

엔지니어링 마이크로바이옴 개발 동향

박봉현 책임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
장준호 부장 CJ바이오사이언스 사업개발팀

개요

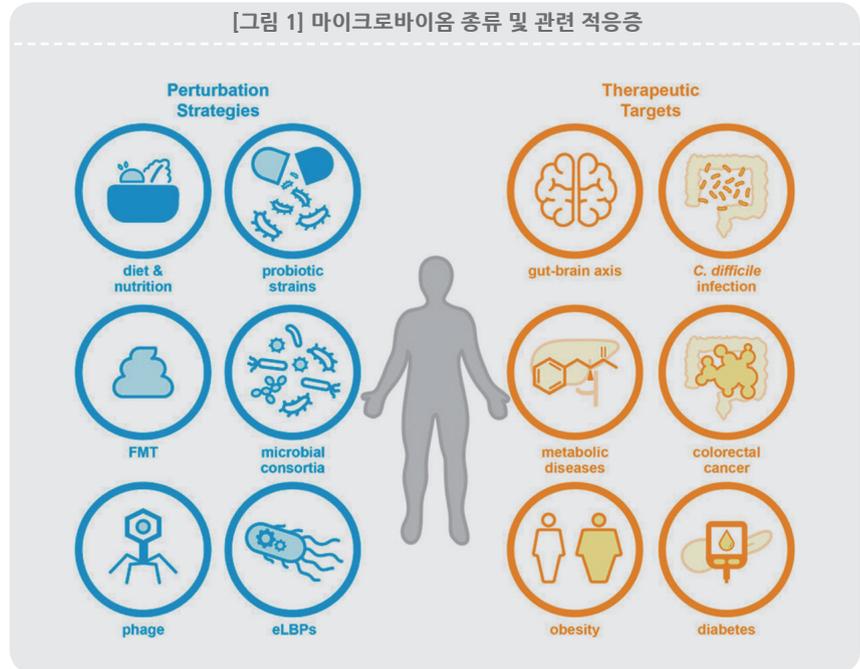
합성 및 시스템 생물학은 마이크로바이옴 분야에서 질병을 이해, 진단 및 치료할 수 있는 다양한 기회를 제공할 수 있는 수단이다. 이 새로운 접근법은 특정 균주를 제거하거나 특정 대사체의 생성을 감소시키는 등 마이크로바이옴을 조작하여 질병을 호전시키거나 치료할 수 있다. 최근 '22년 11월, 마이크로바이옴이 치료제로써의 가능성을 보여준 첫 번째 사례로 FDA는 페링 제약사의 레비요타를 최초의 마이크로바이옴 기반 치료제로 승인하였다. 마이크로바이옴에 대한 관심이 집중되고 있는 시점에 마이크로바이옴의 엔지니어링 기술과 전략, 규제를 살펴보도록 한다.

엔지니어링 마이크로바이옴

인간 마이크로바이옴은 신경질환, 암, 염증성 질환을 포함한 많은 질병과 관련되어 있다. 인간 건강에 대한 영향은 치료목적을 위해 숙주-마이크로바이옴 시스템의 구성과 기능을 조정하기 위한 엔지니어링 방법을 촉진하였다. 유망한 방법 중 하나는 변형된 미생물을 사용하는 것이며 최근 몇 년 동안 이 치료법의 안전성과 효능을 평가하기 위해 고안된 임상시험의 수가 증가하고 있다.

인간 마이크로바이옴은 엄청나게 복잡한 군집이지만 그 구성과 기능에 영향을 미치기 위한 많은 전략들이 있다. 일반적인 방법 중 하나는 사람에게 건강상 이점을 주는 것으로 생각되는 프로바이오틱 박테리아를 사용하는 것이다. 1,000개 이상의 많은 임상시험은 프로바이오틱스의 효과가 파킨슨, 코로나19, 아토피피부염과 같은 적응증에 다양할 수 있음을 시사한다. 또한, 여러 종을 자연 또는 합성 컨소시엄의 일부로 사용할 수 있다. 대표적인 예로 건강한 개인의 대변을 사용하여 환자의 불균형한 미생물군을 대체하려고 시도하는 대변 미생물이식

(FMT)이 있다. 현재 FMT를 연구하는 많은 임상시험이 있으며 표준요법에 반응하지 않는 클로스트리디오이데스 디피실(Clostridioides difficile) 감염증에 FMT사용을 허용하고 있다.

