

신약개발 Global Trend 분석: 항체-분해약물접합체(DAC)

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원

OVERVIEW

ADC 치료제 개발에 대한 관심이 계속해서 증가하면서 이중항체(Bispecific) ADC, 면역자극(Immune-stimulating) ADC, 이중 약물(Dual-drug) ADC를 포함한 새로운 형태의 ADC 개발 연구가 진행되고 있다. 특히, ADC와 표적 단백질 분해(TPD, Target protein degradation) 기술을 결합한 항체-분해약물접합체(DAC, Degradable-antibody conjugate)가 주목을 받고 있다.

미국 바이오 전문매체인 Biocentury는 DAC가 ADC와 TPD 두 모달리티를 결합함으로써 독성을 최소화하고 세포 내 특정 표적에 정확하게 약물을 전달할 수 있는 차세대 신약 개발의 가능성을 제시한다고 밝혔다. 작년 하반기부터 DAC 딜과 파트너십은 증가 추세를 보이고 있으며, DAC 개발 스타트업인 Firefly Bio도 올해 2월 출범했다. 임상 연구의 경우, 오름 테라퓨틱스가 FDA로부터 HER2/HER3 표적 GSPT1 degrader 유방암 치료제의 IND 승인을 받은 바 있다.

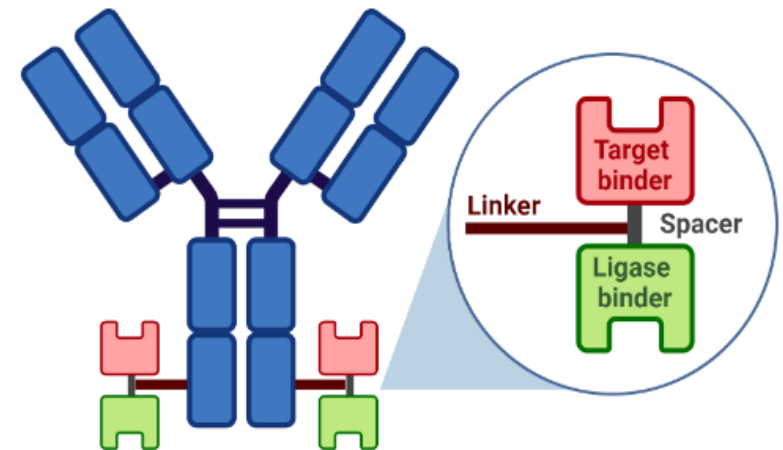
이번 자료에서는 DAC의 특징과 글로벌 기술이전 현황을 소개한다.

DAC 특징

DAC는 ADC가 전통적인 세포 독성 페이로드 대신 표적 단백질을 분해 및 제거하는 TPD를 운반하는 새로운 종류의 표적 치료법이다. DAC 연구의 시작은 2019년 Genentech 연구소가 ChemMedChem에 DAC 관련 논문을 발표한 것으로, 항 CLL1 항체에 BRD4 분해제를 연결하여 급성 골수성 백혈병(AML) 마우스 모델에서 치료효과를 입증했다.

