

## 신약모달리티 개발동향 분석 – TPD(Targeted Protein Degradation) 1 부

국가신약개발사업단 기획팀 박영숙 연구원

### Overview

표적 단백질 분해(Targeted Protein Degradation, TPD) 기술은 세포 내 단백질 분해 메커니즘 연구를 바탕으로 20여 년 전 그 개념이 제안된 후, 기존 약물로 접근하기 어려웠던 병리 단백질 분해에 효능을 보여주며 글로벌 제약사들의 대규모 투자를 이끄는 차세대 신약 개발 모달리티로 주목받고 있다. 표적치료제와 같은 기존 약물들은 질병의 원인이 되는 단백질의 활성 부위를 차단하거나 기능을 억제하는 방식으로 작용한다. 하지만 이는 가능한 타겟의 한계, 투여량에 따른 독성, 변이로 인한 내성 등의 한계를 갖고 있다. TPD기술은 생체 내 시스템을 이용하여 병리 단백질 자체를 분해한다. 이는 기존 약물 개발 방식의 한계를 극복하고자 하는 이상적인 개념이다. 표적단백질을 제거하는 방법으로는 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(Ubiquitin-Proteasome System)과 리소좀 시스템(Lysosome System) 두 가지 생체 시스템을 이용할 수 있다. 이번 1부에서는 TPD 기술의 분류, 프로테아좀을 활용한 개발 동향과 주요 Deal 사례를 소개한다.

### TPD 기술 분류

TPD 기술은 기존의 치료제의 한계를 극복할 수 있는 새로운 접근방식을 갖고 있다. 기존 치료제는 표적치료제의 약물 저항성, 제한된 target

가능성, 독성 등 한계가 있었다. TPD는 생체 내 단백질 분해 시스템을 이용하여 질병 관련 단백질을 선택적으로 제거할 수 있어 대체 신호 전달 경로 활성화나 결합부위 돌연변이와 같은 표적치료제 저항성 메커니즘을 극복 가능하다. 또한, 타겟 단백질의 활성 저해부위를 도출하여 선택적인 결합능력을 갖는 물질이 아니라 단백질의 어느 부위든 안정적으로 결합하는 물질을 찾아도 된다는 점과 촉매적 작용으로 여러번 재사용될 수 있어 적은 양으로도 치료가 가능하다는 점은 넓은 target spectrum과 독성을 극복 할 큰 잠재력을 갖고 있다고 할 수 있다. 아래 <표 1>에서 표적치료제와 TPD기술의 특징을 대조 기술하였다.

<표 1. TPD 기술과 표적치료제의 특징>

Category	TPD (Targeted protein degradation)		표적치료제
	유비퀴틴-프로테아좀 시스템	리소좀 시스템	
작용원리	유비퀴틴 표지를 통해 표적 단백질을 프로테아좀으로 유도하여 분해하는 시스템	표적 단백질을 리소좀으로 유도하여 다양한 가수분해 효소에 의해 분해하는 시스템	특정 분자나 경로를 표적으로 하여 질병을 치료하는 약물
주요기술	PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) 분자 글루 (Molecular Glue)	LYTAC (Lysosome Targeting Chimera) AUTAC (Autophagy-Targeting Chimera)	Small molecule, 항체 치료제 등
장점	다양한 세포 내 단백질 표적 가능 빠른 분해 속도 높은 특이성 'undruggable' target 접근 가능	세포막 및 세포외 단백질 표적 가능 큰 단백질 복합체 분해 가능 다양한 세포 유형에 적용 가능	다수의 승인된 약물 존재 높은 특이성, 상대적으로 앞선 기술 보유
단점	1. 세포막 단백질 target 제한적 2. 일부 단백질은 저항성 가질 수 있음 3. 복잡한 분자 설계 필요	1. 분해 속도가 상대적으로 느림 2. 리소좀 기능 이상 시 효과 감소	1. 내성 발생 가능성 2. 한정적인 target 3. 물질 투여량에 따른 독성

다음으로 TPD 기술중 유비퀴틴 프로테아좀 시스템(UPS)에 대하여 자세히 알아보고자 한다. 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(UPS)을 이용한 혁신적인 치료 전략으로는 PROTAC 과 Molecular Glue 가 신약 개발 분야에 새로운 가능성을 제시한다. <표 2>에서와 같이 PROTAC 기술은 전사 인자, 핵 단백질, 스캐폴딩 단백질 등 다양한 단백질을 타겟 할 수 있고, 모듈식 설계가 가능하며, 높은 특이성을 가진다는 장점이 있다. 또한, 촉매적 작용을 통해 하나의 PROTAC 분자가 여러 표적 단백질을 분해할 수 있다. 그러나 분자량이 큰 것과 극성을 띠는 특성은 세포 막투과성과 용해성, 안정성을 제한할 수 있는 단점이 있다.

