

## 신약모달리티 개발동향 분석 – RNA 치료제 2 부

국가신약개발사업단 기획팀 박영숙 연구원

### Overview

바이오제약 기업들 간의 연구 협력과 파트너십은 RNA 치료제의 개발 및 상업화를 더욱 가속화하고 있다. RNA 치료제를 상용화하기 위해서는 RNA분자를 안정화하고 세포 내 전달을 해결하는 것이 주요 과제이다. LNP(Lipid nanoparticle)와 GalNAc(N-Acetylgalactosamine)을 이용한 RNA전달 방식 메커니즘을 살펴보고, 각각의 특징과 한계점, 기존 승인 사례를 통한 활용사례를 소개한다. 이어 최근 약 2.3조원 규모의 RNA technology를 연달아 도입한 Novo nordisk사의 Deal 사례를 통하여 개발 동향을 가늠해 보고 앞으로 나아갈 미래 발전 방향을 알아보고자 한다.

### RNA 전달 기술과 발전과정

현재 RNA 치료제 개발은 희귀질환에서 만성질환으로 확장되고 있다. 정맥주사(intravenous infusion)와 수막공간내투여/척수주사 (intrathecal administration, IT)에서 피하주사 (subcutaneous injection), 국소 주사 (topical injection)로 투약 편의성이 증대되고 있다. RNA 치료제를 활용하

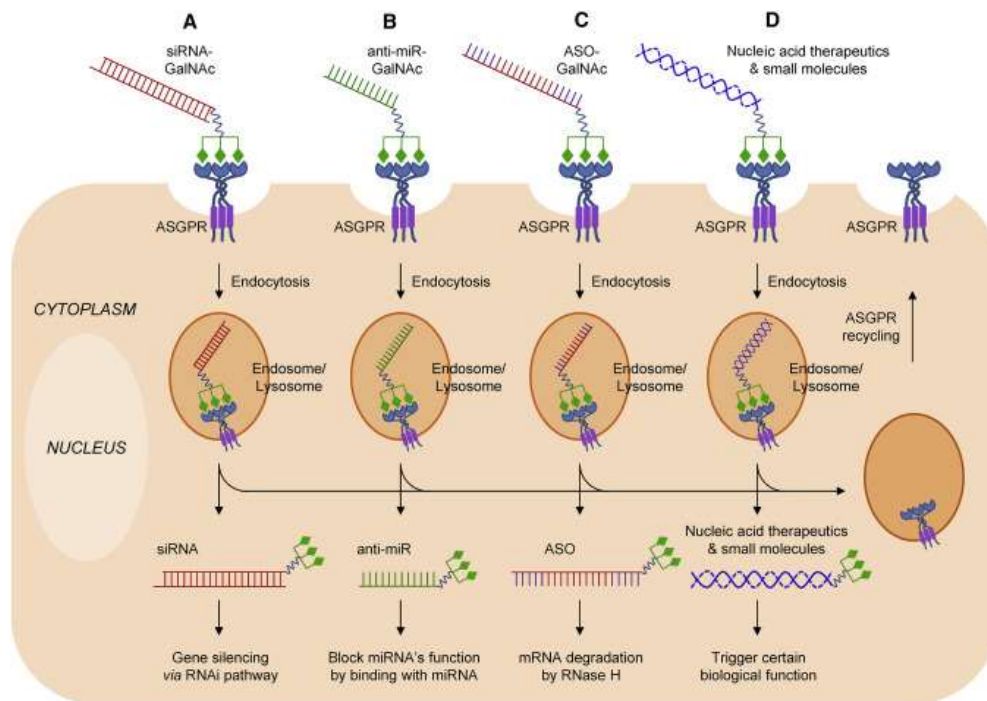
기 위한 가장 큰 문제는 'Delivery' 이다. RNA의 modification을 통하여 안정성을 높이고 타겟 기관으로 직접 투여하는 방법 이외 전달하는 방식은 크게 LNP와 GalNAc접합체 두가지가 있다. 아래 <표1>은 전달 방식 간의 특징과 차이점을 나타낸 표이다. LNP의 질환에 맞는 엔도솜 방출 조절과 면역반응 유발 억제, GalNAc의 간 이외 다른 조직으로 전달이 RNA치료제가 더 많은 질환에 쓰이기 위해 해결해야할 과제이다.