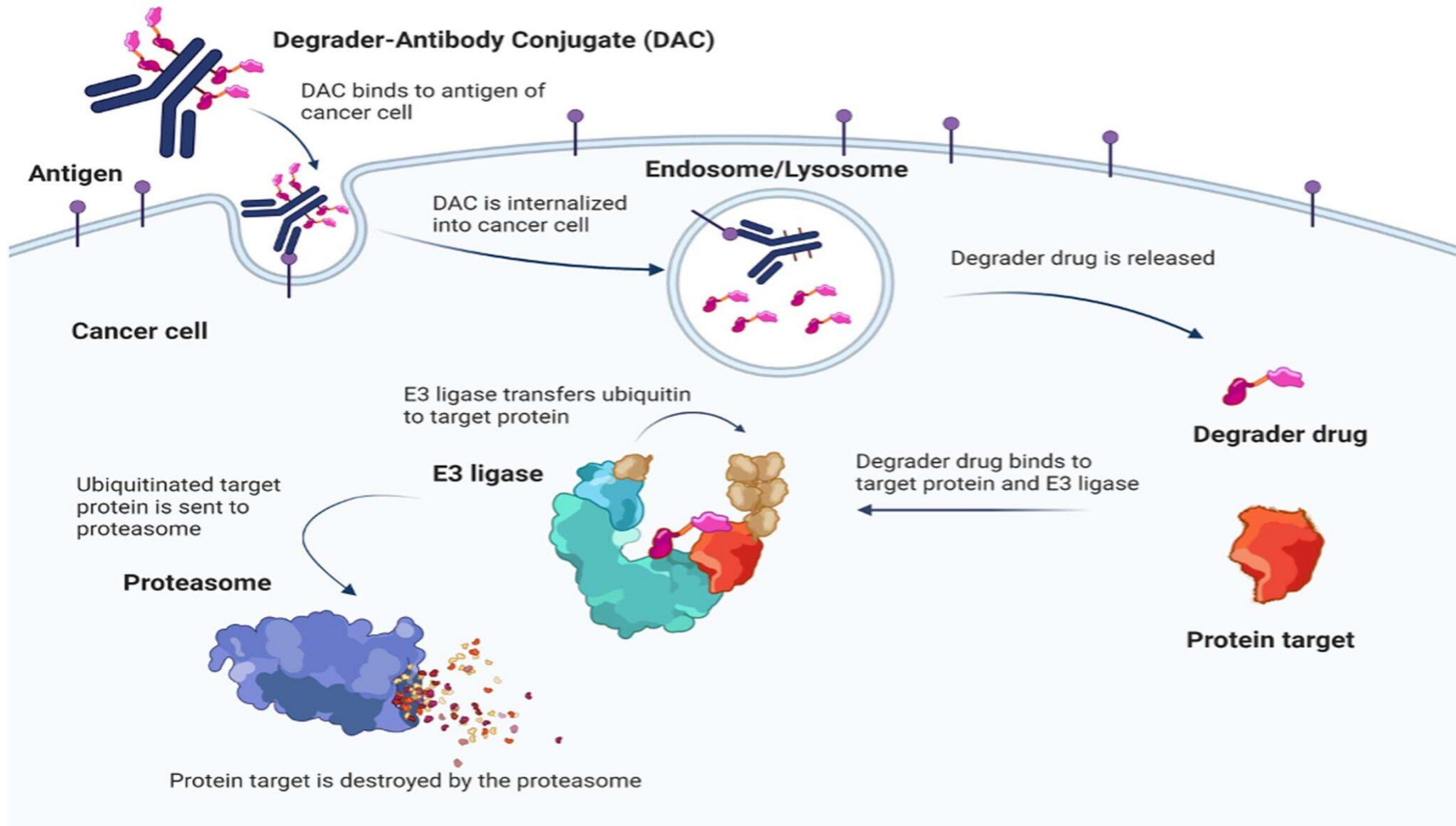
ADC는 생체 이용률과 세포 표적 특이성이 높지만 광범위한 세포독성 페이로드로 인해 치료지수가 제한되는 특징이 있다. 반면, TPD는 세포 내 표적에 대한 특이성이 높고 단백질 발현 감소를 유도할 수 있지만 생체 이용률이 낮고 세포 특이적 표적화가 어려운 단점이 있다. Firefly Bio는 두 모달리티의 장점을 결합해 낮은 치료지수를 극복하면서 정확한 세포 표적 특이성을 갖는 항암 신약의 개발 가능성을 제시하고 있다.

DAC의 작용은 단일 클론 항체 부분이 종양 관련 항원을 인식하여 DAC-항원 복합체가 내재화(internalized)한 후, 링커가 분해되어 접합된 degrader drug을 세포질로 방출한다. Degrader drug는 두 개의 리간드로 구성되어, 하나의 리간드는 타겟 단백질을 표적으로 삼고 다른 리간드는 E3 유비퀴틴 리가제와 결합하여 표적 단백질의 유비퀴틴화(ubiquitination)를 유발한다. 이렇게 유비퀴틴화된 단백질은 프로테아솜으로 이동하여 분해된다(그림2).



