유전자 편집 바이오파마 투자 붐

미래 질병 치료 패러다임 변경 예상…초기 단계 잠재력 막대

미래에 수십억달러의 매출을 올릴 수 있는 상대적으로 새로운 기술인 유전자 편집에 일부 업체들이 투자하고 있다.

WHO에 따르면 1만개 이상 질병은 단일 유전자에서 변이가 원인이다.

현재 연구 초점은 이런 단일 유전자 질환에 유전자 편집의 사용이다.

유전자 편집 기술

유전자 편집에는 3가지 주요 기술들이 사용된다.

가장 오래된 것은 ZFN(zinc finger nuclease) 기술이다.

ZFN은 1990년대에 처음 개발됐다.

ZFN과 함께 ZFPs(zinc finger DNA-binding proteins)는 특정 DNA를 결합과 절단하기 위해 조작될 수 있다.

ZFN은 새로운 접근이 개발된 2009년까지 유전자 편집의 유일한 방법이었다.

새로운 방법은 TALEN(transcription activator-like effector nuclease)이다.

TALEN은 특정 지역에서 DNA 절단을 위해 조작된 단백질에 사용됐다.

그러나 TALEN은 유전자 부분의 더 많은 특정 표적을 허용했다.

이는 오래 지속되지 않았다.

CRISPRs(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats)가 1987년 박테리아에서 발견됐다.

그러나 유전자 편집에서 CRISPR의 가능성은 2012년 이후 확인됐다.

CRISPR는 지금까지 출현한 유전자 편집에 최상의 접근으로 많은 사람들이 보고 있다.

이는 다른 방법들보다 매우 저렴하고 동시에 많은 유전자들을 표적으로 삼는 능력 때문에 ZFN 혹은 TALEN 보다 더 편리하고 빠르게 사용할 수 있다.

R&D

일부 대형 제약사들이 유전자 편집에 관심이 있다.

하지만 유전자 편집의 실제 선구자들은 크리스퍼 테라퓨틱스(CRISPR Therapeutics), 에디타스 메디신(Editas Medicine), 인텔리아 테라퓨틱스(Intellia Therapeutics), 상가모 테라퓨틱스(Sangamo Therapeutics) 등 모두 소형 바이오텍이다.

이들은 화이자, 사노피, 길리어드 사이언스. 바이엘, 버텍스, 엘러간, 세엘진, 노바티스, 리제너론, 샤이어(다케다 인수) 등과 제휴하고 있다.

크리스퍼의 선두 후보는 CTX001. 이 치료제는 모두 헤모글로빈 생산에 영향이 있는 혈액 질환인 같은 유전자에서 변이가 원인인 베타 지중해 빈혈과 겸상 적혈구병 등 2개 질병이 표적이다.

