

단백질 타겟 치료제 개발 기술 동향

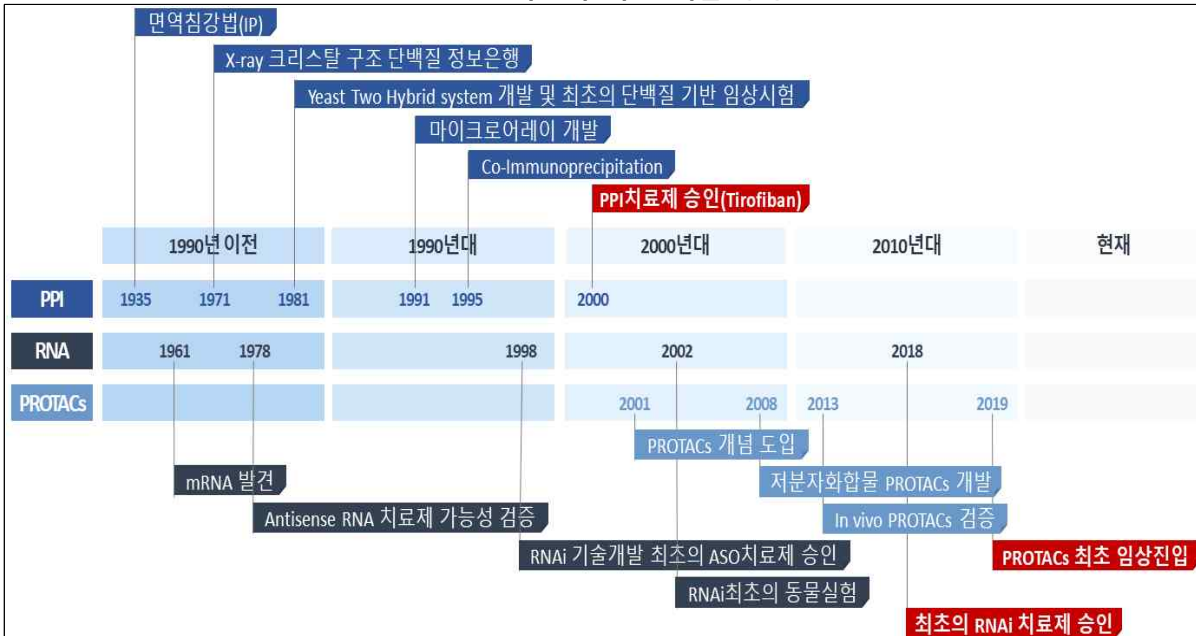
KDB미래전략연구소 산업기술리서치센터
고 대 경 (inodko@kdb.co.kr)

- ◆ 단백질 타겟 치료제 기술인 PPI, RNA, PROTACs은 기존 치료제의 기술적 한계를 해결하고 시장성이 큰 질병에 적용 가능할 것으로 기대되어 최근 전도유망한 기술로 부상
- ◆ 치료제 개발 기술의 패러다임 변화를 고려할 때, 특정 기술만 생존하기 보다는 각 기술들이 치료제 개발의 새로운 패러다임을 구축할 전망

□ PPI, RNA, PROTACs 기술은 메커니즘의 이론적 배경 및 기술의 시장성으로 인해 단백질을 타겟으로 하는 전도유망한 치료제 개발 기술로 부상