Molecular Glue 는 작은 분자량으로 인해 세포 투과성이 좋고 경구투여로 활용 가능성이 높다는 장점이 있다. 또한, 단순한 구조로 인해 합성이 상대적으로 쉽고, 작은 크기로 인해 혈뇌장벽을 통과할 가능성이 높아 중추신경계 질환 치료에 활발한 연구가 진행중이다. 단점으로는 체계적인 설계가 어렵다는 점이 있다. 특정 단백질 쌍 사이의 상호작용을 유도하는 분자를 찾아내는 것은 매우 난이도가 높으며, 때로는 우연한 발견에 의존하는 경향이 있어 모든 단백질 쌍에 대해 적용하기 어려워 표적 범위가 제한적일 수 있다. 또한, 원하지 않는 단백질 상호작용을 유도할 수 있어 특이성이 부족할 수 있다는 우려가 있다.

결론적으로, PROTAC 과 Molecular Glue 는 UPS 를 이용한 혁신적인 치료 전략으로서 PROTAC 은 표적의 다양성과 특이성에서 강점을 보이고, Molecular Glue 는 작은 분자량과 단순한 구조로 인한 장점이 두드러진다.

<표 3. Molecular Glue 와 TPD 비교>

Category	TPD (Targeted protein degradation)	
	Molecular Glue	PROTAC
메커니즘	표적 단백질과 E3 리가아제 사이의 상호작용(PPI)을 유도하여, 단백질을 유비퀴틴화 후 프로테아좀으로 분해를 유도함.	PROTAC 은 이중기능성 분자로, 한쪽은 표적 단백질에, 다른 한쪽은 E3 리가아제에 결합하여 표적 단백질을 유비퀴틴화 후 프로테아좀으로 분해를 유도함.

<b>특성</b>	단일결합기 (Monovalent)	이중결합기 (bivalent), 바깥으로 노출된 부분이 극성을 나타냄
<b>분자크기</b>	작다 (<500Da), 세포 투과성 높아 경구 투여 가능성	크다 (700~1000Da), 주사제 형태로 주로 개발
<b>타겟 범위</b>	특정 E3 리가아제와 상호작용하는 단백질에 제한적일 수 있음	다양한 E3 리가아제를 활용하여 더 넓은 범위의 단백질을 표적할 수 있음, 예측해서 디자인 가능
<b>타겟 단백질 결합자리</b>	필요 X	필요 O
<b>E3 결합력</b>	약하다	강하다

## 임상 개발 현황과 DEAL 사례

### 주요 임상 개발 현황

TPD 를 기반으로 승인된 약물이 없는 상황으로 시장규모의 파악은 확실치 않지만, RCS(Royal Society of Chemistry Interest Group)에 따르면 글로벌 TPD 시장의 2023~20230 년 연평균 성장률(CAGR)은 27%, 시장규모는 2030 년 33 억 달러에 이를 것으로 전망한다. 신약으로 승인가능성이 가장 높은 진행중인 임상 과제들은 <표 3>과 같이 확인할 수 있다.

<표3. 글로벌 임상 진행 중인 TPD 신약 대표 파이프라인>

Company	Degrader	Indication	Clinical stage	Target	TPD type
Arvinas	ARV-471	ER+/HER2- 유방암 (Pfizer공동개발)	Phase III	ER	PROTAC
	ARV-110	전이성 전립선암	Phase III	AR	PROTAC
	ARV-766	전이성 전립선암	Phase I/II	AR	PROTAC
Kymera Therapeutics	KT-474	화농성 한선염, 아토피성 피부염(AD) (Sanofi 공동개발)	Phase II	IRAK4	PROTAC
	KT-333	여러 혈액학적 고형암	Phase I	STAT3	PROTAC
C4 Therapeutics	CFT7455	재발/불응성 다발성 골수종, 림프종	Phase I/II	IKZF1/3	Molecular glue
	CFT1946	BRAF V600 변이 암종	Phase I/II	BRAF V600	PROTAC
Nurix Therapeutics	NX-2127	재발/불응성 림프종, 다발골수종	Phase I/II	BTK, IKZF1/3	Molecular glue
	NX-5948	재발/불응성 림프종, 다발골수종	Phase I/II	BTK	PROTAC
Bristol Myers Squibb	CC-92480	재발/불응성 다발성 골수종	Phase III	IKZF1/3	Molecular glue
Monte Rosa Therapeutics	MRT-2359	베스티클 수송 관련 MYC 암종	Phase I/II	GSPT1	Molecular glue
Orum Therapeutics	ORM-5029	HER2 양성 진행성 암종	Phase I	GSPT1	DAC