크리스퍼와 파트너인 버텍스는 베타 지중해 빈혈에 유럽과 겸상 적혈구증에 미국에서

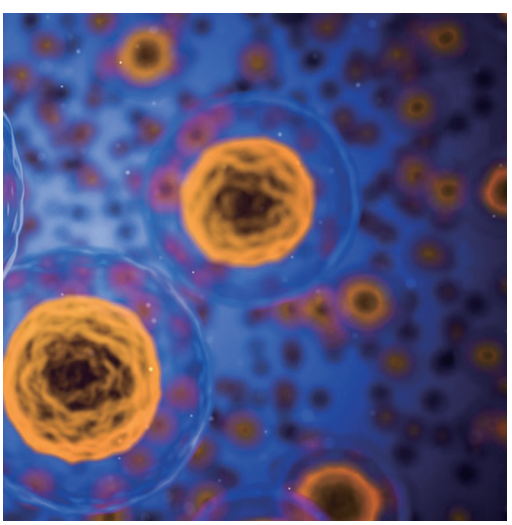
CTX001의 임상 1상을 올해 시작할 계획이다.
회사는 CTX101 CAR-T(chimeric antigen receptor T cell) 치료제 후보의 인간 임상시험의 FDA 허가를 찾고 있다.
또한 크리스퍼는 일부 전임상 프로그램이 있다.
회사의 프로그램은 후를러 증후군(Hurler syndrome), 중증 복합 면역결핍증(SCID), 글리코겐 저장병(glycogen storage disease), 혈우병, 낭포성 섬유증 등 희귀유전병을 표적으로 하고 있다.
버텍스는 낭포성 섬유증 치료제에 크리스퍼와 협력하고 있고 바이엘은 SCID와 혈우병 프로그램에 조인트벤처로 파트너십을 맺고 있다.
에디타스의 선두 프로그램은 EDIT-101.
이 치료제는 어린이 실명의 톱 유전적 원인인 레버 선천성 흑내장 10형(Leber congenital amaurosis type 10) 치료에 인간 망막 조직에 CEP290 유전자를 편집하기 위해 CRISPR를 사용하고 있다.
회사는 올해 EDIT-101과 안질환을 표적으로 하는 다른 5개 이상 유전자 편집 프로그램의 임상 1상으로 진행을 FDA에 승인을 신청할 계획이다.
세엘진에 인수된 주노 테라퓨틱스가 암 치료에 T 세포를 조작하기 위해 CRISPR 사용에 대해 에디타스와 제휴하고 있다.
에디타스의 파이프라인은 알파-1 항트립신 결핍(AATD), 베타 지중해, 낭포성 섬유증, 듀켄씨 근이영양증, 겸상적혈구증, 어셔 증후군 2A형(Usher Syndrome type 2A) 등 유전자 질환을 표적으로 하는 일부 다른 전임상 프로그램들이 있다.
인텔리아의 선두 프로그램은 아밀로이드 트렌스티레틴(ATTR), 아밀로이드(amyloidosis)이 타깃이다.
인텔리아와 파트너인 리제너론은 비인간 영장류에 유전자 편집 치료제 테스팅의 후기 단계에 있다.
다른 프로그램은 모두 다양한 종류의 혈액 세포에서 생성된 줄기세포인 조혈줄기세포에 유전자

편집의 사용하는 비슷한 개발 시점에 있다.
노바티스는 이런 프로그램에 인텔리아와 협력하고 있다.
인텔리아는 AATD, 1차성 과옥살산뇨증 1형(primary hyperoxaluria type 1) 등 유전질환을 표적으로 하는 파이프라인에 일부 전임상 프로그램을 가지고 있다.
또한 질병 치료에 T 세포를 조작하기 위해 CRISPR 사용하는 CAR-T 치료제 개발에도 노바티스와 파트너십을 맺고 있다.
상가모는 유전자 편집을 위해 ZFN(zinc finger nuclease) 기술을 사용하고 있다.
현재 회사는 혈우병 B, 뮤코다당류증(mucopolysaccharidosis) 1형, 2형을 표적으로 하는 임상 개발에 일부 유전자 편집 프로그램들이 있다.
파트너 샤이어와 헌팅턴병을 표적으로 하는 1가지, 다른 것은 알츠하이머병 등 타우(tau) 단백질 축적과 관련된 신경퇴행성 질환을 표적으로 하는 등 2가지 상가모의 유전자 편집 프로그램은 전임상 테스팅에 있다.
회사는 혈우병 A 치료에 유전자 치료제를 개발하기 위해 화이자와 협력하고 있다.
상가모와 사노피가 인수한 바이오베라티브는 베타 지중해빈혈과 겸상 적혈구증의 치료에 유전자 치료제를 개발하고 있다.
최근 양사는 겸상적혈구증 치료에 유전자 편집 세포 치료제 BIVV003의 임상시험 승인 신청(IND)을 FDA가 수용했다고 밝혔다.
최근 길리어드는 유전자 치료제를 개발하기 위해 상가모와 파트너십을 맺었다.
이런 4개 바이오텍 중 3곳이 CRISPR를 사용하고 있다.