- 상용화된 치료제의 대부분은 단백질을 타겟으로 하고 있으나 기존 기술로는 공략 가능한 단백질에 제한이 있어 의학적 미충족 수요(unmet needs)가 발생
 - 정상 단백질은 생체 내에서 대사 및 신호전달의 활성화·제어에 중추적인 역할을 담당하고 있어 단백질에 이상이 생길 경우 질병 발생
- PPI*, RNA**, PROTACs*** 기술은 새로운 접근방법을 통해 기존 치료제가 공략하지 못했던(undruggable) 단백질을 타겟
 - PPI는 구조 및 특성에 자유로운 단백질 타겟, RNA는 문제 단백질의 근본적인 생성 억제, PROTACs은 문제 단백질 분해 가능
 - * PPI(Protein-Protein Interaction) 기술은 평평한 결합면, 적은 소수성 아미노산, 결합시 구조가 변하는 특성 등 기존 기술로 차단하기 어려운 단백질간 결합을 차단
 - ** RNA(RiboNucleic Acid) 기술은 특정한 RNA(siRNA, Antisense RNA)가 이상 단백질을 생산하는 mRNA와 결합하거나 mRNA 일부를 분해하는 기능을 활용
 - *** PROTACs(Proteolysis targeting chimera) 기술은 문제 단백질이 PROTACs과 결합하면 E3 ligase에 의해 문제 단백질이 분해 가능 상태가 되고 프로테아좀이 이상 단백질을 분해하는 메커니즘
- 각 기술 개념은 수십년 전에 알려졌으나 보조 기술의 부족, 적용 가능성 검증 미비로 산업계의 관심이 낮았다가 최근 관련 문제점들이 해소되고 있고 적용 가능한 질환의 시장 성장성으로 인해 관심 집중
 - PPI, RNA는 수십년간 다양한 보조 기술이 개발되었고 약 60년만에 승인된 치료제가 출시되었으며, PROTACs은 20년만에 임상 중인 상황으로 시장성 높은 만성질환, 퇴행성 질환 등 다른 질환에 적용 가능할 것으로 기대

연도별 치료제 기술 개발 동향



자료 : 이지원(2011), "신약개발 기술의 발전과 단백질 상호작용 기반 기술의 전망", KMB, Kim(2020), "RNA Therapy : Current Status and Future Potential", CMJ, Drug Discovery Today; Technologies(2019), "PROteolysis TArgeting Chimeras(PROTACs)-Past, present and future", 당행 재작성

□ PPI, RNA, PROTACs의 기술 개발 수준 및 특성 비교시 각각의 장단점이 뚜렷

- PPI, RNA 기술은 치료제로 승인된 사례가 있고 관련 보조 기술이 PROTACs에 비해 앞서있으나, PPI는 후보물질 발굴이 어렵고 RNA는 특정 조직에 집중
 - PPI는 Co-IP, HCS, FRET 등 다양한 단백질 분석 기술이 개발되었고 RNA는 염기 서열 파악시 후보물질 발굴이 쉬워 최근 많은 RNA 전달 기술 개발
 - PPI는 개발 난이도가 높아 실패 사례가 많으며 RNA 치료제는 간에 집중되는 특성으로 인해 간과 관련 없는 질병에 대한 치료제 개발이 어려움

- PROTACs 기술은 결합 특성과 치료 영역 측면에서 PPI와 RNA에 비해 강점이 있으나 후기임상(임상 2/3상)의 효능 검증 및 기반 기술 발전이 필요
 - PROTACs 기술은 약한 결합으로도 단백질 분해가 가능해 단백질 구조 특성에서 자유롭지만 단백질을 분해할 수 있는 다양한 E3 ligase 개발이 필요하고 단백질과 E3 ligase의 결합·분해 능력을 분석하는 기술 개발이 필요
 - PROTACs 기술은 현재 뇌혈관장벽(BBB)을 통과하기 어려운 것으로 알려져 있어 뇌를 타겟하는 치료제 개발이 어렵지만 그외 다양한 적용 가능

□ 치료제 개발 기술의 패러다임 변화를 고려할 때, 특정 기술만 생존하기 보다는 각 기술들이 치료제 개발의 새로운 패러다임을 구축할 전망

- 한 시대를 풍미한 치료제 개발 기술들은 일정 시점에서 한계를 보이지만 독자적인 영역을 구축해 지속적으로 사용되고 있으며, 새로운 기술로 진화
 - 화학항암제는 여전히 강력한 효과로 인해 1차 치료제로 사용되며 항체약물결합체와 같은 새로운 기술로 진화
 - 항체치료제도 표적항암제에서 이중항체, 면역관문억제제 등 기술 발전을 통해 기술이 갖는 한계를 극복하기 위해 노력

- PPI, RNA, PROTACs 기술은 기존 기술과 차별화된 특성이 있어 단일 치료제로 사용되거나 다른 치료제와 함께 병용 치료제로 사용될 가능성이 높음
 - 신기술들은 undruggable 단백질을 공략하거나, 만성질환 치료에 효과가 높을 것으로 기대
 - 질병은 다양한 단백질의 복합적 상호 작용으로 발생하는 경우가 많아 하나의 단백질을 타겟하는것 보다 여러 단백질을 타겟할 때 치료 효과가 높음