<표 1. Delivery : LNP and GalNAc Conjugation>

Category	Lipid Nanoparticle (LNP)	GalNAc Conjugation
<b>Mechanism</b>	이온성 또는 양이온성 지질로 RNA를 보호하고 세포로 전달 일반적으로 세포 내 엔도솜(Endosome)을 통해 방출됨	GalNAc는 간세포에 존재하는 ASGPR 수용체와 결합하여 RNA를 선택적으로 간세포에 전달
<b>Target organ</b>	전신 전달 가능. 다양한 조직에 전달되나 특이성이 부족함	<b>간세포</b> 에 높은 특이성 (간 타겟 치료제 개발에 유리).
<b>RNA stability</b>	외부 환경으로부터 RNA를 보호하며, RNase 인한 분해 방지	LNP보다 RNA자체 보호 기능이 약함.
<b>Immune response</b>	면역 반응 유발 가능성 있음 PEG화된 리피드(혈장 단백질과 상호작용 방지) 사용 : 면역 반응 완화가능 하지만 체내 축적 이슈 존재	면역 반응 유발 가능성 낮음, 상대적으로 더 안전
<b>Pros/Cons</b>	엔도솜 탈출 문제로 인해 세포 내 효율성이 낮아질 수 있음 다 양한 세포에 비특이적 전달됨	간세포 외의 다른 조직 타겟이 불가능, 타겟 조직 제한성으로 인해 특정 질환 치료에만 사용 가능
<b>Cons</b>	다양한 RNA 유형 및 조직에 적용 가능, 다목적 전달 플랫폼	간세포에 대한 <b>높은 특이성</b> 과 효율적인 전달, 낮은 면역 반응으로 안전성이 높음

GalNAc을 이용한 전달 방식을 더 자세히 살펴보자. <그림2>는 GalNAc mechanism과 개발사별 보유플랫폼 기술을 나타낸다. Type A가 주를 이루고 있으며 플랫폼을 보유하고 있는 기업이 소수로 경쟁력을 보유하고 있다고 할 수 있다. 그 중 Alnylam은 최초로 GalNAc가 결합된 Givosiran에 대해 2019년 FDA 승인을 획득한 GalNAc 플랫폼 기술의 선두주자이다. 승인된 GalNAc 기술을 접목한 RNAi 치료제 대부분이 Alnylam사의 보유 약물이고, Novartis사가 Global 판매를 진행하는 렉비오 또한 Alnylam으로부터 개발, 제조 및 상업화 권리를 인수받은 약물이다. 이 외에도 Ionis, Dicer, Arrowhead, Silence 등 개발사들이 기술을 보유하고 있으며, 이를 바탕으로 플랫폼 기술 개발이 이뤄지고 있다..

