

2022 미국암연구학회(AACR22) 주요 발표 및 논문 초록 리뷰

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원

2019년 이후 3년 만에 대면 행사로 치뤄진 미국암연구학회가 4월 13일 막을 내렸다. 올해 AACR에서 주목을 끈 글로벌 제약사들의 주요 발표와, 주요 연구 주제인 CAR-T 고형암 치료, iPSC 유래 세포 치료를 소개한다. 마지막으로 AACR에서 발표한 국내 14개 제약/바이오 기업의 연구결과를 살펴본다.

1. 주요 발표

① 바이오엔텍, mRNA 기술로 고형암 치료 가능성 발견

독일 바이오엔텍(BioNTech)은 mRNA 기반 항암제 BNT211의 첫 인체 대상 임상시험 결과를 발표하여 주목을 받았다. BNT211은 종양태아항원인 Claudin-6(CLDN6)을 표적으로 하는 자가 CAR-T 세포치료제와 'mRNA-리포플렉스(lipoplex)' 기술을 활용해 CLDN6을 코딩하는 CAR-T세포 증폭 RNA 백신(CARVac)의 두 가지 의약품으로 구성된다.

임상 1상에서 치료를 받은 16명의 환자 중 일부는 CLDN6 CAR-T 치료제만 단독 사용했고, 일부는 CARVac과 병용했다고 소개하였으며, 그 적응증으로는 고환암, 난소암, 자궁내막암, 나팔관암, 육종, 위암 등이 포함됐다. 초기 임상시험 데이터에 의하면 재발성 또는 지속성 고환암·난소암 환자의 약 86%에서 종양이 성장을 멈추거나 줄어들기 시작했고, 특히 약 43%에서 종양이 눈에 띄게 줄어 mRNA 기반 고형암 치료제의 가능성을 확인할 수 있었다.

② 아피메드, 림프종 환자 대상 NK세포치료제의 우수한 효과 확인

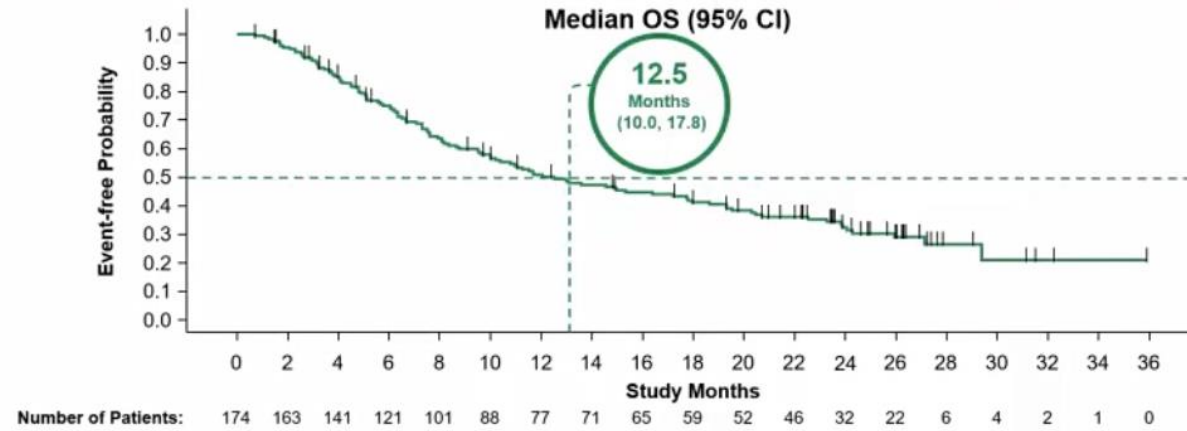
아피메드(Affimed)의 말기 림프종 환자를 위한 NK세포 engager + NK세포 형식의 약물이 후속 임상에서도 높은 효능을 보여주어 주목을 받았다. NK세포 engager 이중항체인 'AFM13(CD16A/CD30)'과 제대혈 기반 NK세포치료제(CbNK)를 사전 결합해 재발성 또는 불응성 CD30양성 림프종 환자에게 투여하여 안전성 및 치료 효과를 확인하였다.

