항암 세포치료와 유전자치료의 현황

서울대학교 의과대학 내과학교실

허 대 석

암을 치료하는 방법에는 국소적인 병변인 경우 수술과 방사선치료가, 전신 병변인 경우에는 항암제가 널리 이용되고 있으나 치료성적이 만족스럽지 못하여, 많은 수의 암 환자들이 암의 진행으로 사망하고 있다. 기존의 항암치료법의 한계점을 극복하고자 하는 시도 중 대표적인 방법이 biological therapy (세포치료와 유전자치료)이다. 이 치료법은 여전히 실험적이지만, 높은 가능성을 보여주고 있어 많은 연구가 진행되고 있다.

세포치료(Cell Therapy)

1. non-specific lymphocyte culture

정상 림프구는 항암기능이 약하지만 이들을 체외로 추출하여 IL-2와 함께 수일간 배양하면 이 림프구들이 대단히 강한 항암능력을 가지게 될 뿐 아니라 림프구의 수도 현저하게 증가됨을 관찰하고 이 림프구의 이름을 LAK세포(lymphokine-activated killer ; 림포카인 활성세포)라고 명명하였다. 이후의 연구결과 LAK세포는 순수한 별개의 세포군이라기 보다는 여러 종류의 세포들의 집합체임이 밝혀지고 항암효과를 일으키는 주된 세포는 활성화된 NK세포군(natural killer cell)과 non-MHC-restricted cytotoxic T-lymphocyte임이 밝혀졌다.

LAK세포는 NK 세포로는 파괴시킬 수 없는 다양한 종류의 암세포를 살해할수 있다. 즉 NK세포는 배양된 종양세포주들 중 일부의 세포주(K 562, YAC-1등)만 파괴할 수 있으나 LAK세포는 인체암으로부터 분리된 신선암세포도 살해할 수 있다. LAK세포는 자신의 암세포뿐 아니라 다른 개체의 암세포도 살해하며 배양된 암세포도 NK세포보다 현저하게 잘 파괴한다.

LAK세포가 NK세포보다 뛰어난 항암효과가 있음이 실험적으로 증명되고 동물실험에서도 LAK세포를 이용한 면역요법이 효과를 거두자, 이같은 자료를 근거로 LAK세포를 이용한 입양세포면역요법(adoptive cellular immunotherapy)이 인체암을 대상으로 시행되었다. 암환자에서 림프구를 추출한 후 이들을 실험실에서 IL-2의 존재하에 배양시켜 대량의 LAK세포를 얻은 후 이것을 환자에게 재주입하는 치료법을 실시한 결과 악성흑색종, 신세포암 환자중 20~30%에서 암종괴가 줄어드는 효과를 나타내어 세포면역요법이 실제 임상에 적용이 가능한 항암요법의 하나임을 보여 주었다.

그래서 이같은 LAK세포를 이용한 치료법에 대한 연구가 계속되었으며 초기의 기대와는 달리 치료의 효과를 나타내는 환자의 비율이 20~30% 수준에서 더 이상 늘지 않고 IL-2 단독 요법보다 조금 반응율은 나은 것으로 보이나 두 군 간의 생존률의 증가는 통계학적 유의성은 없는 상태이다. 부작용은 IL-2 단독 요법 보다 부작용이 더 심한 것으로 보이며, 이는 LAK세포의 활성을 유지하기 위해 사용되는 고농도의 IL-2 때문에 유발된 부작용으로 생각 된다. 실제 임상에서 큰 문제는 실험시간과 세포군 만드는데 드는 비용이다. 그리고 혈압하강, 호흡곤란 등의 증세를 수반하는 capillary leak syndrome과 같은 심각한 부작용 때문에 중환자실등 전문 치료시설을 갖추지 않은 곳에서는 시행되기 어려운 치료법이다.

