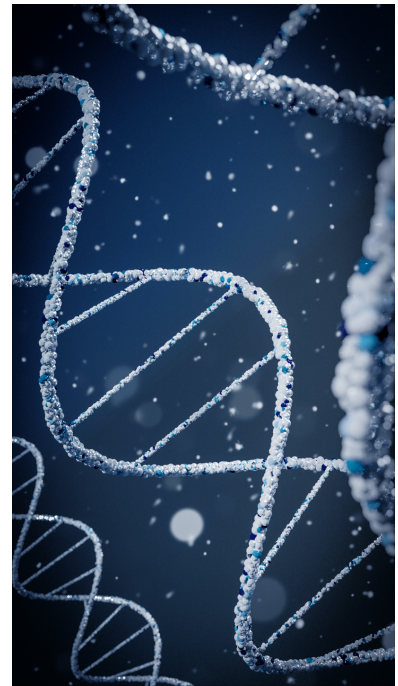


세포 및 유전자 치료 가이드

유전자 치료는 생명을 위협하는 희귀 질환이 있는 사람들을 위한 의학에 혁신을 일으키면서 더 오래 더 건강한 삶을 살 수 있는 잠재력을 제공합니다. 일부 경우에는 단일 일회성 치료가 평생의 이익을 제공할 수 있습니다. 이러한 치료는 환자, 환자의 가족들 및 더 폭넓은 사회에 엄청난 이익을 제공할 것입니다.

유전자 치료는 치료 효과를 얻기 위해 환자의 유전 물질을 회복하고 재구성하는 치료를 통칭하는 명칭입니다.

유전자 치료의 개념은 유전적 문제를 근원적으로 해결하는 것입니다. 예를 들어, (보통 열성) 유전병에서 특정 유전자의 돌연변이로 인해 비기능성 단백질이 생성된다면, 유전자 치료는 유해한 돌연변이를 포함하지 않는 이 유전자의 복제본을 전달하여 기능성 단백질을 생성하는 데 사용될 수 있습니다. 이 전략을 유전자 대체 요법이라고 합니다.



다른 질병에 허가된 요법을 통해 유전자 치료의 개발 과정을 잘 이해해 나가고 있지만, 품폐병에 대한 유전자 치료는 아직도 연구 중입니다. 연구 및 임상시험은 장기적으로 이러한 요법의 안전성 및 효능을 보장하기 위하여 상당히 중요하며 매우 가치 있습니다. 품폐병 치료를 위한 성공적인 유전자 치료를 개발하는 데 수 년이 걸릴 가능성이 높으며, 이는 현재의 기대치를 충족할 수도 아니면 충족하지 못할 수도 있습니다.

유전자 치료는 2 가지 유형으로 분류됩니다.

체세포 유전자 치료

체세포 유전자 치료(SCGT)에서 치료용 유전자는 개개인에게만 영향을 미치며 자손에게 유전되지는 않습니다. 체세포 유전자 치료법은 질병을 치료하기 위해 치료용 DNA 를 사용하는 기본적인 주류 임상 연구를 나타냅니다.

이러한 단일 유전자 질환(예: 품폐병)은 체세포 치료를 위한 좋은 후보군입니다.

생식세포

생식세포 유전자 치료(GGT)에서, 생식세포(정자, 난자 및 수정란)의 계통에 기능 유전자를 도입하여 변형시킵니다. 생식세포를 변형하면 해당 생물체의 모든 세포가 변형된 유전자를 포함하게 됩니다. 그러므로 이러한 변화는 유전되어 다음 세대로 넘어갑니다. 많은 국가들은 미래 세대에 발생할 수 있는 위험 및 그보다 더 높은 위험에 대한 지식이 SCGT 에 비해 부족하기 때문에 기술 및 윤리적 이유로 GGT 가 인간에게 적용되는 것을 금지하고 있습니다.

폼페병 유전자 치료

현재 폼페병에 대해 연구되고 있는 3 가지 SCGT 전략이 있습니다.

1. 아데노 연관 바이러스(AAV)

바이러스는 복제를 위해 유전 물질을 숙주세포에 도입하여, 이를 바이러스 단백질의 청사진으로 사용하도록 숙주의 세포 시스템을 속입니다. 과학자들은 바이러스의 유전 물질을 치료용 유전 물질로 교체하는 방식으로 이를 활용합니다.

