십자/제너렉스/신라젠
VM206	유방암	바이로메드/이연제약
VGX-3100	자궁경부암	이노비오
GX-188E	자궁경부암	제넥신

### 3. 결론

유전자를 세포 및 핵 내로 전달을 촉진하는 기술은 유전자 치료제 개발에 필수적이다. 유전자 치료는 암, 난치성 질환 및 유전질환을 치료하는데 희망적인 치료 방법으로 예상하고 있다. 따라서 유전자 치료에 사용되는 운반체에 대한 면밀한 분석이 필요하다. 현재 유전자 치료의 운반체로 흔히 사용되고 있는 바이러스 벡터는 유전자 조작 후 표적 세포에 감염되어 최종적으로 유전물질을 전달하게 된다. 안전하고 효율적인 치료를 위해서는 바이러스의 세포내 감염 기작 및 바이러스 입자의 유전자 존재 기작 등의 추가적인 연구가 필요하다.

최근에는 융합기술을 도입한 신개념 유전자 치료제에 관련된 연구가 진행되고 있다. 기존의 바이러스 벡터 운반체 이용을 탈피한 CAR (Chimeric Antigen Receptor) 및 TCR (T cell Receptor)를 이용한 항암 유전자 치료제 개발이 활발하다. 이를 백혈병 환자를 대상으로 CAR-T를 이용한 치료제의 우수성을 입증한 임상시험 결과가 발표되었다. 또한 망막 퇴행관련 신생 혈관 생성 치료제인 마큐젠(Macugen; Eyetech사)의 개발은 표적지향적 압타머(Aptamer) 유전자 치료제로서의 가능성을 확인하였다. 마큐젠은 pegylated aptamer로서 VEGF 수용체와 VEGF 165의 결합을 저해하여 비정상적인 혈관 형성을 억제하는 약물이다. 이와 같이 기존의 유전자 치료 도입 방법 외에 신개념 치료제를 개발함으로써 다양한 질환의 도입 가능성과 관련 시장의 투자가 증가되고 있다.

최종적으로 유전자 치료는 이론상으로는 단순하지만 환자의 세포 내 주입 후 나타날 수 있는 면역반응 혹은 치료 목적 외의 조직에서의 암 유발 등이 대표적인 문제점으로 대두된다. 하지만 기존의 치료방법을 이해 및 보완하고 신개념 유전자 치료제에 대한 연구가 꾸준히 이루어진다면 분자의학시대의 핵심 치료법이 될 것으로 예상된다.