2. TIL (tumor-infiltrating lymphocytes ; 종양침윤림프구)

말초혈액 림프구로부터 유도된 LAK 세포보다 나은 항암효과를 지니면서, 정상조직에 대한 부작용은 적은 면역세포를 찾고자 하는 노력으로 TIL세포를 이용한 치료법이 개발되었다. TIL세포란 암세포주위에 모여 있는 림프구를 지칭하는 말이다. 종양주위에 림프구가 존재한다는 사실은 오래전부터 알려져 왔으나 그 기능에 대해서는 명확히 알려져 있지 못하였다. 이 림프구들은 혈관내에 순환하고 있는 말초혈액림프구와는 달리 암세포가 있는 곳으로만 선택적으로 이동하는 특성을 지닌 것이 아닌가 추정되고 있다. 작은 종양덩어리를 채취하여 효소를 이용해서 세포들을 분리시킨 다음, IL-2와 함께 수 주동안 배양하면 종양 주변에 침윤해 있던 림프구는 계속 증식하여 결국은 암세포를 완전히 없앤다는 사실은 실험을 통해 확인되었다. 또 TIL세포는 LAK세포와는 달리 다른 종양보다 자신의 종양세포만을 더 잘 파괴하여 암세포에 대한 면역반응을 잘 나타내는 특이성(specificity)이 있다고 생각되었다. 면역세포를 이용한

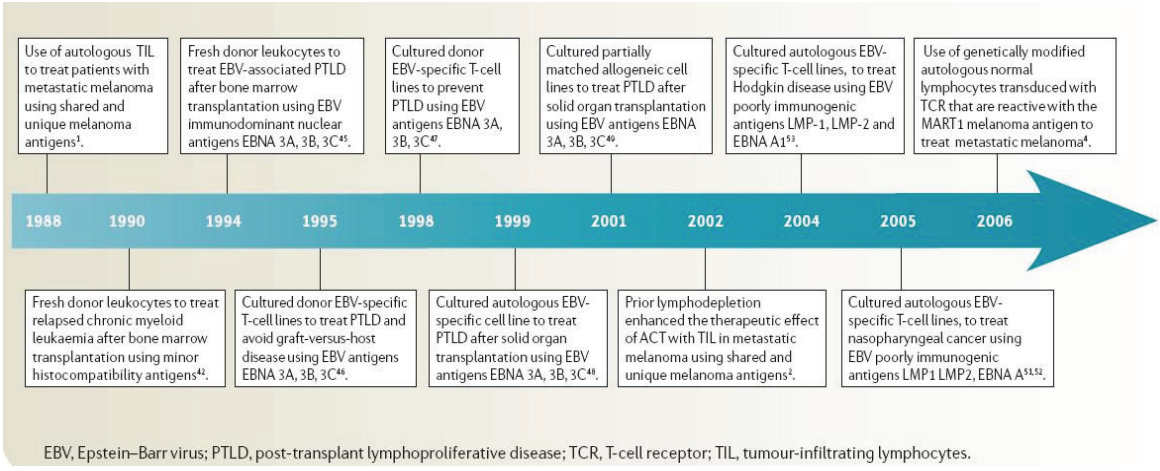

Figure 1. History of adoptive cell transfer in patients with cancer.