[그림 1] DAC의 구조

※ Source: BIOCENTURY ARTICLE, 'Combining ADCs with protein degraders could widen the therapeutic windows of both'



[그림 2] DAC 작용 메커니즘

※ Source: Nurix 홈페이지, <https://www.nurixtx.com/platform/degrader-antibody-conjugates/>

DAC 글로벌 기술이전

DAC 관련 연구개발이 계속되는 가운데, 최근에는 글로벌 기술이전이 눈에 띄게 증가했다. 작년 9월부터 총 4건의 DAC 딜이 체결되었고 DAC 연구 스타트업도 설립되었다.

<표 1> DAC 글로벌 기술이전 내역

No.	Date	Degrader biotech	Partner	Deal scope	Upfront	Total
1	2023. 12.	C4 Therapeutics	Merck	미공개 항암 타겟 DAC 공동개발	\$10M	\$2.5B
2	2023. 11.	Orum Therapeutics	BMS	IND 단계 CD33 항체 기반 GSPT1 분해제, ORM-6151	\$100M	\$180M
3	2023. 11.	Prelude Therapeutics	Abcellera	SMARCA2 타겟 TPD 활용 ADC	ND	ND
4	2023. 09.	Nurix Therapeutics	Seagen	DAC(Degrader Antibody Conjugate) 개발 플랫폼, DELigase	\$60M	\$3.5B

※ Source: BIOCENTURY ARITICE, "Combining ADCs with protein degraders could widen the therapeutic windows of both"

작년 9월 TPD를 포함한 E3 ligase 결합 치료법을 개발하는 누릭스(Nurix Therapeutics)는 Seagen(현 Pfizer)과 독점적인 DELigase 플랫폼 기술을 활용하여 다중 표적 DAC 개발을 위한 파트너십을 체결했다. 씨젠은 계약금으로 6000만 달러를 지불하고, 여러 프로그램에 걸쳐 마일스톤 달성 시 최대 34억 달러를 추가로 지급할 예정이다.

Prelude는 작년 11월 Abcellera와 최대 5개 암 질환에 대한 신규 ADC를 개발하고, SMARCA2의 TPD를 활용한 ADC 개발을 위한 파트너십을 체결하였으며 구체적인 계약조건은 공개되지 않은 상태다. 같은 달, BMS는 FDA로부터 급성 골수성 백혈병 또는 고위험 골수형성이상증후군 환자 치료제로 임상시험을 허가 받은 오름의 CD33 표적 GSPT1 분해제 ORM-6151(현재 BMS-986497)를 선급

금 1억 달러에 인수했다.

지난 12월, C4 Therapeutics는 Merck와 미공개 암 표적에 대한 DAC 개발을 위한 공동 개발 파트너십을 체결하였다. C4는 선급금 1000만 달러를 받았으며, 머크는 추가로 독점적인 표적 3개를 포함하도록 대상을 확대할 수 있는 옵션을 갖고 있다.

한편, DAC 관련 투자가 계속되는 가운데 파이어플라이 바이오(Firefly Bio)가 올해 2월 시리즈 A로 9400만 달러를 유치하면서 출범했다. 현재 파이어플라이의 DAC 플랫폼에 대한 자세한 정보는 공개되지 않은 상태다.

DAC 연구 관계자는 페이로드 대신 TPD 를 전달하는 ADC 개발은 단순히 두 화합물을 연결하는 것이 아니며, 두 기술이 결합되기 위해서는 많은 구성 요소들이 고려되어야 하기 때문에 그 설계 과정이 매우 복잡하다고 설명한다. ADC 붐이 지속되는 가운데, 페이로드 영역의 확장을 통해 DAC 가 next ADC 로 거듭날 수 있을지에 대한 귀추가 주목된다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원(jjjin@kddf.org)

Reference

<https://www.biocentury.com/article/651882/combining-adcs-with-protein-degraders-could-widen-the-therapeutic-windows-of-both>

<https://www.nature.com/articles/s41571-023-00850-2>

<https://fireflybiologics.com/press-release-firefly-bio-debuts-with-94-million-series-a-financing/>