

RNAi 치료제 개발 동향

김영호 대리 한국바이오협회 산업정책부문
홍선우 연구소장 올릭스주식회사

RNAi (RNA interference)

- RNAi란 siRNA (short interfering RNA)라고 불리는 짧은 가닥의 dsRNA (double strand RNA)에 의해 서열 특이적으로 유전자 발현이 억제되는 현상을 말함. 1998년 예쁜꼬마선충에서 dsRNA가 서열 특이적으로 유전자의 silencing을 일으키는 것을 발견한 이후¹, 2001년 포유류 세포에서도 siRNA에 의한 서열 특이적 유전자 발현 억제가 가능하다는 것이 증명되어² 현재까지 RNAi 연구가 진행되어 오고 있음.

RNAi 치료제

- 이론적으로 RNAi 현상을 통해 체내 특정 유전자의 발현을 선택적으로 억제시킬 수 있음. 이러한 점을 착안해 질병에 관여하는 특정 유전자의 발현을 선택적으로 억제시키는 siRNA 기반 RNAi 치료제 개발이 시도되고 있음.

RNAi 치료제는 각종 암, 심혈관계, 퇴행성 뇌질환, 안과적 질환, 대사 질환, 바이러스 감염과 같은 다양한 질병에 적용이 가능하며, 기존 약물 치료 효과가 제한적인 난치성질환에 적용 가능한 장점이 있음.³ 하지만, siRNA를 생체 내 표적 세포에 이르기까지 전달이 어렵다는 치명적인 문제가 있음.³ 면역반응, 부형제 독성, off-target effect, on-target effect 등 해결해야 할 다양한 문제가 있지만, 표적세포에 전달하는 것이 가장 중요한 문제로 자리 잡고 있음.³ 따라서 siRNA 서열 디자인과 함께 siRNA가 갖는 고유의 전하와 크기, Nuclease 민감성, 세포투과성, Endosomal escape 등을 종합적으로 고려한 효과적인 siRNA 전달 방법 개발이 중요함.³

- 현재 siRNA를 효과적으로 표적세포에 전달하기 위해 GalNAc conjugates, Liposome, DPC (Dynamic PolyConjugates), Exosome, Antibody-conjugate, Aptamer, Nucleic acid nanostructure를 이용한 방법들이 있음(표 1).³