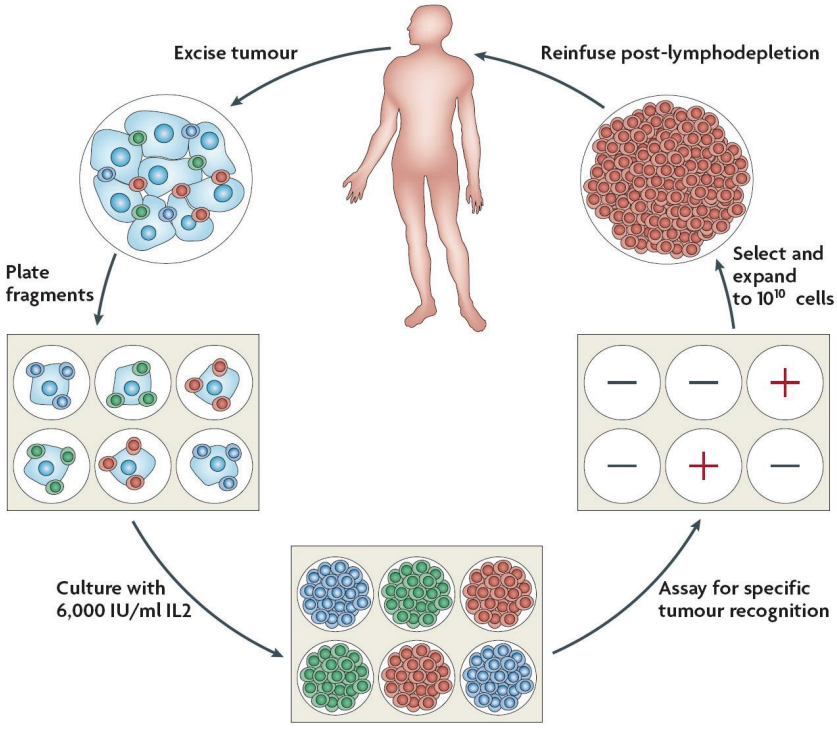

Figure 2. The generation of anti-tumor T cells used for adoptive cell therapy.

항암치료법 개발의 역사를 요약하면 그림 1과 같다.

TIL세포를 이용한 세포면역요법은 LAK세포를 이용한 치료와는 달리 활성화된 면역세포가 암세포로 이동하여 인체의 암만 선택적으로 공격할 것으로 기대되어 효율면에서 우수할 뿐 아니라, 다른 정상조직에는 최소한의 손상만을 줄 것으로 생각되어서 기대를 모았다. 미국국립암연구소가 주축이 되어 시행된 TIL세포를 이용한 세포면역요법은 암환자로부터 종양덩어리를 분리해 낸 후 그것을 실험실에서 암세포를 공격하도록 세포를 활성화하는 기능을 가진 생리조절물질인 IL-2와 함께 배양하면 종양 덩어리에 있던 암세포가 다 죽고 TIL세포만 남게 되는데, 이렇게 활성화된 TIL세포를 IL-2와 병용하여 암환자의 체내로 재주입하는 방법

Table 1. 한국내에서 진행중인 세포 치료제 임상시험

세포치료제		대상 암 질환	개발회사	비고*
세포종류	상품명			
자가활성화림프구	이노락	비소세포폐암	이노메디시스	A (2007.2)
자가수지상 세포 (dendritic cell)	크레아박스-RCC	전이성 신장세포암	크레아젠	A (2007.5)
자가활성화림프구	이뮨셀-LC	간암	이노셀	A (2007.8)
자가림프구(NK cell)	NKM	림프종	엔케이바이오	A (2007.8)
자가활성화림프구	바이오셀	악성림프종	바이오셀	B: 허가신청 중
자가수지상 세포	크레아박스-피씨	전립선암	크레아젠	B: 1,2(a)상 임상
자가활성화림프구	이노LC	교모세포종	이노셀	B: 3상 임상
자가수지상 세포	디씨백/이피엘	비소세포폐암 + 대장암	바이넥스	B: 1,2상 임상
자가수지상 세포	디씨백/이피	유방암	바이넥스	B: 1,2(a)상 임상
자기유래활성화림프구	TK-cell	전이성 위장관암	바이넥스	B: 2상 임상

* A: 식품의약품안전청으로부터 품목허가를 받은 항암면역 세포치료제
B: 현재 임상시험이 진행중인 세포치료제

으로 이루어 졌다. 진행암환자를 대상으로 TIL세포를 주입하여 악성흑색종 및 신세포암 환자중 1/3에서 종양의 크기가 부분적으로 감소하는 것을 보고하였다. 그러나 여전히 LAK세포에서와 마찬가지로 부작용을 피할 수 없었으며 항암효과가 장기간 지속되지 못하는 문제점이 있다.

3. In vitro-generated tumor-reactive lymphocytes

면역기능이 저하된 환자에서 발생하는 Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disease (lymphoma)에 대하여 anti-EBV immunity를 주입하기 위하여 donor lymphocyte infusion을 시행한 경우, 종양이 줄어드는 것이 보고되고 있다. 또, cytomegalovirus (CMV)감염을 예방하기 위하여 CMV- specific CD8+ T-cell clone을 분리후 배양하여 환자에게 주입함으로써 효과가 있음이 알려져 있다.

