

코로나19 mRNA 백신 개발에 얽힌 역사

한국바이오협회 산업정책부문

[mRNA 백신 개발에 얽힌 역사¹⁾



출처: The tangled history of mRNA vaccines, Nature, 2021.9.14

2020년 코로나19 팬데믹은 역사상 가장 빠른 백신 개발을 촉진했다.
그리고 최전선에 mRNA 백신이 있었다.

안전하고 생산하기 쉬운 mRNA를 기반으로 한 다양한 핵산 백신을 개발하기 위한 노력이 30년 이상 진행되어 왔음.

2019년 말까지만 하더라도 감염성 질환에 대한 15개의 mRNA 백신 후보가 임상 시험에 들어갔고 3상 시험에 진입한 것은 없었음. 그 당시에는 mRNA 백신이 규제 승인을 받기까지 최소 5~6년은 더 걸릴 것이라고 생각되었으나, 이러한 예상은 2020년 COVID-19 팬데믹이 전 세계를 덮쳤을 때 뒤집혔음.

1987년, mRNA 백신 개발을 위한 획기적인 실험이 진행되었다.

mRNA를 지방 방울로 감싸 세포 내로 전달해 단백질을 생산하는 실험이었다.

1987년 말, 로버트 말론은 획기적인 실험을 수행함. 그는 일종의 분자 스튜(molecular stew)를 만들기 위해 메신저 RNA 가닥과 지방 방울을 혼합했는데 이 유전 스튜에 잠긴 인간 세포는 mRNA를 흡수하고 이로부터 단백질을 생산하기 시작했음.

이 발견이 의학에서 광범위한 잠재력을 가질 수 있다는 것을 깨닫고 캘리포니아 솔크 생물학 연구소의 대학원생인 말론은 1988년 1월 11일 세포가 세포에 전달된 mRNA에서 단백질을 생성할 수 있다면 "RNA를 약물로 취급"하는 것이 가능할 수 있다고 메모함.

그해 말 Malone의 실험은 개구리 배아가 mRNA를 흡수한다는 것을 보여주었음. 살아있는 유기체로 mRNA의 통과를 용이하게 하기 위해 지방 방울을 사용한 것은 이번이 처음이었음.

이러한 실험은 역사상 가장 중요하고 수익성 있는 두 가지 백신인 전 세계 수억 명의 사람들에게 제공 되는 mRNA 기반 COVID-19 백신을 향한 디딤돌이었음.

말론의 실험은 갑자기 이루어진 것은 아니다. 1960년대부터 관련 연구가 시작되었다.

말론의 실험이 바로 mRNA 백신 개발이라는 성공으로 이어진 것도 아니다.

1978년까지 과학자들은 리포솜(liposome)이라고 하는 지방막 구조를 사용하여 mRNA를 마우스 및 인간 세포로 전달하여 단백질 발현을 유도했음. 리포솜은 mRNA를 포장하고 보호한 다음 세포막과 융합하여 유전물질을 세포에 전달함. 이 실험 자체는 리포솜과 mRNA에 대한 수년간의 작업을 기반으로 하며 둘 다 1960년대에 발견되었음.

말론의 연구는 있었으나, mRNA는 약물이거나 백신으로 사용하기에 너무 불안정하고 비쌌으며, 수십 개의 대학 연구실과 기업들이 mRNA 백신의 구성요소인 지방과 핵산의 올바른 포물러를 찾는데 어려움을 겪었음.

2000년대 후반에 여러 대형 제약회사가 mRNA 분야에 진출했다.

Moderna를 비롯해 여러 신생 기업들도 이 경쟁에 뛰어들었다.

2008년에 Novartis와 Shire는 모두 mRNA 연구 부서를 설립했음. 노바티스는 백신에 초점을 맞추고 샐이어는 치료제에 중점을 두었음. 독일 BioNTech도 그 해에 설립되었음.