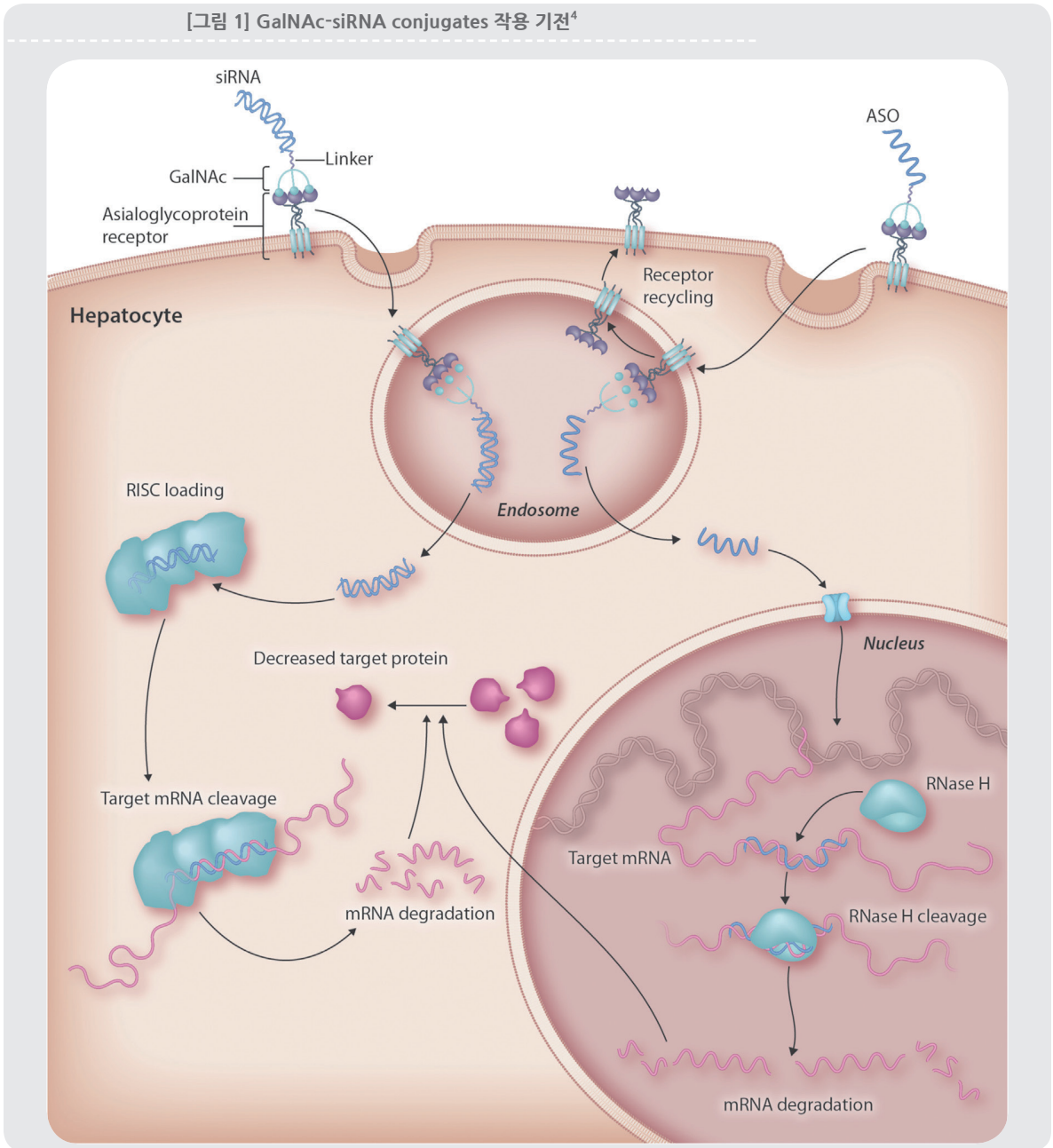
[표 1] RNAi 치료제-표적세포 전달 방법³

Delivery method	Mechanisms	Tissues
Naked siRNA	Nonspecific uptake, unknown escape routes	Ocular, Respiratory
Small-molecule ligand conjugated to fully modified RNAi agent	"Receptor-mediated endocytosis, systemic circulation via subcutaneous injection. ex) GalNAc-siRNA conjugates"	Liver, CNS, Solid tumours, other tissues
Lipid nanoparticles	EPR, increased circulation half-life, receptor-mediated endocytosis, pH-induced lipid ionization and membrane disruption, peptide-induced membrane fusion	Liver, haematopoietic solid tumours, other tissues
Antibody and antibody fragments conjugated to siRNA or nanoparticles	Receptor-mediated endocytosis, long circulation half-life mediated by Fc domain, release of payload by catabolism of antibody	Liver, haematopoietic solid tumours, other tissues
Polymer nanoparticles, PAMAM dendrimers	EPR, increased circulation half- life, receptor-mediated endocytosis or nonspecific uptake, enhanced endosomal escape, encapsulated siRNA	Solid tumours, other tissues
Aptamer-siRNA conjugates	Receptor-mediated endocytosis	Haematopoietic solid tumours
Phosphorothioate-modified single-stranded oligonucleotides and CpG oligonucleotides	TLR9 binding to CpG (immune-stimulatory), nonspecific uptake via gymnosis	Haematopoietic versus acute myeloid leukaemia
Cell-penetrating peptides, endosomolytic peptides, dynamic polyconjugates	Targeted or non-targeted uptake, enhanced endosomal escape	Liver, nonspecific uptake into other tissues unless targeted
Inorganic nanoparticles and other nanomaterials	EPR, increased circulation half-life, receptor-mediated or nonspecific uptake, siRNA attached to surface or encapsulated	Solid tumours skin, CNS glioblastoma
Hydrophobically modified siRNAs	Binding to serum proteins, nonspecific interactions with cell surface proteins, gymnosis-mediated uptake	Skin, eye, placenta, other tissues
Polymer matrices, hydrogels	Retention and extended duration release in a localized area	Solid tumour, topical wound, bone, other tissues
Exosomes	Increased circulation half-life via CD47 expression, receptor mediated uptake	Solid tumours, other tissues
Nucleic acid nanostructures	Molecularly homogeneous multifunctional nanostructures, receptor-mediated endocytosis	Solid tumours, CNS, other tissues