<그림 2. GalNAc/ASGPR-Mediated Oligonucleotide Delivery and GalNAc 플랫폼 기술>



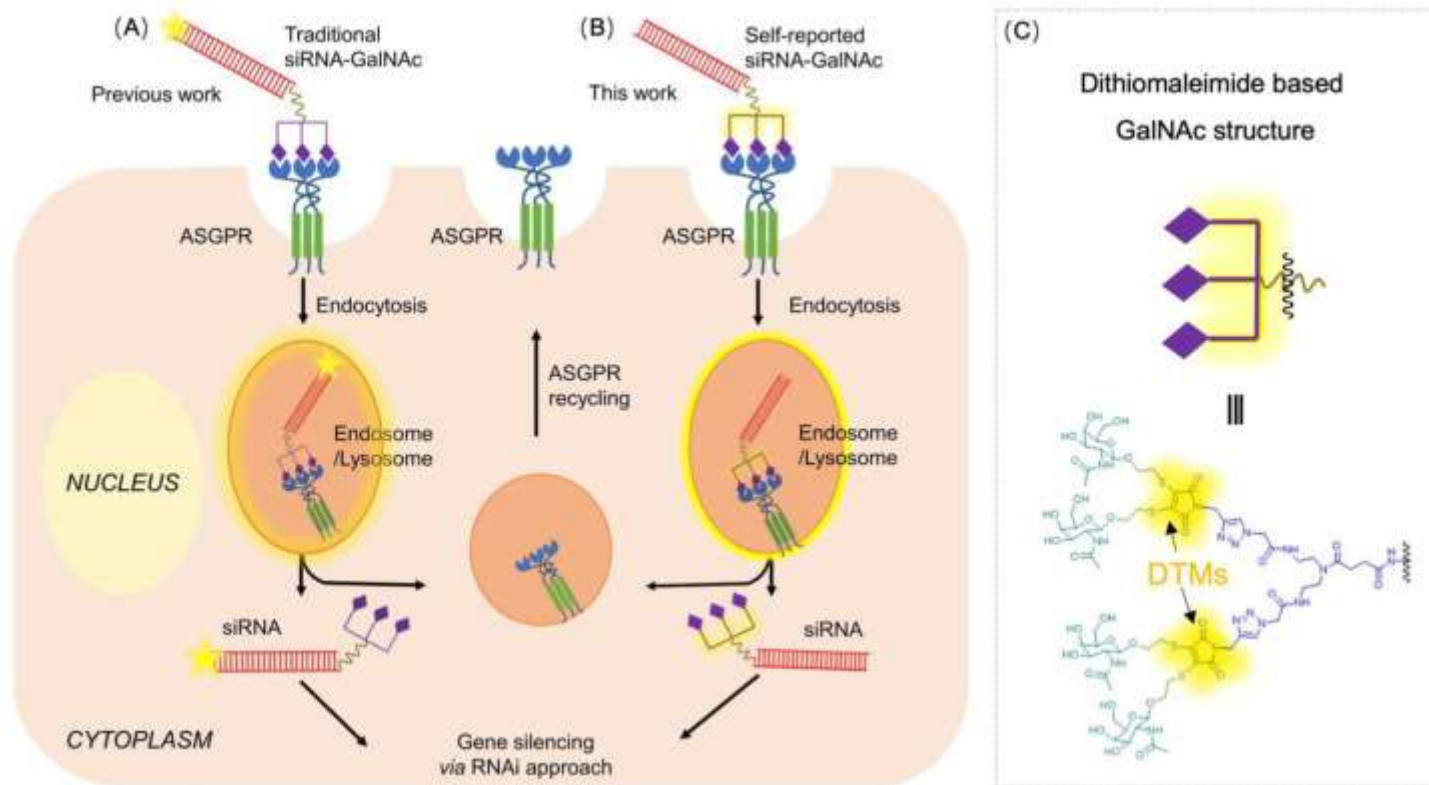
글로벌 올리고 치료제 개발 업체 GalNAc 플랫폼 기술

개발사	플랫폼 기술	GalNAc	Type
Ionis	LICA (Ligand-Conjugated Antisense)	Yes	C
Alnylam	GalNAc-ESC	Yes	A
Dicer	GalXC	Yes	A
Arrowhead	TRiM	Yes	A
Silence	GalNAc-siRNA	Yes	A

출처 : Y Huang. Mol Ther Nucleic Acids (2017), 각 사 정리, 삼성증권

더 나아가 siRNA전달 경로를 시각화하며 추적을 가능케하는 DTM-GalNAc 결합체 개발현황도 확인할 수 있었다. <그림3>은 traceability를 높인 기술의 mechanism을 나타낸다. 효과적인 siRNA 전달과 추적 기능을 통합해, siRNA 치료제 및 유전자 치료 분야 연구에서 유망한 도구로 활용 가능할 것으로 보인다.

<그림 3. Delivery and Traceability 개선 GalNAc 기술>



출처 : Molecules. (2023)

최근 승인된 약물을 통하여 접목되는 RNAi 기술을 더 자세히 살펴보고자 아래 <표4>로 기술의 주요 특징을 간략히 나타냈다.