Rosenberg등은 악성흑색종(melanoma) 환자의 TIL에서 tumor-specific lymphocyte를 분리하여 expansion시킨뒤 환자에게 주입하여 49% (21/43)에서 종양관해를 있음을 보고하였다(그림 2).

4. 한국내의 세포치료 현황

제 1/2 상 임상연구에 근거하여, 4개의 세포치료에 대하여 식품의약품안전청이 추가적인 임상시험을 전제로 품목허가를 2007년 한바 있다. 그런데, 그 근거자료는 아직 임상적 유용성이 충분히 입증되지 못한 상황을 보여주고 있어, 보다 체계적인 임상연구를 통한 검증이 요망된다(표 1).

5. 세포면역요법의 문제점

세포면역요법의 지금까지의 연구결과는 암환자를 대상으로 세포면역 요법이 임상효과를 거둘 수 있다는 가능성을 제시해 주었다는 점에서 큰 의의가 있으나 아직 환자의 생존율에 현격한 변화를 줄 정도의 치료성적은 거두지 못하고 있다. 또 기존의 항암요법에 비하여 부작용이 적으리라는 기대와는 달리 심각한 부작용의 발생으로 광범위한 임상시도가 제한받고 있다.

이론적으로 대단히 우수한 항암효과가 기대되던 세포면역요법이 이같은 한계에 부딪힌 데는 두가지 사실이 가장 중요한 문제점으로 지적되고 있다.

첫번째는 외부에서 배양되어 정맥주입된 면역세포가 인체내 암이 있는 부위에 얼마나 효율적으로 도달할 수 있는가 하는 점이다. 동물이나 인체실험에서 동위원소로 표지된 면역세포를 주입할 경우 주입된 세포의 대부분은 폐나 간으로 이동하고, 주입된 세포의 0.005% 정도만 종양에 도

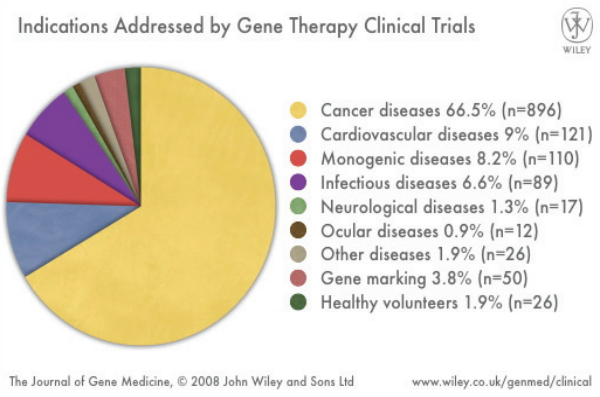

Figure 3. Indications addressed by gene therapy clinical trials

달함이 알려져 있어 아무리 강력한 종양파괴세포를 개발하더라도 세포가 종양에 도달되게 하지 못한다면 소기의 임상성적을 거둘 수 없음을 알 수 있다.

또 다른 문제점은 현재 이용되는 LAK세포나 TIL세포에서 항암효과를 지니는 주된 세포집단은 비특이살해세포(non-MHC restricted killer)로서 항암효과의 유지를 위해서는 고농도의 IL-2주입이 필수적인 바, 이에 따르는 심각한 부작용을 피할 수 없다는 점이다.

유전자 치료

최근 분자생물학의 발전으로 인류가 겪고 있는 질환의 발생기전에 유전적 결함이 중요한 역할을 하고 있음이 알려지면서, 유전질환의 정의나 치료전략에 큰 변화가 진행되고 있다. 유전질환은 과거에는 염색체의 수에 이상이 있거나, 멘델의 법칙에 따라 후손에게 형질이 전해지는 희귀질환으로 생각되었으나, 암이나 심혈관 질환과 같은 흔한 병들도 병태생리에 유전자의 변이가 중요한 역할을 함이 알려지면서 넓은 의미에서 유전질환(유전자의 결함으로 기인된 질환)으로 생각될 수 있다. 따라서, 이들 질환의 치료전략도 결함유전자로 인한 이차적 현상만을 치료의 대상으로 하던 과거의 방식에서 벗어나, 결함유전자 자체를 공격의 목표로 하는 새로운 치료법을 개발하고자 하는 시도들이 분자생물학적 기법을 이용하여 활발히 이루어지고 있다.

