

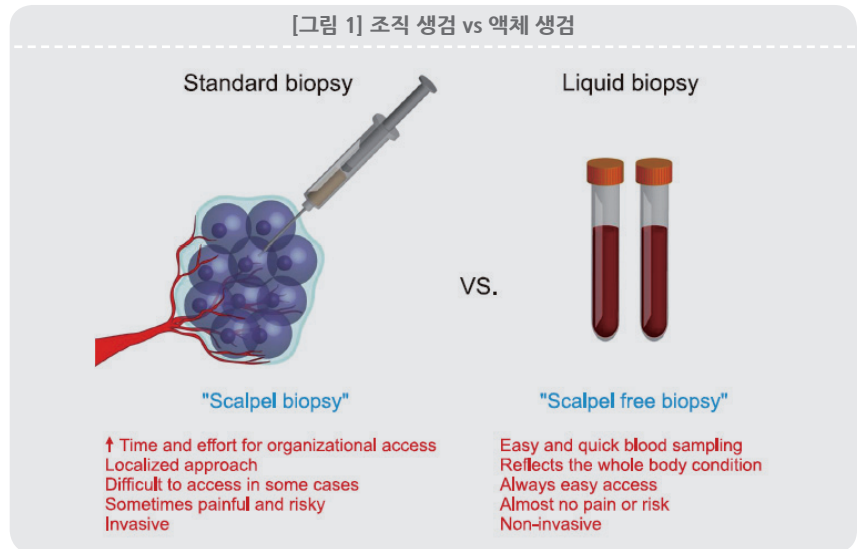
실시간 액체생검

김 준 차장 정진국제특허법률사무소
 이숙진 수석연구원 개인유전체사업부부장, 마크로젠

🏥 개요

혈액, 소변 등에 존재하는 핵산 조각들을 분석하여 실시간 암 등의 질병 진행을 추적하는 기술로 비침습적 방법으로 환자로부터 시료를 얻기 용이하며 질병의 발생 및 진행과정을 예측하여 추적관찰이 가능함. 특히 암 분야에서 개인 맞춤 치료에 사용 가능함.

[그림 1] 조직 생검 vs 액체 생검



출처: 강은아 외, Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res: Vol 18, No 3(2018)

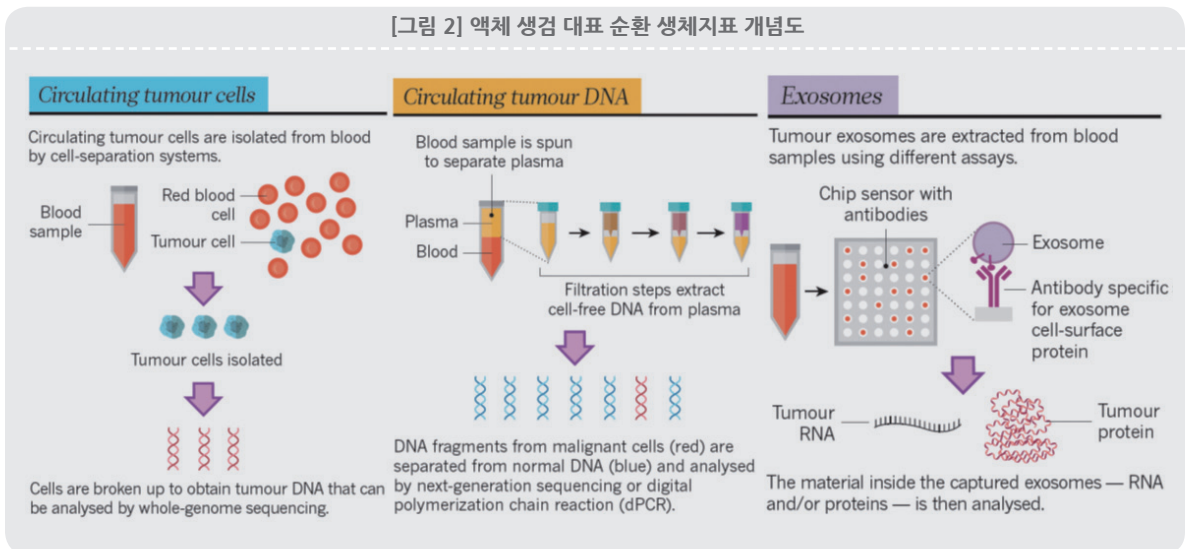
액체생검에 활용되는 대표적 순환 생체지표는 혈액순환종양세포(circulating tumor cells, CTCs), 엑소좀(exosome), 혈액순환종양 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)가 있음.