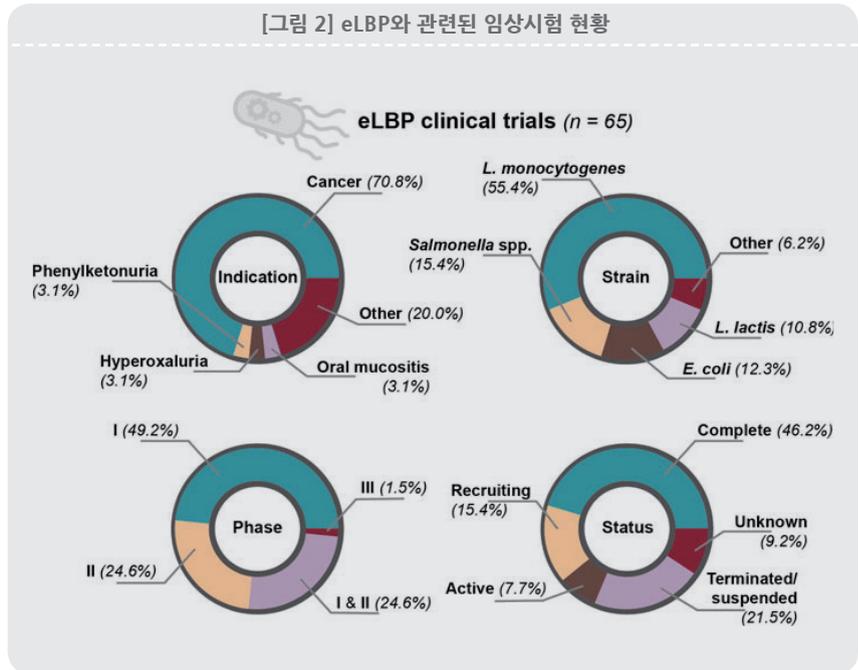


다른 전략으로는 공학적 마이크로바이옴이 있으며 eLBP가 포함된다. eLBP(Engineered live biotherapeutic products)는 특정 진단 또는 치료기능을 수행하도록 유전적으로 변형된 미생물을 말한다. 이 전략의 간단한 예는 치료효능을 가진 분자를 발현하도록 박테리아를 재설계하는 것이다.

마우스 대장염 치료를 위해 인터루킨-10을 생산하도록 L. lactis를 조작하여 입증하였고 (Steidler et al., 2000), 더 최근의 예에서는 L. lactis를 조작하여 β-lactamase를 생성하였고 이는 해당 균주가 마우스모델에서 암피실린 유도 이질증을 감소시킬수 있음을 보여주었다 (Cubillos-Ruiz et al. 2022).

현재까지 이 전략의 대부분은 실험실 내 또는 동물모델에서만 테스트되었다. 최근 몇 년동안 점점 더 많은 eLBP 임상시험에서 인간에서의 안전성 및 효능에 대한 데이터를 얻었으며 임상 단계와 상태에 대한 결과는 아래와 같다.

[그림 2] eLBP와 관련된 임상시험 현황



eLBP를 활용하여 표적하는 가장 많은 적응증은 암이다. 박테리아로 암을 치료하는 것은 새로운 개념이 아니며 많은 박테리아 종은 종양 미세환경 내에서 종양을 우선적으로 군집화(Colonization)하는 고유한 능력을 가지고 있다. 또한 서로 다른 종양 유형에서 드러나는 뚜렷한 미생물군 구성이 있음이 밝혀짐에 따라 박테리아를 종양 내에서 직접 국소 치료제를 생산하기 위한 수단으로 활용하는데 관심이 증가했다.