이같은 노력은 "유전자치료"라는 방식으로 암이나 후천성면역결핍증 같이 기존의 의학지식만으로는 해결에 한계를 느끼고 있는 분야의 연구에 새로운 활력을 불어 넣고 있으며, 인간의 모든 유전자를 규명하고자 하는 인간유전체사업(Human Genome Project)의 추진과 더불어 향후 의학발전에 새로운 지평을 열어갈 중요한 연구 분야로 생각된다.

환자를 대상으로 1,000개 이상의 임상시험이 이루어졌으며 유전자치료는 의학영역에서 새로운 치료법으로 인정을 받아가고 있는 상태이다. 유전자치료의 대상은 거의 모든 질환이 될 수 있으나, 대표적으로 임상시도가 이루어지고 있는 질환은 선천성유전질환과 같이 유전자결함이 명확히 알려진 경우와 암이나 AIDS와 같이 기존의 의학지식으로는 정복이 어려운 난치병이 주를 이루고 있다. 가장 많은 수의 환자를 대상으로 유전자치료의 임상시험이 수행된 분야는 암이다(그림 3).

종래 암환자에게 시행되어 오던 수술, 방사선치료, 항암화학요법, 면역요법등과는 달리 유전자치료가 새로운 가능성을 제시해주는 것은 기존의 치료법들은 암의 원인보다는 이미 발생된 암이라는 현상을 치료의 대상으로 삼은 반면, 유전자치료는 암이 유발된 원인중의 하나인 유전자이상을 직접 교정코자 하기 때문이다. 이같은 배경에서 암의 유전자치료는 암치료의 "제5세대치료법"으로 불리고 있다.

1. 현황

암의 유전자치료는 암의 발생에 관여하는 유전정보의 이상을 교정코자 하는 직접적인 공격전략과 암에 대항하는 인간의 면역체계를 강화하도록 유전자를 조작하여 암을 퇴치코자 하는 간접적인 치료전략인 면역강화요법으로 구분될 수 있다.

암의 발생기전에는 oncogene의 활성화나 tumor suppressor gene의 비활성화가 관여하는 것으로 알려져 있는데, 암을 정상조직화 시킬 수 있는 치료법으로 oncogene을 무력화시키거나, tumor suppressor gene의 기능을 회복시키는 방식을 생각할 수 있다. 예로, 비소세포폐암환자의 종양에 K-ras oncogene의 발현을 억제할 수 있는 antisense를 이입시키거나, wild type의 p53 tumor suppressor gene을 발현시켜서 암을 정상조직으로 전환시키고자 하는 임상시도가 추진중에 있다.

그 외에 암세포의 약제에 대한 감수성을 변화시켜 암에 대한 새로운 치료법을 개발코자 하는 시도들이 진행중인데, 대표적인 임상시도로 바이러스의 thymidine kinase(tk) gene을 암세포에 발현시켜 암세포가 ganciclovir와 같은 항바이러스제제에 의해 파괴되도록 유도하는 임상시도가 현재 뇌종양환자를 대상으로 시행중이다.

또, 골수조혈모세포가 항암제에 의해 손상받는 것을 방지키 위한 시도로 조혈모세포내에 mdr(multi-drug resistance) 유전자를 발현시키는 전략이 추진되고 있는데, 이 시도가

성공적으로 이루어질 경우, 골수조혈모세포의 손상없이 고농도의 항암화학요법이 수행될 수 있어, 기존의 항암화학요법의 성적을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

그런데, 직접적인 공격전략은 실험실에서는 쉽게 이루어질 수 있을지 모르나, 직경 1cm의 종양이 10억개(10^9) 이상의 암세포로 구성되어 있음을 감안할 때, 모든 종양세포의 유전정보조작을 통하여 암을 퇴치하려는 것은 기술적으로 쉽지 않다. 또, 인체내에서 정상세포에 손상을 주지 않고 암세포의 유전자만 조작하는 데는 많은 어려움이 있기 때문에 직접적인 공격전략이 성공적으로 임상에 이용되기 위해서는 해결해야 할 과제가 많다.