CNS, central nervous system; DsiRNA, Dicer substrate siRNA; EPR, enhanced permeability and retention; FDA, US Food and Drug Administration; GalNAc, N-acetylgalactosamine; NAG-MLP, GalNAc-conjugated melittin-like peptide; siRNN, short interfering ribonucleic neutral; SNA, spherical nucleic acid; TLR9, Toll-like receptor 9.

- 이 중 GalNAc conjugate 방법은 최근 FDA 승인된 RNAi 치료제 Givosiran에 적용된 기술로 delivery system 중 완성된 기술로 평가받고 있음.⁴ 현재 GalNAc conjugates 방법은 siRNA 치료제 임상시험에서 5건의 후기임상(임상3상 및 등록심사 단계), 10건의 초기 임상시험(임상1-2상)에 적용되고 있음.⁴

[그림 1] GalNAc-siRNA conjugates 작용 기전⁴



RNAi 치료제 임상시험

- 2020년 11월 기준 임상시험 중인 RNAi 치료제는 총 51건으로 나타남.⁵⁻⁷ 이 중 승인 건수를 포함한 임상3상 9건, 임상2상 13건, 확인되지 않는 임상현황을 포함한 임상1상 29건으로 확인됨. 적응증별로 구별하였을 때 내분비계질환을 포함한 심혈관계질환이 15건, 암 13건, 감염질환 8건, 안과질환 5건, 기타질환 10건으로 분류됨. Alnylam Pharmaceuticals가 가장 많은 10개의 파이프라인을 보유하고 있는 것으로 나타났으며, 이 중 2건은 FDA 품목 승인을 받음. 국내 기업의 경우 Hugel, Olig가 각 1건씩 siRNA 치료제 임상시험 중임(표 2).⁵

[표 2] RNAi 치료제 임상시험 현황⁵

Therapeutic name	Condition(s)	Modification chemistry	Delivery system	Target(s)	Sponsor	Phase	Status	NCT ID
글로벌기업 후기 임상시험 현황								
Onpattro (Patisiran, ALN-TTR02)	TTR-mediated amyloidosis	2'-OMe, 2'-F	LNP (DLin-MC3-DMA)	TTR	Alnylam Pharmaceuticals	III, approved	Commercialized	"NCT01960348 NCT02510261 NCT02939820"
Givosiran (ALN-AS1)	Acute hepatic porphyrias	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	ALAS1	Alnylam Pharmaceuticals	III, Approved	Commercialized	NCT03338816
Lumasiran (ALN-GO1)	Primary Hyperoxaluria type 1 (PH1)	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	HAO1	Alnylam Pharmaceuticals	III	Active, not recruiting	NCT03681184
Vutrisiran (ALN-TTRSC02)	Amyloidosis	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	TTR	Alnylam Pharmaceuticals	III	Active, not recruiting	NCT03759379
Inclisiran (ALN-PCSSc)	Hypercholesterolemia	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	PCSK9	Novartis	III	Active, not recruiting	"NCT03814187 NCT03399370 NCT03400800 NCT03397121 NCT03705234"
Revusiran (ALN-TTRSC)	Amyloidosis	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	TTR	Alnylam Pharmaceuticals	III	Completed, has results	NCT02319005
SYL1001	Dry eye disease	Unmodified	None	TRPV1	Sylentis, S.A.	III	Completed	NCT03108664
Fitusiran ((ALN-AT3SC)	Hemophilia	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc-siRNA conjugate	AT	Genzyme	III	Recruiting	NCT03549871 NCT03754790 NCT03417102 NCT03417245
QPI-1002 (ISNP)	Delayed graft function, other complication of kidney transplant	2'-OMe	None	p53	Quark pharmaceuticals	III	Completed	NCT02610296