임상 1상 대상자 4명의 중간결과가 부분관해(PR) 2명, 완전관해(CR) 2명으로 총 치료반응률(ORR) 100%의 우수한 결과를 보였다. 면역항암제 투여 시 우려되는 사이토카인방출신드롬(CPS), 신경독성과 동종유래 세포치료법에서 우려되는 이식편대숙주질환(GvHD) 등의 부작용도 관찰되지 않아, 안정성도 인정을 받았다.

③ 암젠, KRAS 변이 폐암 치료의 최장기 추적 결과 발표

암젠(Amgen)은 올해 최초의 KRAS G12C 저해제 루마크라스의 임상3상 결과발표를 앞두고, 가속승인의 근거가 된 임상1/2상의 장기추적 결과를 발표하였다. 루마크라스는 폐암 발생에 관여하는 KRAS G12C 돌연변이 단백질을 억제하는 최초의 경구용 표적 치료제이다. 암젠은 1년 생존기간(OS)데이터에서 환자 생존율 50.8%를 확인한데 이어, 이번에 업데이트한 2년 생존율은 32.5%를 확인하였다.

임상연구는 이전에 항암화학요법 또는 면역항암제 치료 경험이 있는 KRAS G12C 변이 고형암 환자 중 1상 및 2상에 참여한 비소세포폐암 환자 174명을 2년간 분석한 결과이다. 임상에 참여한 비소세포폐암 환자의 83%가 백금기반 화학 항암제와 PD-L1 치료를 받았다는 점을 고려하였을 때, KRAS G12C 표적항암제가 장기적으로 이점을 제공할 수 있다는 것을 보여주는 데이터다.



95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

[그림 1] 암젠의 KRAS 저해제 임상1/2상 생존율 추적 결과

(Source: 청년의사, '루마크라스', KRAS 변이 폐암 치료에 최장기 데이터 발표)

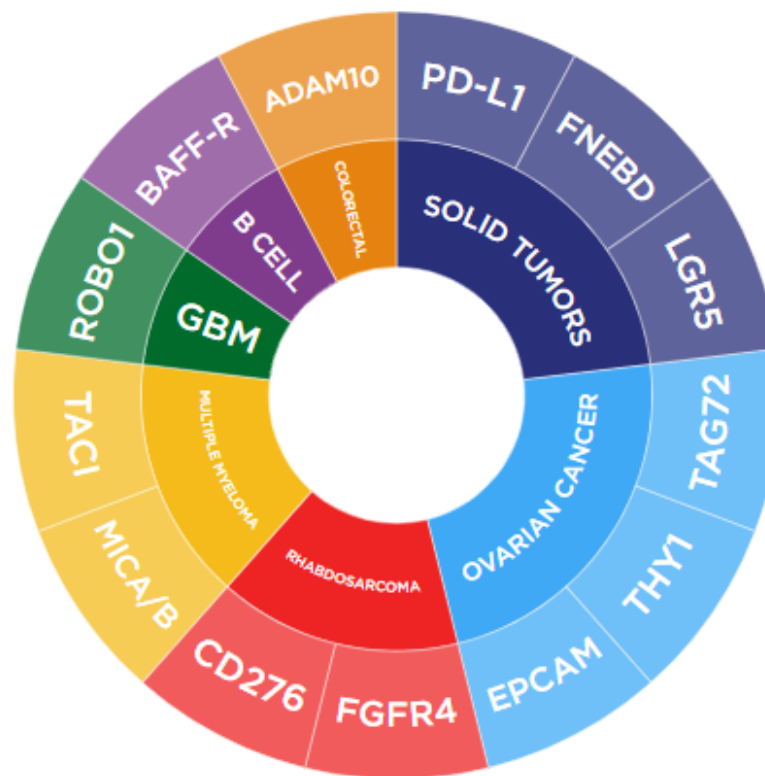
2. 주요 연구 주제

바이오센추리는 AACR22에서 CAR-T 고형암 치료와 iPSC 유래 NK cell 치료를 주목할 만한 연구주제들로 선정하였다.