현재 임상시험에서 암에 초점을 맞춘 eLBP는 *L. monocytogenes*(36개 시험)과 *Salmonella* 아종(10개 시험)이다('22년 9월 기준). 독성이 감소된 *L. monocytogenes* 균주는 특정 형태의 암에 대한 백신역할을 하도록 조작되며 대표적으로 HPV 관련 암 치료를 위해 Advaxis에서 개발한 ADXS11-001이 있다. 이 균주는 자궁경부암 치료를 위한 여러 임상시험을 거쳤으며 고위험 자궁경부암에 대해 임상3상시험('23년 6월 종료예정)을 수행하고 있다.

Salmonella 아종도 종양 조직을 침투하고 조직 내에서 우선적으로 성장할 수 있기 때문에 일반적으로 사용되며 Vaximm이 개발한 VXM01 균주는 혈관 내피 성장 인자-2를 생산하도록 조작되었다. 진행성 췌장암, 교모세포종을 대상으로 임상시험을 진행하였으며 종양 조직의 CD8/Treg 비율을 긍정적으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 유망한 결과에 따라 현재 재발성 교모세포종을 타겟한 1/2상 임상시험 환자를 모집 중이다.

Synlogic의 *E. coli* 균주인 SYN1891은 CDA 발현을 통해 항종양 면역을 유발하도록 조작되었으며 단독 또는 아테졸리주맙과의 병용요법으로 임상1상을 수행하고 있다.

합성생물학 기술은 고유의 단백질과 유사한 단백질을 생성할 수 있게 해주어 사람의 신진대사 문제로 인한 질환을 치료할 수 있다. Synlogic의 SYN1618은 페닐알라닌을 소모하도록 설계되었으며 페닐케톤뇨증을 대상으로 임상1/2a 시험에서 안전하고 내약성이 우수함을 보여주었다. 다른 파이프라인 SYN8802는 *Oxalobacter formigenes*의 옥살산 분해경로 유전자를 발현하여 oxalate를 formate로 전환하도록 설계되었으며 고산소뇨증에 대해 안전성과 효능평가를 위해 임상 1상 시험을 진행하였다. 또한, Novome Biotechnologies사의 NOV-001도 고산소뇨증을 적응증으로 건강한 사람을 대상으로 안전성, 내약성 및 초기효능에 대한 임상1상을 진행하였다.

대부분의 많은 eLBP는 특정 분자의 발현을 기초로 하지만 최신 엔지니어링 기술은 더 복잡한 시스템 개발을 가능하게 한다. 동적방식으로 환경신호를 감지하는 바이오센서, 특정 환경에서 치료효능을 나타내는 엔지니어링된 균주, 유전자 조작된 박테리아 기반 생체물질 등이 그 예이다. eLBP는 단일 균주로부터 다수의 치료효과를 나타낼 수 있어 기존의 방법과 차별화되며, 이러한 시스템이 예측가능하고 견고한 방식으로 작동하는지 평가할 수 있는 방법론이 점차 발전할 것이다.

규제 고려사항

LBP는 인간의 질병이나 상태를 치료, 완치 또는 예방하기 위해 설계된 그리고 개발된 살아있는 유기체로 정의된다. 유기체 내에서 유전물질을 추가, 삭제 또는 변경하여 조작된 경우 유전자변형 유기체(재조합 LBP)를 포함할 수 있다. 미국과 유럽에서 LBP를 개발하려면 생산된 각 배치의 안전성, 신뢰성, 견고성 및 일관성을 확립하여 품질을 입증해야 하며 또한 의약품 승인을 받으려면 미생물을 제조, 가공 및 포장하는 시설이 cGMP규정에 따라 운영되어야 한다.

eLBP의 임상개발에 관한 특정한 추가 고려사항은 다음과 같은 몇 가지를 포함한다.

- 1) 외부에서 도입된 유전자의 서열은 조작된 임상후보 균주에 대한 완전한 서열과 함께 규제 서류에 포함되어야 한다.
- 2) 시간이 지남에 따라, 특히 발효 중에 균주 변형의 안정성을 뒷받침하는 증거가 필요하다.
- 3) 유기체가 숙주에서 복제되거나 지속되는 능력과 엔지니어링에 통합된 전략은 규제과정과 임상시험에 필요한 데이터에 영향을 미칠 수 있다.