2. 유전자치료를 이용한 항암면역반응의 조절

직접적인 공격전략의 문제점을 극복하고, 임상응용의 가능성을 높인 유전자요법이 면역요법을 이용한 치료전략이다. 이는 환자의 자기방어능인 면역기능이 암을 파괴할 수 있도록 유도하는 과정에 유전공학의 기법을 응용하는 방식으로, 암종괴의 일부세포에만 유전자조작이 이루어지더라도 잇달아 촉발되는 면역반응이 대부분의 암세포를 파괴할 수 있다는 높은 기대때문에, 현재 진행중인 암의 유전자치료의 주를 이루고 있다. 면역요법은 크게 수동면역요법과 능동면역요법으로 분류될 수 있으며, cytokine유전자가 널리 이용되고 있다.

1) 수동면역요법전략에서의 이용

미국국립암연구소의 Rosenberg등은 tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)에 tumor necrosis factor (TNF-α) 유전자를 이입하여 TIL의 항종양효과를 극대화시키고자 하였는데, 이들의 시도의 이론적 배경은 TNF가 동물실험에서는 항암효과가 잘 증명되어 있으나, 임상시험에서는 심한 부작용때문에 바라는 바의 항암효과가 나타날 수 있는 용량을 투여할 수 없어 이를 TIL을 이용하여 극복코자 하였다. 즉, 동물실험자료에 기준할 때, TNF-α 가 효과적인 항암효과를 지닐 수 있는 용량은 400-500 g/kg/day인데, 인체에서는 TNF-α 의 전신독성때문에, 5 g/kg/day 이상의 용량을 투여할 수 없다. 또 다른 문제는 TNF-α 는 반감기가 짧아 한번 주입으로 지속적인 효과를 기대하기 어렵다. 이같은 배경에서, Rosenberg등은 TIL이 종양에 선택적으로 이동할 수 있다는 성질을 이용하여, TNF-α gene을 종양부위에 이동시킬 수 있는 carrier로 TIL을 사용하였다.

TNF-α gene이 이입된 TIL은 종양으로 이동하여 종양부위에만 고농도의 TNF-α 를 지속적으로 생산할 수 있기를 기대할 수 있어, 전신적인 부작용을 염려함이 없이 TNF-α 의 항암효과를 기대할 수 있다. 그런데, 그들의 연구는 최초로 유전자요법을 암환자에게 시도하였다는 점에서는 큰 의의를 지니나, TNF-α gene의 이입을 받은 TIL이 TNF-α gene을 제대로 발현시키지 못하고, 처음의 예상과는 달리 주입된 TIL의 일부(0.005%/gm tumor tissue)만이 종양부위에 도달하는 등의 문제점 때문에 성공을 거두지 못하였다.

2) 능동면역요법전략에서의 이용

이같은 배경에서 유전자조작을 통한 면역반응의 증진시도를 다른 각도에서 실시코자 많은 시도가 이루어지고 있다. 이중 가장 관심을 끌고 있는 분야는 종양세포에 직접 cytokine gene을 이입하여 종양세포자체가 cytokine을 분비하게 함으로써, 환자에게서 능동적으로 면역반응을 유발하는 시도이다. 이를 “(tumor-cell-targeted) cytokine gene therapy”라고 총칭하는데, 미국을 중심으로 여러 연구소에서, IL-2, IL-4, TNF, gamma-interferon, G-CSF, GM-CSF등의 유전자를 암세포에 이입할 경우, 이같은 유전자를 이입받은 암세포는 TIL과는 달리 cytokine유전자를 잘 발현하였다. 동물실험에서는, cytokine유전자가 이입된 종양세포주를 동계의 구서에 주사하였을때 종양형성(tumorigenesis)이 억제되었으며, 먼저 cytokine유전자가 이입된 종양세포를 주사한 뒤 변형되지 않은(cytokine유전자가 이입되지 않은) 종양세포를 주입할 경우 종양생성이 감소되는 것을 관찰할 수 있어 cytokine유전자가 이입된 종양세포가 항암면역반응을 유발할 수 있음이 확인되었다. 동물실험 결과는 환자의 암세포를 분리해낸 후 여기에 cytokine유전자를 이입하여 환자에게 다시 주입하는 일종의 자가암세포를 이용한 백신요법의 가능성을 보여주고 있어 관심을 끌고 있다.