① CAR-T 고형암 치료

CAR-T 세포 요법은 여러 혈액암을 효과적으로 치료하는 전략으로 부상하고 있으나, 고형암에서는 아직 긍정적인 2상 데이터를 생성하지 못하고 있다. 고형암에 대한 선택적인 표적은 거의 확인되지 않았으며, 비선택적 CAR-T는 장기 및 조직의 손상을 유발할 수 있다. CAR-T 세포 요법을 통한 고형암의 치료를 위해서는 고형암 선택적인 표적 찾기, 고형암의 이질성 해결, 고형암 미세 환경의 억제 효과 극복의 당면과제를 해결하여야 한다.

AACR22에 40개 이상의 연구주제에서 고형암 문제를 해결하기 위해 새로운 CAR-T 표적과 구조를 다루고 있다. 13가지의 새로운 CAR-T 치료 타겟[그림1]과 함께 이중 타겟 CAR를 포함한 CAR-T 구조가 발표되었다. 또한, 고형 암 미세환경에서 보다 효과적으로 CAR-T 세포 치료의 효과를 높이기 위해 T세포의 생존, 증식 및 지속성과 관련된 유전자 발현을 변경하는 방법도 소개되었다.<표1>



Source: AACR abstracts; BCIQ • Select targets addressed by no clinical CAR T cell candidates

BIOCENTURY

©2022 BioCentury Inc. All rights reserved. Unauthorized distribution prohibited.

[그림 2] AACR22에서 제안된 새로운 CAR-T 타겟

(source: BioCentury, AACR22 tackles the CAR T solid tumor challenge)

<표 1> CAR-T의 지속성 향상 관련 연구 내역

Modification	Company/Institution	Abstract number
Knock-in		
ADA	Institut Curie; Stanford University	1362
c-Jun	Lyell; Outpace Bio	2754
IL-12; IL-15	City of Hope	588
PD-1; TIGIT blockade	Precigen	2821
Pro-memory transcription factors	Seattle Children's Research Institute	5580
TGFβRII dominant negative	AstraZeneca	2837
Knockout		
CBLB	2seventy	581
FAS; PNPT2	Arsenal	2830 ; 585
MCJ	Univ. of Colorado; Univ. of Vermont	583
PSGL1	St. Jude Children's	566

Source: AACR22 abstracts; BCIG

BIOCENTURY

©2022 BioCentury Inc. All rights reserved. Unauthorized distribution prohibited.

(source: BioCentury, AACR22 tackles the CAR T solid tumor challenge)

② iPSC 유래 NK 세포 치료

AACR22에서는 iPSC 유래 세포, 유전자 편집 및 CAR 혁신에 중점을 두고, NK세포 요법의 지속성과 효능을 높이는 방법을 선보였다. 동종 NK세포는 혈액 및 고형암에 대해 안전하고 효과적인 기성 세포 치료제로 부상하고 있다. 그러나 국소 면역억제로 인한 소진(Exhaustion)은 종양의 사멸을 제한하고 있어, 이에 대한 한계를 극복할 방법을 찾고 있는 중이다. 많은 연구그룹이 차세대 세포 치료 제품을 만들기 위해 iPSC에 주목하고 있다.

이번 AACR22에서는 7건의 iPSC 유래 NK 세포치료제와 7건의 CAR iNK 세포치료제 연구가 확인되었다.