[표 1] 액체 생검에 활용되는 대표적 순환 생체 지표

구분	내용
CTC	<ul style="list-style-type: none"> · 원발성 암으로부터 떨어져 나와 혈액을 타고 순환하는 암세포로 암 조직과 같은 유전 정보를 가지고 성질이 비슷할 것으로 예상되어 체외배양을 통해 마우스 종양모델을 만들거나 표적 항암제 선별에 활용 가능 · 하지만 혈액 내 극미량으로 존재하기 때문에 이를 효과적으로 분리하고 활용해 분자 진단하는 기술 개발이 진행 중임
엑소좀	<ul style="list-style-type: none"> · 엑소좀은 소변, 혈액, 타액, 객담, 복수를 포함한 모든 체액에 존재하며 유래된 세포의 유전정보 등을 가지고 있어 바이오마커로 이용 가능
ctDNA	<ul style="list-style-type: none"> · 종양 특유의 종합적인 유전적인 정보를 가지고 있고 가변성에 의해 종양의 현재 상태에 대한 정보를 파악하는데 용이함 · 그리하여 암 치료 경과 모니터링, 종양의 동태 파악 등에 활용 가능함

출처: 생명공학정책연구센터, 순환 종양세포 DNA 탐지기술(2017)

[그림 2] 액체 생검 대표 순환 생체지표 개념도



출처: K.R. Chi, Nature, 532,269(2016)

액체생검 기술은 지난 2017년 세계경제포럼 선정 10대 미래 유망기술로 선정되었고 2020년 생명공학정책연구센터에서는 실시간 액체생검 기술을 바이오 미래 유망 기술 중 하나로 선정 하였음.

 해외 동향

로슈, 지노믹헬스, 그레일, 가던트헬스 등이 대표적인 해외 액체생검 관련 업체라고 볼 수 있음.

[표 2] 국외 액체생검 관련 대표 업체

기업	내용
로슈	<ul style="list-style-type: none"> · 세계 체외진단시장의 리더 · 순환종양유전자를 이용하여 비소세포폐암 치료제 타세바의 동반진단기술을 개발하였는데 Real time PCR을 이용한 EGFR 유전자 변이 검출 키트인 '코바스 EGFR변이 검사 v2'로 2016년 미 FDA 승인됨
지노믹헬스	<ul style="list-style-type: none"> · 암 진단기기 개발업체 · RT-PCR을 기반으로 한 진단법을 개발하였으며 방광암에서 사용될 수 있는 cfDNA 검진법 개발
그레일	<ul style="list-style-type: none"> · 세계적 유전체 장비기업인 일루미나(Illumina) 자회사인 그레일(Grail)은 제프베저스, 아마존 창립자와 빌 게이츠 마이크로소프트 공동창립자 등에게서 1억 달러를 투자받으며 화제를 모았고 창업 1년만에 1조 원에 가까운 투자로 임상연구 자금을 확보해 가장 유망한 바이오텍 중 하나임 · 2018년 미국 임상종양학회(ASCO)에서 발표한 혈액 기반 조기 암 진단 연구결과가 초기 폐암을 50% 정도만 진단하는 것으로 나타나 혹평을 받았으나 2019년 5월, 'Annals of Oncology'에 따르면 1년 사이 75%까지 정확도를 끌어올렸으며 위양성(false-positive)은 단 한 건도 발견되지 않았음
가던트헬스	<ul style="list-style-type: none"> · 미국 유전자 분석 기업으로 혈액에 떠돌아다니는 암세포 유래 DNA 조각(Cell-free DNA; cf DNA)을 NGS로 분석하는 서비스를 세계최초로 시작하였고 기업가치를 8조 원으로 평가받으며 소프트뱅크로부터 약 4,000억 원의 투자를 받음 · 일본 국립암센터 연구팀과 연구를 진행한 결과, RAS 정상형(wild-type) 및 EGFR 억제제 불응성이면서 가던트360 액체생검 검사로 HER2 증폭이 확인된 전이성 대장암 환자들의 33.3%는 가이드라인에서 권고하는 표적 병용요법(허셉틴+퍼제타)을 받은 뒤 종양이 수축되는 것을 확인함

출처: 생명공학정책연구센터, 2020 바이오 미래유망기술(2020) 재가공

국내 동향

국내에는 파나진, 이원다이애그노믹스, 테라젠지놈케어, 지노믹트리, 싸이토젠 등이 대표적인 액체생검 개발업체임.