- 4) 외래성 인자에 의한 오염여부를 확인하기 위한 분석은 모든 제품에 필요하지만 살아있는 박테리아 기반 제품의 경우 특히 어려울 수 있다.
- 5) 인체 유래 마이크로바이옴을 유전적으로 변형하였기 때문에 안전성 데이터 확보에 조금 더 주의를 기울여야 한다.

마치며

eLBP는 환자 내부의 신호를 감지하고 질병 부위에 반응하며 독성에 대한 우려를 완화한 살아 있는 의약품을 제공할 수 있는 잠재력을 갖고 있어 맞춤형 의학 연구에 새로운 기회를 불러일으키고 있다. 엔지니어링된 마이크로바이옴은 생리학적 또는 병리학적 신호를 기반으로 인체의 작용부위에서 조건에 반응하고 효능을 발휘하도록 설계된 살아있는 치료제이다.

국내기업들도 마이크로바이옴 연구를 활발히 추진하고 있으며 정부도 발맞추어 식의약 규제 혁신 100대 과제에 '혁신기술 바이오의약품 신속개발 지원'을 포함시켜 마이크로바이옴 산업의 규제 허들을 해소하려 노력하고 있다. 또한 산업부는 '휴먼마이크로바이옴 상용화 제품 기술개발사업'을, 과기부는 '국가 마이크로바이옴 이니셔티브 사업'을 각각 예비타당성조사로 신청하였지만 타당성 및 연계성 부족 등의 이유로 탈락하였다. 그러나 산업부, 과기부, 복지부 등 6개 부처는 '25년-'32년까지 총 8년간 약 4,000억원 규모의 마이크로바이옴 신규사업을 새롭게 기획중에 있다.

현재 마이크로바이옴 분야에 대한 국내외 규제 선례는 부족한 상황이지만 현재 허가를 받은 FMT요법에 대해 미국은 새로운 생물학적 제제로 규제하고 있으며 캐나다는 생물학적 약물로 규제하고 있다. EU는 개별 회원국의 규제에 따라 다르게 적용하고 있어 서로 다른 관할권에서 다양한 접근방식으로 인해 마이크로바이옴 개발이 어려워질 수 있으며 불확실성이 지속될 수도 있다. 하지만 세포유전자치료제와 같은 다른 첨단 의약품에 대한 최근의 사례를 본보기 삼아 규제 기관과의 정기적인 상호작용이 초기성공의 열쇠가 될 것이다.

마이크로바이옴은 초기 입증된 위장질환 중심으로 개발 초점을 두었으며 이제는 암에서 염증성질환 및 신경학에 이르기까지 장 외부의 질병을 목표로 하고 있다. 마이크로바이옴의 주요 이점인 안전성은 치료제 개발로의 성공을 촉진할 수 있는 중요 요소이다. 이는 지난 몇 년 동안 제약산업에서 마이크로바이옴을 높이 평가하고 관심을 가지기에 충분하다. 곧 예상되는 경구용 마이크로바이옴 치료제의 승인으로 경쟁력을 입증할 일만 남아있다.

< 참고자료 >

1. Synergies of Systems Biology and Synthetic Biology in Human Microbiome Studies, *Frontiers in Microbiology*, 2021.08.31.
2. Microbiome engineering: engineered live biotherapeutic products for treating human disease, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022.09.16.
3. Developing a new class of engineered live bacterial therapeutics to treat human diseases, *Nature Communications*, 2020.04.08.
4. Development of synthetic biotics as treatment for human diseases, *Synthetic Biology*, 2022.01.31.
5. Regulatory challenges for microbiome therapeutics in the EU and beyond - focus on FMT, *mewburn*, 2022.09.12.
6. Development of synthetic biotics as treatment for human diseases, *Synthetic Biology*, 2022.01.31.

Writer

박봉현 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 책임연구원

Reviewer

장준호 CJ바이오사이언스 사업개발팀, 부장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2023년 4월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
 KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 75
 ISSN 2508-6812