즉, 체외에서 조작된 암세포를 이용하여 암세포에 대한 면역반응을 유발하여, 환자의 체내에 남아있는 잔여암세포를 파괴하고자 하는 것이다. 예로, 위암환자의 경우 위암절제술만 시행받은 경우, 큰 암덩이는 제거되었으나, 미세한 잔여암세포(minimal residual disease)가 체내에 남아 있어 이것이 화근이 되어 곧잘 재발하는 것이 문제점이었다. 그런데, 위암절제술시 암세포를 분리하여 암세포주를 확립한 후 여기에 면역반응촉진유전자(cytokine gene등)를 이입한 뒤, 이를 환자에게 재주사하면 유전자조작으로 변형된 암세포는 면역반응을 유발하게 되고 이 면역반응으로 잔여미세암세포들이 파괴되어 재발을 방지할 수 있게 되기를 기

Table 2. Cancer Gene Therapy Trials의 전략

Approach	Gene	No. of trials
Immune enhancement	Antigen or costimulatory molecules	104
	Cytokine	126
	Lymphocyte receptor	9
	Antibody	2
Direct tumor killing	Suicide	60
	Tumor suppressor	56
	Antisense	12
Bone marrow protection	Drug resistance	12
Other		22
Total		403

대할 수 있다.

그런데, 상기 cytokine gene therapy는 체외에서 암세포를 조작하는 것을 전제로 이루어지고 있기 때문에, 개별환자로부터 각각 암세포주를 확립해야 하는 현실적인 한계점이 있어 많은 환자를 대상으로 하는 보편화된 항암치료전략으로서의 가능성이 떨어진다. 이런 배경에서 암환자의 종양부위에 직접 원하는 유전자를 주입한뒤 발현시켜 면역반응을 촉발코자 시도되고 있는 임상시도가 최근 활발히 이루어지고 있다.

3. 문제점과 개선 방향

그런데, 지난 10여년간의 임상연구에서 문제점도 많이 발견되었다. 1999년 9월 미국 펜실바니아대학에서 유전자치료를 시행받은 한 환자가 사망하여 안전성에 문제가 제기되면서, 과연 기존의 치료법을 능가할 수 있는 것인가에 대한 의구심이 일고 있다. 현재로서는 어느 유전자치료도 기존의 다른 치료법을 대체할 만한 성적을 보이고 있지 못하다. 여러가지 기술적인 한계점이 있는데, 이중 가장 어려운 점은 많은 수의 세포의 유전적 구성을 바꾼다는 것이 쉽지가 않다(낮은 유전자 이입율)는 점이다. 1gm의 조직이 10억개의 세포로 구성되어 있음을 생각하면, 인체내의 수많은 세포들의 유전적 구성을 변환시킨다는 것이 쉽지 않음을 이해할 수 있다. 낮은 이입율과 함께, 일단 이입된 유전자가 지속적으로 기능을 발현하지 못하는 점도 문제점이다.

1) 치료유전자

현재까지 이용된 유전자는 100개정도로 제한적이었다. 표2에서 보여주듯이 현시점에 사용되는 유전자의 대부분은 면역반응을 증진시킴이 위한 것이다.

2) Vector

recombinant vectors (plasmids, retroviral vector, adenoviral vector등)이 널리 이용되어 왔다. 향후 과제는 보다 효율적인 vector의 개발이다. 종래에는 바이러스의 증식위험을 염려하여replication-defective viral vector를 사용하였으나, 최근에는 종양내에서만 선택적으로 증식하는 replication-competent virus를 항암치료목적(oncolytic virus)으로 사용하기 시작하고 있다. 대표적인 연구결과는 p53변이가 있는 암세포에서만 증식하는 E1B attenuated adenovirus인 ONYX-015의 임상응용이다.