AAV 기반 치료에서는 아데노 연관 바이러스(AAV)의 외피가 활용됩니다. 이 바이러스는 무해한 바이러스입니다. AAV 벡터는 질병 유발 유전자가 그 힘을 잃도록 질병 유발 유전자를 제거하고, 관심 유전자는 추가했습니다. 다양한 AAV 아류형이 있으며, 각기 다른 아류형은 숫자로 표시됩니다. 예를 들어, 아류형 AAV5 또는 AAV8 은 간을 표적으로 하며 아류형 AAV1 은 근육 세포를 표적으로 합니다.

벡터/유전자 구조물은 인간 유전체 내에서(DNA 를 전달하는 염색체 내에서) 거의 통합되지 않지만, 추가적인 염색체 개체로 여전히 남아 있습니다. 세포가 분열되면 AAV 구조물이 다른 모든 DNA 처럼 복제되지 않기 때문에 그에 따른 결과가 나옵니다. 그러므로, 세포(예: 혈액 줄기세포)가 분열됨에 따라 AAV 는 시간이 흐르면서 희석됩니다.

폼페병의 치료는 보통 간이나 근육 세포를 표적으로 하도록 개발됩니다. 혈액-뇌 장벽(BBB)이라는 막이 뇌가 감염되지 않도록 보호해주므로 이러한 AAV 유전자 치료의 유형은 뇌 또는 중추신경계(CNS)에 있는 질병에 걸린 세포를 교정할 것으로 예상되지는 않습니다. 뇌를 표적으로 할 수 있는 다른 AAV 벡터가 있지만, 이러한 AAV 벡터는 현재 폼페병 치료용으로 고려되지 않고 있습니다.

의료 시스템에서 AAV 유전자 치료 주입 후 주기적인 모니터링을 요구할 가능성이 높지만, AAV 유전자 치료는 일반적으로 단일 일회성 정맥 내(IV) 주입으로 투여됩니다.

AAV 유전자 치료의 2 가지 유형은 다음을 포함합니다.

간 표적

이러한 치료는 치료용 DNA 를 간에 제공하여 폼페병에서 결핍된 효소(알파 글루코시다아제, GAA)의 건강한 복제본을 지속적으로 생성합니다. 그 후에 이 건강한 효소는 효소 대체 요법(ERT)의 지속적인 주입과 유사하게 체내의 세포, 특히, 근육 세포로 전달됩니다.

근육 표적

이러한 치료는 근육 세포(섬유)로 치료용 DNA 를 직접 제공하여 근육 DNA 의 유전적 결함을 교정합니다. 그 후에, 치료된 근육 세포는 효소 GAA 를 생성하여 정상적인 근육 기능을 회복하고 질병 진행을 멈출 수 있게 됩니다.

세포 및 유전자 치료 가이드

AAV 유전자 치료의 장점

- 상대적으로 쉬운 방법으로 유전자를 전달합니다.
- 숙주 DNA 로 거의 통합되지 않습니다.
- 종양 발생 가능성이 낮습니다.
- 환자의 GAA 돌연변이와 관계 없습니다.

AAV 유전자 치료의 단점

- 이 치료를 반복하는 것이 불가능해질 정도로 AAV 벡터에 대한 면역 반응이 발생할 것입니다.
- 기존 항체로 인해 모든 환자들이 이 치료를 받을 자격을 갖춘 것은 아닙니다.
- 시간이 흐르면서 치료의 효과를 잃게 됩니다.
- 높은 바이러스 용량 시 간 독성이 발생할 수 있습니다.
- 아동의 경우, 시간이 흐르면서 아동이 성장함에 따라 AAV 가 희석될 것입니다.
- 성장 및 치료 희석으로 인해 약 만 4 세 이전의 전형적인 영아 환자를 치료할 수 없습니다.
- 뇌에 도달하기가 어렵습니다.

2. 렌티바이러스 유전자 치료

렌티바이러스 유전자 치료는 골수에서 환자 본인의 줄기세포를 취해서, 멸균된 환경에서 몸 밖에서(체외) 이 줄기세포를 수정한 다음에 수정된 세포를 다시 체내로 집어넣는 기술입니다. 이 기술에는 줄기세포의 영구적인 수정이 수반되므로 단일 치료 이후에 평생 동안 지속되는 치료를 제공할 수 있는 잠재력이 있습니다. 또한 중추신경계에도 치료 효과를 제공합니다. 최근의 예로는 폐질환과 관련 있는 장애인 이염색 백색질 장애에서 중추신경계를 치료하기 위한 렌티바이러스 유전자 치료가 유럽의약품청 승인을 받은 사례가 있습니다.