[표 3] 국내 액체생검 관련 대표 업체

기업	내용
마크로젠	<ul style="list-style-type: none"> · 1997년 설립된 국내 최대 규모의 글로벌 유전체 분석 전문 기업으로 정밀의학 분야 공동 연구 및 기술 개발의 선두 주자 · K-MASTER사업단과 함께 임상 검체를 대상으로 하는 액체 생검 서비스 제공 및 최적의 패널 개발 · 국내 최고 수준의 높은 NGS 기술력과 noise modeling을 이용한 분석 알고리즘을 개발하여 매우 소량의 cfDNA에서도 높은 민감도 확보 · 1000명 이상의 한국인 cfDNA 임상 검체 분석 데이터를 기반으로 위양성 (false-positive) 변이 제거를 위한 데이터 베이스 구축
파나진	<ul style="list-style-type: none"> · PNA(DNA의 생화학적 불안정성을 보완하기 위해 유기합성으로 개발된 인공 DNA) 기반 유전자 분자진단 전문기업 · 파나뮤타이퍼 R EGFR 진단키트를 통해 조직 및 혈액 검체를 대상으로 47개 EGFR 유전자 돌연변이를 정성적으로 검출함으로써 표적항암제 처방을 위한 동반진단 가능해짐.
이원다이애그노믹스	<ul style="list-style-type: none"> · 2013년 이원의료재단과 DIAGNOMICS社의 한미합작법인으로 세계에서 손꼽히는 액체생검 보유기업. · EDGC S-CAN(암 조기진단 스크리닝 서비스)는 혈장 내 떠다니는 유리 DNA(cfDNA)를 추출한 뒤 체세포 돌연변이와 암 유발 패턴을 선별해 데이터화하는 고난도 유전체 분석 기법. · 또한 매우 적은 양의 순환종양 DNA를 통해 변이를 검출하는 액체생검 분석 과정 중 가장 큰 기술적인 한계였던 PCR 증복과 시퀀싱 과정에서 발생하는 오류를 제거하는 연구 진행 중임.
테라젠지놈케어	<ul style="list-style-type: none"> · 테라젠이텍스의 자회사. · 혈액암 항암 치료 호나자를 대상으로 혈액 내 돌아다니는 미세한 바이오마커를 분석해 잔존 종양 성분이 있는지 추적 탐지하는 기술 연구. · 연세대학교 의과대학과 액체생검 기반 종양추적 및 탐지기술 공동연구를 위한 MOU 체결.
지노믹트리	<ul style="list-style-type: none"> · DNA 메틸화를 활용한 신규바이오마커 발굴기술 보유 기업. · 대장암(SDS-2), 방광암(PENK), 폐암(PCDHGA-12) 유전자에 대한 조기진단키트를 개발하고 대장암 조기진단 키트인 얼리텍트는 시장 출시. · 얼리텍트는 민감도와 특이도 측면에서 경쟁제품과 유사하거나 높은 결과를 보였으며 가격 측면에서 경쟁제품의 1/3 수준으로 경쟁력을 보유하고 있음.
싸이토젠	<ul style="list-style-type: none"> · 세계 최초로 순환종양세포(CTC) 기반 액체생검 플랫폼을 상용화하였고 이를 기반으로 글로벌 제약사 신약개발 사업에 참여하고 있으며 최근 글로벌 기업인 Thermo Scientific과 공동기술개발 협약 체결함. · 순환종양세포를 손상없이 살아있는 상태로 검출해 분석 배양하는 플랫폼 보유.

출처: 생명공학정책연구센터, 2020 바이오 미래유망기술(2020) 제4기공

 기대효과

액체생검 시장규모는 2016년 2,349만 달러에서 연평균성장률 15.6%로 2030년 약 24억 달러로 100배 이상 급격한 성장할 전망이다.

현재까지는 암종별 바이오마커의 불확실성에 따른 진단 정확도가 높지 않아 추가적으로 표준화된 검사 기준 및 임상시험을 통한 검증이 필요하지만 실시간 액체생검 기술이 상용화된다면 환자에 따른 맞춤형 치료를 통해 최적화된 치료법 적용이 가능하고 부작용 및 불필요한 치료를 최소화할 수 있을 것으로 기대됨.

< 참고자료 >

1. 생명공학정책연구센터, 2020 바이오 미래유망기술(2020)
2. K. R. Chi, Nature, 532, 269(2016)
3. 생명공학정책연구센터, 순환 종양세포 DNA 탐지기술(2017)
4. N. Karachaliou et al., Ann Transl Med 2015;3(3):36(2015)
5. 강은아 외, Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res: Vol 18, No 3(2018)

Writer

김 준
 정진국제특허법률사무소, 차장
 전화: 02-6677-7634
 e-mail: kj1374@jjpat.com

Reviewer

이숙진 마크로젠, 박사

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2020년 03월 | 발행인 : 서정선 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 76
 ISSN 2508-6812