특히, 암환자를 대상으로 한 연구에 이용될 vector는, *ex vivo*에서 조작하는 경우를 제외하고, 대부분 *in vivo* approach를 전제로 한 vector에 대한 연구가 임상적으로 이용가능성이 높다고 본다. 따라서, adenovirus나 non-viral vector에 대한 연구가 중요하며, 기존의vector의 문제점을 극복하기 위한 시도들이 줄을 이을 것으로 전망된다.

3) 치료전략

실험적인 임상시도보다는 signal transduction, transcriptional control, mitosis, apoptosis, angiogenesis, metastasis 등에 관계하는 특이적인 target gene을 발견하고, 그 기능을 차단하는 새로운 유전자조작기법의 개발이 필요하다. 즉, molecular targets을 항암치료제 개발에 연계시키는 노력이 필요하다. 또, 항암유전자치료의 중요한 부분인 면역유전자치료(immuno-gene therapy)는 암세포에 대한 관용상태를 극복하는(암세포에 대해 자가면역반응을 유도하는) 전략에 대한

관심이 필요하다. 이는 자가 면역질환에 대한 유전자치료 개발에 반대되는 개념으로 항암면역기전에 대한 근원적 이해와 이를 조절할 수 있는 기술개발이 중요하다고 본다.

지난 10여년간 유전자치료를 암환자를 대상으로 적용하여 효과를 증명하려는 많은 임상시도에도 불구하고, 유전자치료는 항암치료의 표준요법으로 받아 들이기에는 치료성적이 만족스럽지 못하다. 대부분의 경우, 유전자조작을 통한 교정이 임상적 효과를 거둘 정도의 수준을 보여 주지 못하였으며, 이입된 유전자도 짧은 시간내에 발현기능을 상실하는 문제점이 드러났다.

이같은 유전자치료의 현실적인 한계를 극복하기 위해 1) 치료유전자, 2) vector, 3) 치료전략 등의 개선이 이루어져야 하는데, 이를 위해서는 서둘러 임상시험을 하기보다는 기초연구에 좀더 노력을 기울여야 할 것이다. 특히, 최근 targeted gene delivery, replication-competent viral vector를 이용한 치료전략은 높은 가능성을 보여 주고 있다.

전 망

1. 종양특이항원을 면역세포가 잘 인식할 수 있게 antigen presentation기전을 강화하기 위해 dendritic cells (DC) 과 같은 antigen presentation cell(APC)을 치료에 이용코자 하는 연구들이 활발히 진행될 것으로 예상된다.

2. 세포치료가 발전하기 위해서는 암 환자의 면역기능을 강화할 수 있는 전략이 필요하다. 이를 위해 미국국립암센터에서 적극적인 개발을 추천한 대표적인 분야는 다음과 같다.

1) T cell growth factors (IL-15, IL-7, IL-21)

2) adjuvants (IL-12, CpG, Flt3L 등)

3) anti-checkpoint and varied agents (anti-PD-1 and/or anti-B7-H1, anti-4-1BB, anti-CTLA-4 등)

4) co-stimulatory and varied agents (anti-CD40 and/or CD40L, anti-TGF-beta 등)

3. 암은 인류가 가장 두려워하는 병이며, 암의 정복에 까지 이르는 데에는 긴 여정이 남아 있다고 본다. 그런데, 인간유전체사업 (Human Genome Project)등을 통하여 암의 병태생리를 규명할 수 있는 새로운 유전자를 찾는 노력이 성공을 거두고, 또 이를 환자의 병변에 쉽게 적용하여 발현시킬 수 있는 기술이 개발되어 유전자치료를 이용하여 암에 대한 인체의 면역능을 항진시킬 수 있다면 항암치료영역에 하나의 전기를 이룰 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/

2) National Cancer Institute. *Report of the NCI Immunotherapy Agent Workshop to develop a ranked list of agents with high potential for use in treating cancer. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health (July 12, 2007)*

3) Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. *Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. Apr;8(4):299-308, 2008*

4) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. *Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nat Med. Sep;10(9):909-15, 2004*

5) Liu TC, Kirn D. Gene therapy progress and prospects cancer: oncolytic viruses. Gene Ther. 2008 Apr 17; <Epub ahead of print>

6) Cell Therapy Markets. TriMark Publications. July 2007 (TMRCTHER07-0701)