7건의 iPSC 유래 NK 세포치료제 중 특히 Editas와 Evotec, Qihan Biotech은 유전자 편집을 사용하여 세포 기능을 제어하는 표적을 삽입 또는 제거함으로써 NK세포 치료 효과를 향상시킨 연구를 발표하였다. Editas Medicine Inc.는 Effector의 기능과 iNK의 지속성을 증가시키기 위해 GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene) 유전자좌에 항체 의존성 세포 독성을 매개하는 Fcγ 수용체 CD17와 막 결합 IL-15를 Knock-In 하는 방법을 사용하였다. Qihan Biotech은 하버드 의과대학 연구원들과 협력을 통해 다양한 transgene knock-in과 class I class II의 major histocompatibility complex를 knockout하는 방식으로 hypoimmunity 유전자를 편집하는 방법을 소개하였고, 이러한 방법을 통하여 이 후보물질이 마우스 모델에서 CD19 양성 암세포를 얼마나 효과적으로 제거하였는지 보여주었다. Evotec은 iNK 세포의 기능을 강화하는 다양한 유전적 변형을 제시하며, B세포 만성 림프구성 백혈병 환자의 혈액 샘플에서 ex vivo 방식으로 추출한 백혈병 세포를 iNK 세포가 사멸 시키는 결과를 발표하였다.

CAR iNK 세포치료제에 대한 초록들은 NK세포 사멸 메커니즘을 증가하는 기능의 추가를 위한 CAR의 구조 및 조합에 대한 연구를 공개하였다. 특히 NK 세포 요법의 선구자 역할을 하고 있는 Fate Therapeutics Inc.는 이번에 임상 데이터를 공개하며 이 모델리티의 효능에 대한 업계의 열의를 불러일으키고 동시에 지속성에 대한 의구심으로 많은 주목을 받았다. 해당 임상 데이터는 chimeric CD3 fusion receptor를 발현하는 전임상 CAR iNK 세포치료제에 대한 것이었는데, 이는 CD3을 타겟하는 이중항체 개발과 TCR-deficient CAR-T 세포에도 적용이 가능 할 것으로 보인다. 이 외에도 Fate는 고형암을 대상으로 한 B7-H3 특이 camelid nanobody CAR를 발현하는 iNK 세포에 대한 연구와 다발성 골수종 치료를 위해 BCMA와 MICA/MICB를 동시에 타겟하는 이중 CAR-iNK 세포 접근법도 소개하였다.

<표 2> iPSC 유래 NK세포 치료법 목록

연번	기관	타겟	적응증
iPSC-derived NK 세포치료제			
1	Editas Medicine	CD16, 막 결합 IL-15	고형암
2	Evotec, IUCT-Oncopole	n/s*	암
3	Qihan Biotech, 하버드 의과대학	CD19, CD16, 막결합 IL-15	암
4	Qihan Biotech, Zhejiang University, Harvard 의과대학	K-562, THP-1 세포	고형암
5	UCSD	CD47	급성 골수성 백혈병
6	Cytovia, 뉴욕줄기세포재단, Hebrew University of Jerusalem	Glypican-3(GPC3)	고형암
CAR iNK 세포치료제			
1	Fate Therapeutics	CD3	고형암
2	Fate Therapeutics	B7-H3(CD276)	고형암
3	Fate Therapeutics, Baylor 의과대학 Karolinska 연구소,	41BB	암
4	Fate Therapeutics, Max Delbruck 센터, Dana Farber 암 연구소	BCMA, MICA/MICB	다발성 골수종
5	Kyoto 대학, 국립암센터, Hospital East	Glypican-3(GPC3)	재발성 난소 투명세포 암종
6	UCSD, Queen's 대학	CD19, CD33, CD123, CLL1, FRIZZLED7	혈액암, 고형암
iPSC-based 세포치료제 플랫폼			
1	Shoreline	n/s	암
2	Shoreline, UCSD	n/s	암

*n/s = not specified

(source: BioCentury, iPSC-derived NK cell therapies at AACR22)

3. 국내기업 연구

국내에서는 유한양행, 한미약품, 에이비엘바이오, 네오이뮤텍, 브릿지바이오, 지놈앤컴퍼니, 레고캠바이오 등 14개 제약/바이오 기업이 참석하여 연구 결과를 발표하였다. 국내 업체의 연구결과는 크게 면역항암제와 이중항체로 구분된다.