특허이슈

에디타스 메디신이 타깃으로 하는 어떤 적응증에
하버드대학(Broad Institute and Harvard) ,
크리스퍼 테라퓨틱스와 인텔리아 테라퓨틱스는 캘리포니아대학에서 특허를 라이선스했다.
하버드와 캘리포니아 대학은 각자의 CRISPR 특허에 대해 서로 분쟁을 하고 있다.
하버드대학이 2017년 미국에서 승소했다.
미국특허청(PTO)은 진핵 세포들에 사용하는 특허들은 유효하다고 결정했다.
캘리포니아 대학은 연방법원에 이런 결정에 대해 항소했다.
유럽 특허청(EPO)이 하버드의 주요 CRISPR 특허의 하나를 취소해 유럽에서 하버드대학이 특허소송에서 올해 초 패소했다.
하버드도 이런 결정에 항소했다.
진행 중인 논란이 대형 업체로부터 바이오텍이 파트너십을 유도하는데 도움이 더 될 수 있다해도 이런 CRISPR 특허는 상가모에게 직접 영향은 없다.
특허 분쟁의 패자는 유전자 편집 프로그램의 개발을 중단하지 않을 것이지만 치료제들의 매출에 대한 로열티를 지불해야 할 것으로 예상된다.

위험

유전자 편집은 특히 CRISPR 사용 등 여전히 새로운 기술이다.
2가지 문제가 CRISPR에 대해 이미 제기됐다.
유전자 가위인 CRISPR-Cas9은 표적이 아닌 DNA 배열에서 의도하지 않은 유전자 변이를 야기한 것이 하나이다.
다른 문제는 Cas9 효소에 인간 면역반응이 인간에서 CRISPR-Cas9 유전자 편집을 방해할 수 있다는 점이다.

첫 번째 이슈는 문제가 없는 것으로 나타났지만 두 번째는 더 심각할 수 있다.
CRISPR 유전자 편집에 사용된 효소와 함께 박테리아는 오랫동안 인간에 기생해 왔다.
그 기간 동안 인간은 박테리아에 대한 면역 반응이 발달했다. CRISPR는 이러한 면역 반응 때문에 효과적이지 않을 수 있다.
하지만 인간을 감염시키지 않는 박테리아를 사용하고 효소를 즉시 공격하지 않도록 인간 면역 체계를 수정하는 것을 포함한 잠재적 해결 방안들이 있다.
또한, 더 나은 유전자 편집 접근법이 개발되어 CRISPR, ZFN, TALEN을 쓸모없게 만들 가능성도 있다.
신약 개발 과정은 본질적 위험이 있다.
이것은 유전자 편집에 초점을 맞춘 업체만이 아니라 모든 바이오텍들이 직면한 것이다.
시험 약품이 어떤 질병에 잠재적 치료로 발견된 후 동물에 전임상 테스팅을 해야 한다.
전임상 성공 후 인간 임상을 위해 당국의 승인을 받아야 한다.
이후 임상 1. 2. 3상을 거쳐야 한다.
임상 2상 성공 후 중요한 미충족 욕구가 있는 심각한 질병을 표적으로 한 일부 약품들은 마케팅 승인을 받을 수 있다.
그러나 대부분 약품들은 더 크고 장기간 임상 3상을 실시해야 한다.
약품들은 이런 과정에서 단계마다 실패한다.
10개 파이프라인 후보 중 1개 이하가 임상 1상에서 FDA 승인까지 모두 마칠 수 있다.
크리스퍼, 에디타스, 인텔리아, 상가모는 시장에서 매출을 올리는 제품이 없다.
이런 바이오텍은 더 많은 돈을 투자받기 위해 주식 발행을 늘릴 것이 필요할 수 있다.
이는 기존 주식의 가치를 떨어뜨릴 수 있다.
유전자 편집 기술은 초기이지만 잠재력은 크다.
유전자 편집을 개척하는 바이오텍들은 확실히 위험하지만 장기간 많은 수익을 올릴 수 있다.