<표4. 주요 RNA 치료제 기술 및 특징>

치료제	기술	주요특징
Revusiran	1st Gen RNAi + GalNAc Conjugate	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 임상 3상 실패</li> <li>· 주요 부작용 : Neuropathy, Fatal Cases</li> </ul>
Onpattro (Patisiran)	LNP Technology	<ul style="list-style-type: none"> <li>· LNP 방식 정맥 투여로 RNA를 안정적으로 전달</li> <li>· 상용화가 가능한 이온화지질(DLin-MC3-DMA)을 기반, 기존 LNP보다 10-30배 낮은 용량</li> <li>· 3주마다 IV 투여</li> <li>· 임상3상 성공 첫 사례</li> </ul>
Amvuttra (Vutrisira)	3rd Gen RNAi + GalNAc Conjugate	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Onpattro보다 개선된 사항</li> <li>: 투약 편의성 : 3주마다 정맥투여 → 3개월마다 피하주사</li> <li>: 면역반응 및 염증반응 완화</li> <li>GalNAc 사용으로 코르티코스테로이드 사용 불필요.</li> <li>체내 외부 물질로 인식될 수 있는 LNP는 염증이나 알레르기 반응을 일으킬 수 있으며, 이때 반응을 완화시키고자 코르티코스테로이드를 사용</li> </ul>
Leqvio (Inclisiran)	2nd Gen RNAi + GalNAc Conjugate	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 투여 방법 : 피하주사</li> <li>· 투약 편의성 : 1년 2회투여, *타 콜레스테롤 저하제보다 긴 주기로 관리가능 (*Repatha, praluent : 2-4주 마다 투여)</li> </ul>

낮은 용량투여로 독성을 개선하고, 투여 방법, 투여 주기 연장으로 투약 편의성을 개선해가는 양상을 알 수 있었다. GalNAc 접합체와 더불어 부착하는 RNA 를 chemical modification 을 통해 안정화 하면서 효율적인 전달과 치료 지속성을 극대화 할 수 있었다. GalNAc 접합체 기술의 발전은 1 세대 STC (Single Targeting Conjugate), 2 세대 ESC (Enhanced Stabilization Chemistry), 그리고 3 세대 ECS+ (Extended Clearance and Stabilization Plus)에 이르기까지 점진적인 개선 단계를 거치며 발전하고 있다.

## RNA therapeutics Deal 사례

### **Novo nordisk**

최근 약 2.3조 규모로 RNA technology 관련 거래를 잇달아 체결하며 연구개발의 영역을 확장하고 있는 Novo nordisk사의 Deal 사례를 알아보자. Novo nordisk는 지난 2019년부터 미국 바이오기업인 2seventy bio와 A형 혈우병 등을 적응증으로 유전자치료제 개발을 위한 협력을 시작하였다. 이어 2021년 33억달러(약 4조3930억원)를 투자해 RNAi 치료제를 개발하는 미국 Dicerna Pharmaceuticals를 인수하며 본격적인 투자를 시작했다.

Dicerna는 Alnylam과는 다른 GalNAc기술을 보유하고 있는 회사로, Dicerna의 GalXC 플랫폼 기술은 DsiRNA (Dicer substrate short-interfering RNA)에 GalNAc을 붙여줌으로써 간세포의 타겟 수용체에 특이적으로 결합 할 수 있다. Alnylam 이외 GalNAc 기술을 보유한 타 바이오 기업에 대한 관심이 Deal로 체결된 사례라고 할 수 있다.

<표. Novo nordisk의 주요 DEAL분석>

체결일	파트너사	질환 분야	기술	금액	세부 내용
24.03.26	Cardior Pharmaceuticals	Cardiovascular Diseases	ASO	\$1.1 bn	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CDR132L: miRNA132(심장근육 내 ncRNA) 타겟 ASO, 임상 2상 (심근경색 후 심부전 치료제)</li> <li>· 임상 1상(박출률 보존 심부전 치료제), 확장성 심근병증 임상 1상 준비 중</li> </ul>
24.09.20	Korro Bio	Cardiometabolic Diseases	OPERA Platform	\$530 mn	<ul style="list-style-type: none"> <li>· *OPERA 플랫폼을 활용하여 ASO 기반 치료제 개발</li> <li>· OPERA는 **ADAR 효소를 표적 mRNA에 결합 유도, RNA 염기편집 수행</li> <li>· 머신러닝을 통해 높은 선택성 및 RNA 편집 효율을 가진 ASO 물질 발굴</li> </ul>
24.09.20	Nanovation	Cardiometabolic Rare Diseases	IcLNP Technology	\$600 mn	<ul style="list-style-type: none"> <li>· IcLNP: 간외조직으로 RNA 약물 전달 가능한 나노베이션 기술</li> <li>· Novo nordisk사의 심장대사 및 희귀질환 치료제 연구개발과 임상개발 역량을 결합한 치료제 개발 계획</li> <li>· 나노베이션 설립자 피터 콜리스 : 아퀴타스 테라퓨틱스 공동 설립자</li> <li>· 아퀴타스 LNP 기술 : 코로나백신에 사용됨(화이자/바이오엔텍의 코미나티)</li> </ul>