이번에 발표된 신규 표적 면역항암제로는 유한양행의 IDO 억제제와 지놈앤컴퍼니의 CNTN4 항체, TLT2 항체, 파맵신의 VISTA 항체, TIE2 항체, 에이비온의 CLDN3 항체 등이 있다. 최근 빅파마의 큰 관심을 받고 있는 이중항체 관련 연구로는 에이비엘 바이오의 ABL103, 유한양행의 4-1BB x HER2 이중항체와 한미약품의 4-1BB x PD-L1 이중항체가 소개되었다.

<표 3> AACR22에서 발표된 국내 기업 연구 목록

연번	기관	치료법	타겟	적응증	비고
1	유한양행	이중항체	4-1BB x HER2	암	22년 임상 1상 개시 예정
		저분자화합물 면역항암제	IDD-1	고형암	PD-1 항체 병용 투여
2	한미약품	저분자화합물 면역항암제	EZH1/2	KRAS/LKB1 변이 비소세포폐암, 고형암, 혈액암	면역관문억제 내성 극복
		이중항체	4-1BB x PD-L1	암	2022년 하반기 임상 예정
3	에이비엘바이오	이중항체	4-1BB x B7-H4	삼중음성유방암, 난소암	
4	네오이뮤텍	면역 활성화 단백질 치료제	T세포	고형암	anti-TIGIT, anti-VEGF와 병용투여
			Granzyme B, T세포		hIL-2/TCB2c complex와 병용투여
5	브릿지바이오	저분자화합물 표적항암제	EGFR	비소세포폐암	넓은 범위의 돌연변이에서 작용

6	지놈앤컴퍼니	면역관문 표적항체	CNTN4	암	-
7			TLT2	암	-
8		ADC 항암제	BCMA	비소세포폐암, 두경부암, 요로상피암	-
9	레고켐바이오	ADC 항암제	TROP2	삼중음성유방암, 위암	-
10	바이젠셀	감마델타 CAR-T	CD30	고형암, 혈액암	시험관 내 효능 평가 연구
11	에스티큐브	면역관문 표적항체	BTN1A1	고형암	2022년 1분기 미국과 한국에서 임상 1상 개시 예정
12	큐리언트	저분자화합물 표적항암제	CDK7	다수의 고형암	2022년 초 임상 1상 개시 예정
13			면역프로테아좀	다발성골수종 및 다양한 고형암	-
14	에이비온	단백 표적항체	CLDN-3	유방암, 자궁암, 대장암, 위암 등 고형암	-
15	티움바이오	저분자화합물 이중저해제	ALK5 x VEGFR2	고형암	-
16	파맵신	면역관문 표적항체	VISTA	고형암	-
17	보로노이	저분자화합물 표적항암제	EGFR	비소세포폐암	뇌투과율 우수

(Source: KB 증권 리서치 자료(2022.03), AACR 2022 초록 공개, 신약 후보물질의 새싹들 훑어보기)

<문의>

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원 ([yjjin@kddf.org](mailto:yjin@kddf.org))

Reference

헬스오, 바이오엔텍, 마침내 암에서도 주목받을 mRNA 치료제 AACR서 첫 선

Evaluate, AACR 2022 – Biontech's cell therapy effort bears fruit at last

바이오스펙테이터, 아피메드, 'NK 인계이저+NK' 후속결과도 "ORR 89%"

바이오스펙테이터, 암젠, KRAS G12C 저해제 "최대" 추적 '2년 OS 33%'

청년 의사, '루마크라스', KRAS 변이 폐암 치료에 최장기 데이터 발표)

BioCentury, AACR22 tackles the CAR T solid tumor challenge

BioCentury, iPSC-derived NK cell therapies at AACR22

BioCentury, Translational highlights to watch for at AACR

KB 증권 리서치 자료, AACR 2022 초록 공개, 신약 후보물질의 새싹들 훑어보기

MK 증권 뉴스, 2022 AACR 대면 개최, 국내 참가기업 정리

MedicalTimes, AACR 출사표 던진 국내사들...4세대 항암제에 방점