이 치료 과정에는 다음과 같은 몇 가지 단계가 있으며 완료하는 데 몇 주가 소요될 수 있습니다.

1. 골수 줄기세포가 혈류로 배출될 수 있도록 몸을 준비해 둡니다.
2. 충분한 골수 줄기세포를 채취하기 위해 환자의 혈액을 뽑습니다.
3. 치료용 유전자를 포함하는 렌티바이러스 벡터를 삽입하여 채취된 줄기세포를 멸균된 시설에서 수정합니다.
4. 부설판과 같은 전처치 제제를 이용하여 골수를 준비합니다.
5. 교정된 골수 줄기세포를 정맥 내(IV) 주입합니다.
6. 골수는 혈액에서 ERT 의 지속적인 공급원을 제공함으로써 치료 단백질을 만들어 내는 살아 있는 공장이 됩니다.
7. 골수에서 파생된 세포는 혈액뇌관문을 지나 중추신경계에서 치료 단백질을 분비합니다.

렌티바이러스 유전자 치료의 장점

- 평생 지속되는 치료를 위한 단일 치료

세포 및 유전자 치료 가이드

- 중추신경계도 치료할 수 있습니다.
- GAA 돌연변이와 관계 없습니다.
- 다른 질병에 대한 다수의 임상시험에서 안전성이 입증되었으며 최근에는 이염색 백색질 장애용으로 승인되었습니다.
- 연령과 관계없이 전형적인 영아 환자에게 적합할 것입니다.
- 항바이러스 항체를 기반으로 환자를 제외시키지 않습니다.

렌티바이러스 유전자 치료의 단점

- 골수 줄기세포의 DNA 로 통합: DNA 손상 위험을 최소화하기 위한 낮은 투여량
- 전처치 제제는 침습적이며 부작용을 방지하기 위해 주의 깊게 투여해야 합니다. 이 절차는 표준 골수 이식 요법의 일부로, 지금까지 전 세계적으로 적용되는 임상 절차이고 매우 안전합니다.

3. 역배열 올리고핵산염(ASO 또는 AON)

역배열 올리고핵산염은 RNA 처리에 영향을 주고 단백질 발현을 조절할 수 있습니다. 이 유형의 치료는 예를 들어 RNA 처리에 영향을 주는 GAA 돌연변이에 적용될 수 있습니다. 유럽 혈통의 후기 발병형 환자에서, 모든 환자 중 약 90%가 RNA 처리에 영향을 주는 동일한 c.-32-13T>G(IVS1) GAA 돌연변이를 가지고 있습니다. AON 은 IVS1 환자 및 돌연변이가 더 희귀한 환자의 세포에서 RNA 처리를 교정할 수 있도록 만들어졌습니다.

박스 1: RNA 는 DNA 에서 만들어진 전사본이며 RNA 로부터 단백질이 생성됩니다. 단백질처럼 RNA 도 반감기가 짧으며 단백질을 생성하기 위해 필요에 따라 언제든지 생성되어야 합니다. RNA 는 DNA 를 변형하는 게 아니라, DNA 의 전사본일 뿐입니다. RNA 는 사용된 후에 분해됩니다. 그러므로 RNA 를 조절(교정)하는 AON 도 주기적으로 투여되어야 합니다. AON 은 안정성을 개선하기 위해 화학적으로 변형됩니다. 일단 세포에 의해 흡수되면, 단백질보다 훨씬 더 안정성이 높아집니다. 그러므로 클리닉에서 적용되는 경우, AON 은 ERT 보다 적은 빈도로 주기적으로 주입해야 할 것으로 예상됩니다.

역배열 올리고핵산염 폼페병 치료의 장점

- 정상적인 GAA 단백질 생성을 복구합니다.
- ERT 의 작용기전과는 다르므로 ERT 에 잘 반응하지 않는 환자에게 좋을 수 있습니다.
- ERT 와 병용 투여가 가능할 수도 있습니다.
- 유럽 혈통의 후기 발병형 환자들은 AON 으로 교정될 수 있는 IVS1 돌연변이를 가지고 있으므로 대부분의 유럽 혈통의 후기 발병형 환자에게 적절합니다.