출처 : 한경 BIO Insight, 2024 Vol.44, 각 사 정리

Pfizer/Arvinas, Kymera therapeutics 등 여러 주요 기업이 ER+/HER2-유방암, 전이성 전립선암 등 고형암 적응증에 대한 PROTAC 약물 임상 개발을 진행하고 있다. PROTAC 기술 선두주자로 임상 3 상 단계의 Arvinas 와 Pfizer 가 공동 개발 중인 ARV-471(Vepdegestrant)이 있다. 경구용 에스트로겐 수용체(ER) 분해제로, ER +/HER2 - 진행성 유방암 치료제로 개발되고 있다. 지난 2 월 FDA 에서 Fast Track 으로 지정 받았고, 3 상 임상시험 VERITAC-2 연구(2 차 치료 단독요법)의 주요 결과는 2024 년 4 분기에 VERITAC-3 연구(1 차 치료 병용요법)의 결과는 2025 년 1 분기에 발표될 예정이다. 이를 통해 PROTAC 치료제의 실제 임상적 유효성과 안전성이 더욱 명확히 밝혀질 것으로 예상된다.

분자 글루 기술을 이용한 신약 개발의 선두주자는 BMS 로 임상 3 상인 SUCCESSOR-1, SUCCESSOR-2 는 현재 환자 모집 중에 있다. CC-92480(Mezigdomide)는 기존 IMiD 계열 약물보다 더 강력한 세레블론 결합 친화도를 가져, 단백질의 빠르고 효과적인 분해를 유도한다. 향상된 효능과 안전성을 보여주고 있어, 특히 기존 치료에 불응성을 보이는 다발성 골수종 환자들에게 새로운 희망을 제시할 수 있을 것으로 기대된다. 다른 표준 치료제와의 병용 요법에 대한 연구를 진행하는 3 상 임상결과가 이 약물의 실제 임상적 유용성을 결정할 것으로 예상된다. 향후 다양한 질환 영역으로의 확장 가능성을 기대해 볼 수 있다.

## 주요 DEAL 체결 현황

2024년 TPD 거래 동향을 살펴보면, Molecular glue 관련 거래가 PROTAC 등 키메라 분해제보다 더 활발하게 이루어지고 있다. 올해 최소 7건의 Molecular glue 관련 거래가 발표되었으며, 그 중 3건은 최근 한 달 동안 이루어졌다. Neomorph사의 Biogen, Novo Nordisk 거래로 알 수 있듯이 암 적응증에 국한되지 않고, 더 넓은 범위의 표적과 적응증을 다루고 있다. 또한 Vertex와 Orum사의 거래처럼 특정 표적이나 적응증에 초점을 맞추지 않고, 플랫폼 기술에 대한 활용을 제공하여 공동개발을 가능하게 하는 형태의 거래도 이루어지고 있다.

&lt;표4. 2024년 TPD Deal 체결 현황&gt;

Date	Buyer	Seller	Deal type	Disease	Lead stage	Upfront (\$M)	Total (\$M)
<b>Glues</b>							
Oct. 30	Biogen	Neomorph	Research	Alzheimer's, rare diseases, immunology	Discovery	ND	\$1,450
Oct. 28	Novartis	Monte Rosa	Product	Autoimmune	Phase I	\$150	\$2,100
Oct. 15	Pfizer	Triana	Research	Cancer, various	Discovery	\$49	\$1,549
16-Jul	Vertex	Orum	Research	Conditioning	Discovery	\$15	\$945
23-May	Takeda	Degron	Research	Cancer, neurology, inflammation	Discovery	ND	\$1,200
Feb. 26	Novo	Neomorph	Research	Cardiometabolic, rare diseases	Discovery	ND	\$1,460
Feb. 13	BMS	VantAI	Research	ND	Discovery	ND	\$674
<b>Chimeras</b>							
23-Jul	AstraZeneca	Pinetree	Product	EGFR-expressing tumors	Preclinical	\$45	\$500
04-Jul	Genexine	EPD	M&A	Various	Preclinical	ND	ND
11-Apr	Novartis	Arvinas	Product	Prostate cancer	Phase II	\$150	\$1,160