\*OPERA: ASO 를 사용해 ADAR 효소와 결합하는 표적 mRNA 발굴

\*\*ADAR: RNA 편집효소로, RNA 의 아데노신(A)을 이노신(I)으로 변환(A to I)하여 특정 질환을 치료하는 단백질 생성

위의 Deal 체결 사례를 통하여 간 이외 조직으로 RNA약물을 전달 할 수 있는 기술, non-coding RNA와 같은 undruggable target 도출, RNA염기 편집을 통한 근원적인 질병조절 등을 이용한 RNA치료제 활용가능성을 예측 해 볼 수 있다. 넓은 therapeutic area 잠재력을 가진 RNA를 활용하여 심장질환 분야 및 만성질환에서 어떻게 치료제를 개발해 나갈지 그 귀추가 주목된다.

## Outro

미충족 의료 수요를 해결할 수 있는 막대한 잠재력을 갖고 있는 RNA치료제는 지속적인 연구와 기술 발전을 통해 새로운 가능성을 열어갈 것으로 보인다. 연구자들이 RNA 주요 기술적 장벽을 극복해 나감에 따라 RNA 치료제는 일부 유전질환, 감염병, 암 등 다양한 질병을 치료하는 방법으로 자리잡고 있으며 앞으로 더 많은 분야로 확대될 전망이다. 향후 맞춤형 의료, 유전자 교정 등에서 중요한 역할을 하며 새로운 질병 치료의 가능성을 열어줄 것을 기대해본다.



<문의> 국가신약개발사업단 기획팀 박영숙 연구원(yspark@kddf.org)

## Reference

1. Globaldata (<https://pharma3.globaldata.com/>)
2. 바이오사이언스의 이해. 2판. BIOSPECTATOR
3. <https://www.thebionews.net/news/articleView.html?idxno=9004>
4. <https://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=3016038>
5. <https://www.alnylam.com/our-science/sirna-delivery-platforms>
6. 헬스케어 (OVERWEIGHT) 올해의 승부수는 '올리고'. 삼성증권. (2020)
7. RNA-based therapeutics : an overview and prospectus. Cell Death Dis. (2022) Jul 23
8. Novo Nordisk, Korro Bio enter \$530M RNA editing deal. BioPharma Dive. (2024) September
9. Cardior Pharma's antisense oligonucleotide drug targeting miRNA-132 for heart failure enters clinical trials. FierceBiotech. (2024) March
10. Nanovation and Novo Nordisk strike \$600M deal to develop RNA drugs for extra-hepatic tissues. Genetic Engineering & Biotechnology News. (2024) September
11. Preclinical and Clinical Advances of GalNAc-Decorated Nucleic Acid Therapeutics Y Huang. Mol Ther Nucleic Acids (2017)
12. RNA-based therapeutics : an overview and prospectus. Cell Death Dis. (2022) Jul 23
13. Lecithin-based siRNA targeting PCSK9 in humans. J Lipid Res (2019)
14. Amvuttra (givosiran) injection for the treatment of acute hepatic porphyria. FDA Approval Summary. (2021)
15. Patisiran (Onpattro) for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med (2020)
16. Leuprolide and GalNAc-siRNA Conjugate. J Clin Oncol (2018)

17. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic delivery of modified siRNAs. Nature (2004)
18. Liposome Technology for the Delivery of RNA Therapeutics. Journal of Controlled Release (2021)
19. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies. Molecular Therapy (2017)
20. Lipid nanoparticles for the delivery of mRNA vaccines. Nature Reviews Drug Discovery (2018)
21. Two Birds with One Stone: A Novel Dithiomaleimide-Based GalNAc-siRNA Conjugate Enabling Good siRNA Delivery and Traceability. Molecules. (2023) Oct
22. An insight of different classes of RNA-based therapeutic, nanodelivery, and clinical status: Current landscape. (2016)
23. Advancements in RNA stabilization and conjugation for long-lasting effects.(2017)
24. GalNAc-siRNA conjugates for liver-targeted gene silencing.(2018)
25. Lipid nanoparticles and GalNAc conjugates in RNA-based therapeutics.(2020)
26. Emerging trends in RNA therapeutics.(2022)