#### 4. 참고 문헌

- [1] Thomas, W. et al., History of gene therapy. *Gene* 525, 162-169 (2013).
- [2] Kerstin, B. Gene therapy on the move. *EMBO Molecular Medicine* 5, 1642-1661 (2013).
- [3] Richard, C. Development of Gene Transfer Technology. *Human gene Therapy*. 25, 995-1002 (2014).
- [4] Ronald, G. Crystal, Adenovirus: The First Effective In vivo Gene Delivery Vector. *Human Gene Therapy* 25, 3-11 (2013).
- [5] Mingozi, F. & High, K. A. Therapeutic in vivo gene transfer for genetic disease using AAV: progress and challenges. *Nature Reviews Genetics* 12, 341-355 (2011).
- [6] Rip, J. et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther.* 16, 1276-1286 (2015).
- [7] Hong, M. S. et al. pH-sensitive, serum-stable and long- circulating liposomes as a new drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 54, 51-58 (2002).
- [8] Gene Therapy Clinical Trials Worldwide (<http://www.abedia.com/wiley/>)
- [9] Wolf, J. K. et al. A phase I study of Adp53 (INGN 201; ADVEXIN) for patients with platinum- and paclitaxel-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 94, 442-448 (2004).
- [10] Buller, R. E. et al. A phase I/II trial of rAd/p53 (SCH 58500) gene replacement in recurrent ovarian cancer. *Cancer Gene Ther.* 9, 553-566 (2002).
- [11] Wen, S. F. et al. Assessment of p53 gene transfer and biological activities in a clinical study of adenovirus-p53 gene therapy for recurrent ovarian cancer. *Cancer Gene Ther.* 10, 224-238 (2003).
- [12] Herman, J. R. et al. In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. *Hum. Gene Ther.* 10, 1239-1249 (1999).
- [13] Nasu, Y. et al. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol. Ther.* 15, 834-840 (2007).
- [14] Yu, M. et al. p53 gene therapy for pulmonary metastasis tumor from hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs.* 21, 882-884 (2010).
- [15] Schuler, M. et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* 19, 1750-1758 (2001).
- [16] Li, K. L. et al. Efficacy of recombinant adenoviral human p53 gene in the treatment of lung cancer-mediated pleural effusion. *Oncol. Lett.* 9, 2193-2198 (2015).
- [17] Swisher, S. G. et al. Induction of p53-regulated genes and tumor regression in lung cancer patients after intratumoral delivery of adenoviral p53 (INGN 201) and radiation therapy. *Clin. Cancer Res.* 9, 93-101 (2003).
- [18] Hortobagyi, G. N. et al. Cationic Liposome-Mediated E1A Gene Transfer to Human Breast and Ovarian Cancer Cells and Its Biologic Effects : A Phase I Clinical Trial. *J. Clin. Oncol.* 4, 182-191 (2001).
- [19] Yoo, G. H. et al. Phase I Trial of Intratumoral Liposome E1A Gene Therapy in Patients with Recurrent Breast and Head and Neck Cancer. *J. Clin. Cancer Res.* 7, 1237-1245 (2001).
- [20] Scholl, S. et al. Metastatic Breast Tumour Regression Following Treatment by a Gene-Modified Vaccinia Virus Expressing MUC1 and IL2. *J. Biomed. Biotechnol.* 194-201 (2003).
- [21] Shand, N. et al. A phase 1-2 clinical trial of gene therapy for recurrent glioblastoma multiforme by tumor transduction with the herpes simplex thymidine kinase gene. *Hum. Gene Ther.* 10, 2325-2335 (1999).

- [22] Prados, M. D. et al. Treatment of progressive or recurrent glioblastoma multiforme in adults with herpes simplex virus thymidine kinase gene vector-producer cells followed by intravenous ganciclovir ganciclovir administration: a phase I/II multi-institutional trial. *J. Neurooncol.* 65, 269-278 (2003).
- [23] Rainov, N. G. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme. *Hum. Gene Ther.* 11, 2389-2401 (2000).
- [24] Rainov, N. G. et al. Immune response induced by retrovirus-mediated HSV-tk-GCV pharmacogene therapy in patients with glioblastoma multiforme. *Gene Ther.* 7, 1853-1858 (2000).
- [25] Henry, T. D. et al. Safety of a non-viral plasmid-encoding dual isoforms of hepatocyte growth factor in critical limb ischemia patients: a phase I study. *Gene Ther.* 18, 788-794 (2011).
- [26] Gu, Y. et al. A phase I clinical study of naked DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor to treat patients with critical limb ischemia. *J. Gene Med.* 13, 602-610 (2011).
- [27] Morishita, R. et al. Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 713-720 (2011).
- [28] Shigematsu, H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther.* 17, 1152-1161 (2010).
- [29] Grines, C. L. et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 105, 1291-1297 (2002).
- [30] Grines, C. L. et al. Angiogene Gene Therapy (AGENT-2) Study Group, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 142, 1339-1347 (2003).
- [31] Grines, C. et al. Angiogenic gene therapy with adenovirus 5 fibroblast growth factor-4 (Ad5FGF-4): a new option for the treatment of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 92, 24N-31N (2003).
- [32] Henry, T. D. et al. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 1038-1046 (2007).
- [33] Hajjar, R. J. et al. Design of a phase 1/2 trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 14, 355-367 (2008).
- [34] Jaski, B. E. et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. *J. Card. Fail.* 15, 171-181 (2009).
- [35] Jessup, M. et al. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation* 124, 304-313 (2011).
- [36] Hauswirth, W. W. et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum. Gene Ther.* 19, 979-990 (2008).
- [37] Jacobson, S. G. et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch. Ophthalmol.* 130, 9-24 (2012).
- [38] Aitken, M. L. et al. A phase 1 study of aerosolized administration of tgAAVCF to cystic fibrosis subjects with mild lung disease. *Hum. Gene Ther.* 12, 1907-1916 (2001).
- [39] Flotte, T. R. et al. Phase I Trial of Intranasal and Endobronchial Administration of a Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 2 (rAAV2)-CFTR Vector in Adult Cystic Fibrosis Patients: A Two-Part Clinical Study.