\*ND = Not disclosed

출처 : BIOCENTURY (2024) 재구성

기존 약물로 접근하기 어려웠던 단백질 표적에 대한 새로운 해결책을 제시할 수 있는 가능성과 PROTAC보다 작은 분자량으로 우수한 약동학적 특성이 예측되기 때문에 Molecular glue 기술은 점차 주목받고 있다. Molecular glue 기술은 아직 초기 단계이지만 빠르게 발전하고 있으며, 향후 더 많은 기업들이 이 분야에 진출할 것으로 예상할 수 있다.

그러나 Molecular glue의 설계에는 여전히 풀어야 할 숙제가 남아 있다. 특히, 표적 단백질과 E3 리가아제 사이의 상호작용을 예측하고 이를 조절하는 것이 핵심 과제로 꼽힌다. 타겟 단백질 분해에 핵심이 되는 E3 ligase 효소는 조직이나 세포 타입, 혹은 질병 진행 여부에 따라 특정 발현 패턴이 변하게 된다. 이에 정상 세포나 조직에서는 발현되지 않고, 암과 같은 질환에서만 특이적으로 발현하는 E3 ligase를 발굴하고 이를 암을 유발하는 타겟의 분해에 이용하기 위한 지속적인 연구가 필요하다.

## Outro

이번 뉴스레터에서는 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(UPS)을 이용한 혁신적인 단백질 분해 기술인 PROTAC과 Molecular Glue에 대해 살펴보았다. TPD 기술의 거래 동향은 제약 업계의 높은 관심과 투자를 엿볼 수 있었고, 암, 신경퇴행성 질환, 희귀 질환 등 다양한 질병 분야에서 혁신적인 치료법을 제시할 것으로 기대한다. 다음 2부에서는 TPD 기술의 또 다른 접근법인 '리소좀 시스템을 이용한 표적 단백질 분해'에 대해 다룰 예정이다.

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

## Reference

1. 바이오사이언스의 이해. 2판. BIOSPECTATOR
2. 글로벌 신약기술 및 최신 연구개발 동향. KPBMA. (2024)
3. Trend watch: Degradator deals show glues are sticking. BIOCENTURY. (2024)
4. Novel approaches to targeted protein degradation technologies in drug discovery. Expert Opin Drug Discov. (2023)
5. Targeted protein degradation in CNS disorders: a promising route to novel therapeutics? Front Mol Neurosci. (2024)
6. Target and tissue selectivity of PROTAC degraders. Chem Soc Rev. (2022)
7. From Thalidomide to Rational Molecular Glue Design for Targeted Protein Degradation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. (2023)
8. PROTAC-Based Protein Degradation as a Promising Strategy for Targeted Therapy in Sarcomas. Int J Mol Sci. (2023)
9. Targeted Protein Degradation (TPD) for Immunotherapy: Understanding Proteolysis Targeting Chimera-Driven Ubiquitin-Proteasome Interactions. (2024)
10. Homobivalent, Trivalent, and Covalent PROTACs: Emerging Strategies for Protein Degradation."(2022)
11. PROTACs: Walking through hematological malignancies. Frontiers in Pharmacology. (2023)
12. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. Nature Reviews Drug Discovery. (2021)
13. Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm. Nature Reviews Drug Discovery. (2017)
14. Targeted protein degradation: expanding the toolbox. Nature Reviews Drug Discovery. (2019)
15. PROTAC Technology: Opportunities and Challenges. ACS Medicinal Chemistry Letters. (2020)
16. Development of dual and selective degraders of cyclin-dependent kinases 4 and 6. Angewandte Chemie International Edition. (2019)

17. Arvinas. "Protein Degradation with PROTAC Protein Degraders." <https://www.arvinas.com>
18. Kymera Therapeutics. "Kymera Therapeutics: Advancing Targeted Protein Degradation." <https://www.kymeratx.com>
19. C4 Therapeutics. "Protein Degraded. Disease Targeted. Lives Transformed." <https://c4therapeutics.com>
20. Nurix Therapeutics. "Pipeline of Innovative Medicines" <https://www.nurixtx.com>
21. Bristol Myers Squibb (BMS). "Global Biopharmaceutical Company." <https://www.bms.com>
22. Monte Rosa Therapeutics. "Monte Rosa Therapeutics: Molecular Glue Degraders." <https://www.monterosatx.com>
23. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519085>