[표 2] RNAi 치료제 임상시험 현황(Hu et al, J Gene Med, 2019 modified) (계속)

Therapeutic name	Condition(s)	Modification chemistry	Delivery system	Target(s)	Sponsor	Phase	Status	NCT ID
국내기업 임상시험 현황								
BMT101	Hypertrophic scar	Undisclosed	Undisclosed (projected: Cholesterol-siRNA conjugate)	Undisclosed (projected: CTGF)	Hugel	II	Recruiting	NCT03133130
OLX10010	Hypertrophic cicatrix	2'-OMe, PS	Cp-asiRNA (cholesterol-siRNA conjugate)	CTGF	Olix	I	Completed	NCT03569267

2'-F, 2'-fluoro substitution; 2'-OMe, 2'-methoxy group substitution; ALAS1, delta-aminolevulinate synthase 1; AT, antithrombin; CTGF, connective tissue growth factor; GalNAc, N-acetyl-D-galactosamine; HAO1, hydroxyacid oxidase 1; LNP, lipid nanoparticle; DLin-MC3-DMA, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoate; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PS, phosphorothioate linkage; SCN9A, sodium channel protein type 9; TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member; TTR, transthyretin

🏥 RNAi 치료제 산업 동향 및 전망

- 최근 3년간 RNAi 치료제 라이선스 거래가 활발해짐('17년 2건, '18년 5건, '19년 4건, '20년 4건).⁸ Alnylam, Dicerna, Arrowhead pharmaceuticals를 중심으로 siRNA 치료제 파이프라인들이 글로벌 빅파마에게 기술이전 되고 있음. 임상단계별로 구별하였을 때 임상2상 단계 3건, 임상1상 단계 4건, 비임상을 포함한 R&D 단계 8건이 기술이전 됐으며, 신약 개발 초중반 단계의 거래가 이루어짐(표 3). 국내 기업의 경우 Olix가 2020년 10월 프랑스 기업 Thea Open Innovation에게 건성 및 습성 황반변성 치료제 'OLX301A' 기술이전 계약을 약 9000억 원 규모로 체결함. 최근 RNAi 치료제의 FDA 품목허가 효과로 인해 개발 초기 단계의 siRNA 치료제들을 중심으로 기술거래가 지속될 것으로 예상됨.

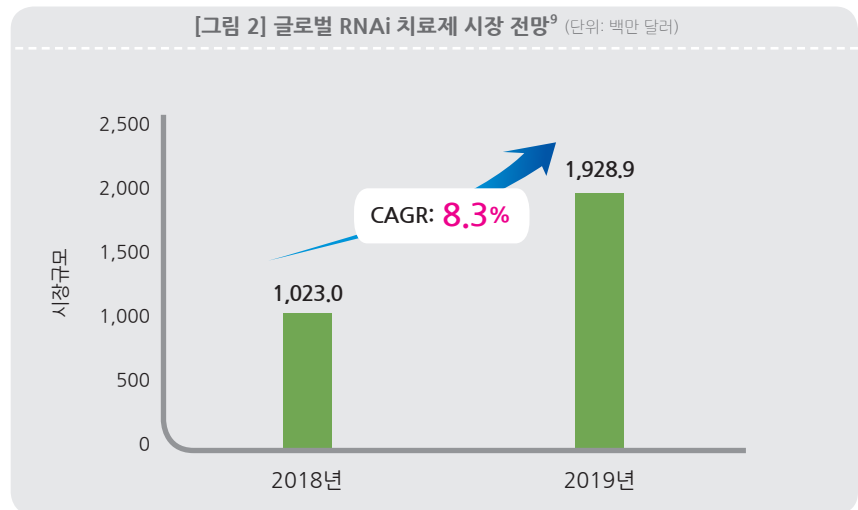
[표 3] RNAi 치료제 라이선스 거래 동향⁸

Year	Licensor	Licensee	Stage
2020	Arrowhead pharmaceuticals	Takeda	Phase2
	Silence therapeutics	Takeda	R&D
	Silence therapeutics	AstraZeneca	R&D
	Olix	Thea Open Innovation	Pre-clinical
2019	Alnylam pharmaceuticals	Regeneron	R&D
	Dicerna pharmaceuticals	Roche	Phase1
	Dicerna pharmaceuticals	Novo Nordisk	R&D
	Silence therapeutics	Mallinckrodt	Phase1