- Hum. Gene Ther. 14, 1079-1088 (2003).
- [40] Wagner, J. A. et al. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using Maillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with Antrostomies. Hum. Gene Ther. 13, 1349-1359 (2002).
- [41] Alton, E. W. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB clinical trial of repeated application of gene therapy in patients with cystic fibrosis. Thorax. 11, 1075-1077 (2013).
- [42] Alton, E. W. et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir. Med. 3, 684-691 (2015).
- [43] Moss, R. B. et al. Repeated Adeno-Associated Virus Serotype 2 Aerosol-Mediated Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene Transfer to the Lungs of Patients With Cystic Fibrosis: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Chest. 125, 509-521 (2004).
- [44] Stroes, E. S. et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 28, 2303-2304 (2008).
- [45] Mingozi, F. et al. AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. Blood 114, 2077-2086 (2009).
- [46] Gaudet, D. et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec(AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. Gene Ther. 20, 361-369 (2013).
- [47] Carpentier, A. C. et al. Effect of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 97, 1635-1644 (2012).
- [48] Ferreira, V. et al. Immune responses to intramuscular administration of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) in a phase II clinical trial of lipoprotein lipase deficiency gene therapy. Hum. Gene Ther. 25, 180-188 (2014).
- [49] Muul, L. M. et al. Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. Blood 101, 2563-2569 (2003).
- [50] Candotti, F. et al. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. Blood 120, 3635-3646 (2012).
- [51] Muramatsu, S. et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. Mol. Ther. 18, 1731-1735 (2010).
- [52] Mittermeyer, G. et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. Hum. Gene Ther. 23, 377-381 (2012).
- [53] Warren, O. C. et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial. Ann. Neurol. 78, 248-257 (2015).
- [54] Tuszynski, M. H. et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. Nat. Med. 11, 551-555 (2005).
- [55] Ajroud-Driss, S. et al. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. Mol Ther. 21, 1279-1286 (2013).
- [56] Kessler, J. A. et al. Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy. Ann Clin Transl Neurol. 2, 465-478 (2015).
- [57] Kohn, D. B. et al. A clinical trial of retroviral-mediated transfer of a rev-responsive element decoy gene into CD34(+) cells from the bone marrow of human immunodeficiency virus-1-infected children. BLOOD 94, 368-



371 (1999).

[58] Mitsuyasu, R. M. Safety and Efficacy of Autologous CD34+Hematopoietic Progenitor Cells Transduced with an Anti-Tat Ribozyme in a Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Gene Therapy. NAT. MED. 15, 285-292 (2009).

[59] Alvarez-Lajonchere, L. et al. Immunogenicity of CIGB-230, a therapeutic DNA vaccine preparation, in HCV-chronically infected individuals in a Phase I clinical trial. J. Viral. Hepat. 16, 156-167 (2009).

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

이혜미(2016). 유전자 치료(gene therapy) 방법 및 연구 동향. BRIC View 2016-T22  
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2595> (Oct 6, 2016)

Email: member@ibric.org

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.