역배열 올리고핵산염 폼페병 치료의 단점

- 일회성 치료가 아닌 평생 투여
- 현재 알려지지 않은 부작용

세포 및 유전자 치료 가이드

- 전형적 영아 발병형 품페병 환자에게 적합하지 않습니다.
- 돌연변이 특이: 특정 돌연변이가 있는 환자들에 한함

유전자 치료에 대한 면역반응

효소 대체 요법(ERT)과 같은 다른 치료와 마찬가지로 유전자 치료에 대한 항체 반응을 경험할 수도 있습니다. 경증의 경우 증상이 가라앉을 때까지 일반적인 약물로 관리할 수 있지만, 일부 사람들의 경우 치료에 대한 중화 항체가 발생하여 유효 성분이 정상적으로 작용하지 못하도록 막게 될 수도 있습니다.

새로운 연구에 대한 항체 반응을 이해하기 위한 연구가 진행되고 있으며 치료 중에 항체 형성을 막거나 항체를 제거하기 위한 조치가 개발될 가능성이 높습니다. 이로 인해 유전자 치료 계획이 더 복잡해지겠지만, 치료 중에만 요구되어야 하므로 대부분의 사람들은 평생 한 번만 겪으면 됩니다.

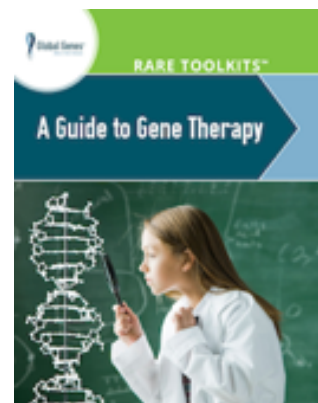
항체 관리를 위한 치료의 한 예시는 혈장 사혈 또는 혈장 교환술(TPE)입니다. 이는 정맥에서 환자의 혈액을 채취하고, 항체를 포함하는 혈장을 여과된 혈장 또는 영향을 받지 않은 혈장으로 대체한 다음에 혈액을 대체하는 수혈 과정입니다. 이 과정의 예시는 여기서 확인할 수 있습니다.

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

세포 및 유전자 치료에 대해 더 알아보기

세포 및 유전자 치료에 대한 온라인 리소스는 점점 더 많아지고 있습니다. 국내 품페병 조직, 당신의 전문의는 정보를 제공해 줄 수 있으며 다음과 같은 웹사이트에서 자세한 정보를 찾아볼 수 있습니다.

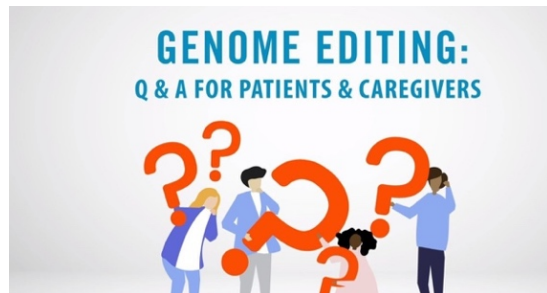
1. 유전자 치료의 과학 책자. 이 링크에서 이 책자를 다운로드할 수 있습니다. <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. ASGCT 에서 제공한 동영상: www.asgct.org/education/pompe-disease
3. 유전자 치료에 집중한 Global Genes 툴킷 <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>



유전자 치료: 흔히 묻는 질문

National Organization for Rare Disorders(NORD)에서 제공하는 Q&A 형식의 영상.

[NORD 희귀 질환 영상 라이브러리](#)에 4 개의 새로운 유전체 편집 영상이 추가되었습니다.



임상시험에 대한 정보

각각 다양한 단계에서 폼페병 유전자 치료를 연구하는 몇몇 연구 그룹이 있습니다. 이러한 잠재적 치료법 중에는 이미 임상시험에서 시험된 치료법도 있고, 아직 전임상 단계인 치료법도 있으며 동물 시험 중인 치료법도 있습니다.

폼페병 환자를 모집하는 연구에 대한 정보는 국제 및 국내 웹사이트에서 찾을 수 있습니다. 예시는 다음과 같습니다.

- www.ClinicalTrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

그리고 IPA 웹사이트(www.worldpompe.org)에서도 찾을 수 있습니다.

감사의 인사

저희는 저희 의료 자문위원분들이 이 문서를 작성하는 데 기여해 주시고 이 문서를 검토해 주심에 감사드립니다.

닥터 Pim Pijnappel, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, 네덜란드.

Emeritus Arnold Reuser 교수, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, 네덜란드.

고지사항: IPA 는 이 페이지에 보고된 그 어떠한 제품, 의약품, 치료 또는 정보도 보증하지 않습니다. IPA 웹사이트의 게재된 글은 정보 목적에 한하여 제공됩니다. 저희는 모든 의약품, 치료 및/또는 제품에 대해 귀하의 의사와 논의할 것을 강력하게 권고합니다.