[표 3] RNAi 치료제 라이선스 거래 동향⁸ (계속)

Year	Licensor	Licensee	Stage
2018	Alnylam pharmaceuticals	Sanofi	Phase2
	Dicerna pharmaceuticals	Eli Lilly	Phase1
	Dicerna pharmaceuticals	Alexion	R&D
	Arrowhead pharmaceuticals	Janssen	Phase1
	WAVE Life Sciences	Takeda	R&D
2017	Alnylam pharmaceuticals	Vir	Phase2
	Dicerna pharmaceuticals	Boehringer Ingelheim	R&D

- 전 세계 RNAi 치료제 시장규모(antisense oligonucleotide 포함)는 2018년 기준 약 10억 달러 규모였으며, 2025년 약 19억 달러로 시장규모가 성장할 것으로 예상됨(그림2, 연평균 성장률 8.3%).⁹ 2018년과 2019년에 승인된 Patisiran과 Givosiran이 시장규모 성장에 기여할 것으로 보이며, 현재 임상3상 단계의 RNAi 치료제들이 다수 존재해 향후 RNAi 치료제 시장 규모는 지속 성장할 것으로 전망됨.

[그림 2] 글로벌 RNAi 치료제 시장 전망⁹ (단위: 백만 달러)

맺음말

RNAi 치료제는 2000년대 초반 많은 투자가 이루어지면서 차세대 신약 후보로서 관심을 받아 왔음. 하지만, 표적세포 전달 문제로 인한 기술적 한계로 인해 글로벌 기업들이 사업을 중단하기 시작함. Roche와 Novartis가 개발을 중단하고 Pfizer와 Abott가 관련 프로젝트를 종료하면서 RNAi 치료제 시장은 침체기를 맞음.¹⁰

하지만, Alnylam Pharmaceuticals가 표적 세포와 조직에 siRNA를 효과적으로 전달하는 GalNAc-conjugates를 개발하면서 최근 3년 사이 다시 RNAi 치료제 분야가 주목되고 있음.

2018년 8월 Alnylam Pharmaceuticals의 Partisiran 품목 허가를 시작으로 같은 해 10월 Eli Lilly가 RNAi 치료제 개발 기업 Dicerna pharmaceuticals에게 1억 달러를 투자하였으며, Johnson&Johnson은 Arrowhead pharmaceuticals에 대한 권리를 매입하는 등 RNAi 치료제 시장에서 빅파마들의 적극적 움직임이 나타남.¹⁰ 또한, 2019년에는 Novartis가 Inclisiran을 개발 중인 The Medicines Company를 90억 달러에 인수해 임상3상 개발을 진행 하고 있으며, Alnylam Pharmaceuticals가 또 하나의 RNAi 치료제(Givosiran)에 대하여 품목허가를 받는 등 RNAi 치료제 산업이 제2의 전성기를 맞고 있음.

< 참고자료 >

1. Fire et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391, 806-811.
2. Elbashir, S et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001;411, 494-498.
3. Ryan, L et al. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Discov*. 2019;18, 421-446.
4. Debacker et al. Delivery of Oligonucleotides to the Liver with GalNAc: From Research to Registered Therapeutic Drug. *Molecular Therapy*. 2020;28(8):1759-1771.
5. Hu et al. Clinical advances of siRNA therapeutics. *J Gene Med*. 2019;21:e3097
6. Valle, A et al. Short interfering RNA (siRNA) based medicines and the future of RNAi therapy: a mini review. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci*. 2020;19(5):556022.
7. Hu et al. Therapeutic siRNA: state of the art. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5(101).
8. Investor Relations Documents. *Olix Pharmaceuticals*. 2020
9. Antisense and RNAi Therapeutics Market Comprehensive Analysis and Forecast 2019-2025. *ZION Market Research*. 2019.

Writer

김영호 한국바이오협회 산업정책부문, 대리

Reviewer

홍선우 올릭스주식회사, 연구소장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2020년 12월 | 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



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 00
ISSN 2508-6812