2012년 미국 국방고등연구계획국(US Defense Advanced Research Projects Agency)이 RNA 백신과 약물을 연구하기 위해 업계 연구원들에게 자금을 지원하기로 결정하면서 다른 신생 기업들도 경쟁에 뛰어들었음

Moderna는 이 작업을 기반으로 하는 회사 중 하나였으며, 2015년까지 mRNA를 활용하여 신체의 세포가 스스로 단백질이 없거나 결함이 있어 발생하는 질병에 대한 치료제를 만들도록 유도하겠다는 계획으로 10억 달러 이상을 모았음. 그 계획이 실패하자 CEO인 스테판 방셀(Stéphane Bancel)이 이끄는 모더나는 덜 야심찬 목표인 백신을 만드는 것을 우선순위로 정했음.

Moderna, BioNTech은 이러한 연구를 바탕으로 빠르게 코로나19 백신에 뛰어들었고 성공했다. 지금은 코로나19 이외의 다양한 감염성 질환에 mRNA 기술을 적용하고 있다.

COVID-19가 발생했을 때 Moderna는 바이러스의 게놈 서열이 온라인에서 이용 가능하게 된 지 며칠 만에 프로토타입 백신을 만들면서 빠르게 목표를 달성했음. 그 이후 미국 국립 알레르기 및 전염병 연구소(NIAID)와 협력하여 10주 이내에 마우스 연구를 수행하고 인체 실험을 시작했음.

BioNTech도 신속하게 다른기관과 힘을 합치는 방식을 취했음. 2020년 3월에 뉴욕에 기반을 둔 제약 회사인 화이자(Pfizer)와 파트너 관계를 맺은 후 임상 시험이 기록적인 속도로 진행되어 8개월 이내에 사람을 대상으로 한 최초 시험에서 긴급 승인까지 이르렀음.

2020년 12월 11일 Pfizer-BioNTech 백신 BNT162b2는 FDA의 긴급 승인을 받았으며 인간에게 사용하도록 승인된 최초의 mRNA 약물이 되었음. 일주일 후, 모더나 백신 mRNA-1273도 미국에서 사용이 허가됨.

mRNA 백신은 SARS-CoV-2 예방을 넘어 다양한 감염성 질환에 적용되고 있다.

mRNA 백신 개발에서의 혁신이 누구에게서 왔고, 누가 권리를 가지는지에 대한 논란도 있다.

2021년 6월 18일 현재 185개의 COVID-19 백신 후보가 전임상 개발 중이고 102개가 임상시험에 진입했으며 임상 시험 중인 백신 중 19개는 mRNA 백신이었음.

이론상, mRNA 백신은 전통적인 백신에 비해 몇 가지 장점이 있음. 일부 바이러스 백신과 달리 mRNA는 게놈에 통합되지 않아 삽입 돌연변이 유발(insertional mutagenesis)에 대한 우려가 없고, 무세포 방식으로 제조될 수 있어 신속하면서도 확장 가능하고 비용 효과적인 생산이 가능함. 예를 들어, 5리터 바이옱터에서 단일 반응으로 mRNA 백신 백만 도즈 생산도 가능함.

또한, 하나의 mRNA 백신이 여러 개의 항원을 인코딩할 수 있어 병원체에 대한 면역반응을 강화할 수 있고 단일 제제로 여러 미생물 또는 바이러스 변이체를 표적 할 수 있음. 코로나19 예방을 넘어 인플루엔자, 지카, HIV 등 다양한 질환에 대한 mRNA 백신 개발이 진행되고 있음.

한편, 오늘날의 mRNA 백신은 화학적으로 변형된 RNA와 이를 세포로 운반하기 위한 다양한 유형의 지질을 포함하여 많은 혁신이 있었기에 가능했음. 누가 이 기술을 개척한 공로를 인정받을 자격이 되는지에 대한 논쟁이 시작되고 있음. 또한, 특허에 있어서도 복잡한 권리관계가 형성되고 있음.

인플루엔자, cytomegalovirus 및 기타 다양한 전염병에 대한 임상 시험을 진행하고 있는 mRNA 백신 분야의 대표 기업인 모더나는 작년에 특정 단백질을 생산하기 위해 mRNA를 광범위하게 사용하는 것에 관한 2개의 특허를 취득했음.

<참고자료>

1. The tangled history of mRNA vaccines, Nature, 2021.9.14
2. Namit Chaudhary, Drew Weissman & Kathryn A. Whitehead, mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation, Nature Reviews Drug Discovery, 2021.8.25