다중항체 치료제의 진화와 글로벌 신약개발 전략

유기훈, 안성원, and 이상훈
에이비엘바이오

Next Generation Therapeutic Antibody in Oncology

I. 서론: 차세대 항암 치료제의 다중항체 전략

단일클론항체를 이용한 면역항암제의 개발은 크게 CTLA-4, PD-1/PD-L1로 대표되는 면역 반응 억제 신호를 차단하는 면역관문억제제(Immune checkpoint inhibitor)와 CD28, 4-1BB(CD137)로 대표되는 공동자극(costimulation)인 면역 반응 활성화 신호를 유도하는 면역작용제(agonist)의 두 축으로 거의 동시에 시작되었다. 2010년대 초반에 이필리무맙(ipilimumab, CTLA-4 억제제), 니볼루맙(nivolumab, PD-1 억제제), 펨브롤리주맙(pembrolizumab, PD-1 억제제)과 같은 면역관문억제제가 승인되어 여러 암종에서 장기 생존율 증가라는 결과를 보여주었으나, 여전히 상당수의 환자는 처음부터 반응하지 않거나 반응 이후 재발한다[1]. 즉, 단일 경로의 차단만으로는 암을 완전히 치료하기는 어렵다는 점을 보여준다. 한편, 면역작용제 계열의 약물은 동물 모델에서는 잘 정립되었으나, 임상 시험에서 CD28 초작용제(super agonist) TGN1412는 전신 사이토카인 폭풍이 발생하여 단일클론항체로 CD28을 전신 자극하는 접근은 사실상 봉인되었다[2]. 1세대 4-1BB 면역작용제 유렐루맙(urelumab)은 초기 임상에서 강력한 면역 활성을 보였으나, 광범위한 전신 면역 활성화로 인한 치명적 간 독성이 발목을 잡았다. 반대로 유토밀루맙(utomilumab)은 뚜렷한 간 독성 없이 양호한 안전성을 보였지만 효능을 내지 못했다[3]. 이렇게 단일클론항체로의 면역작용제는 전신에 걸쳐 공동자극을 유도하면 독성이, 너무 약하게 자극하면 효능이 희생되는 딜레마에 부딪혀 개발이 오랫동안 정체되어왔다.

한편, CD19×CD3, BCMA×CD3와 같은 T세포 인게이저(T cell engager; TCE)는 혈액암에서 괄목할 임상 성과를 거두며 다중항체 시대를 열었지만 고형암에서는 오랫동안 낮은 반응률, 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome; CRS), 표적 외 정상 조직 손상, 짧은 반감기로 인한 지속 주입의 필요성이 큰 장벽으로 지목되어 왔다[4]. 혈액암을 벗어나 탈라타맙(tarlatamab, DLL3×CD3 TCE)은 소세포폐암에서 지속적 반응을 보이며 고형암에서 승인에 이른 T세포 인게이저가 되었고 사이토카인 방출 증후군은 대부분 1~2등급으로 관리 가능한 수준이었다[5]. 그럼에도 여전히 고형암을 대상으로 하는 많은 T세포 인게이저 프로그램에서는 T세포를 한 번 강하게 흔드는 것만으로는 충분하지 않으며, 그 활성을 유지하고 탈진을 막는 두 번째 신호, 즉 공동자극이 함께 필요하다는 인식이 자리잡았다.

이러한 역사에서 신약개발의 무게중심은 '표적 하나를 더 잘 겨냥하는 항체'에서 '여러 표적을 동시에 잡아 종양 국소에서 작용하는 다중항체'로 빠르게 옮겨가고 있다. 이 지점에서 다중항체의 진화는 여러 갈래로 나뉜다. T세포 인게이저와 같이 종양 항원과 면역 세포 표적을 동시에 붙잡아 항암 면역 반응을 종양미세환경(tumor microenvironment) 내로 제한적으로 유도하는 방향이 하나이고, 서로 다른 억제 및 자극 기전을 하나의 분자 안에 담아 병용요법 자체를 '분자 내재화'하는 방향이 다른 하나다. 여기에 2개 이상의 종양 항원을 표적으로 암 특이성을 높이거나 종양 내 이질성을 극복하고 세포독성 약물의 전달 효율을 끌어올리는 방향이 더해진다. 이 글에서는 현재

종양학 영역에서 가장 활발하게 임상 데이터가 축적되고 있는 공동자극 표적, 특히 4-1BB를 겨냥한 다중항체를 중심에 두되, PD-1×VEGF 및 PD-1×CTLA-4 같은 체크포인트 이중항체와 이중항체-약물 접합체 (Bispecific Antibody-Drug Conjugate; BsADC)까지 다중항체의 설계가 어디까지 넓어지고 있는지를 함께 살펴보고자 한다.

II. 본론

1. 4-1BB 이중항체

앞서 언급된 1세대 4-1BB 작용제의 딜레마, 즉 4-1BB의 활성화를 종양미세환경 안으로 가두어야 한다는 과제를 해결하기 위한 답이 바로 이중항체다. 4-1BB에 결합하는 팔과 종양 관련 항원에 결합하는 팔을 하나의 분자에 담아, 항체가 종양세포 표면에 먼저 결합한 뒤에만 4-1BB가 클러스터링되어 활성화되도록 설계한 것이다. 현재 임상 단계에 진입한 4-1BB 이중항체 대부분은 Fc 수용체 결합을 없앤 무력화 Fc를 사용해, 항체 자체가 Fc 수용체에 의해 전신에서 무분별하게 4-1BB를 자극할 가능성을 원천 차단한다[6]. 표적 항원으로는 PD-L1, HER2, EGFR, CLDN18.2 등 다양한 조합이 시도되고 있으며 표적 팔이 면역관문 차단이나 증식신호 억제 같은 부가 기능까지 겸하는 경우도 많다.

PD-L1×4-1BB는 4-1BB 이중항체의 대표 사례이다. 현재는 개발이 중단되었지만 가장 앞서 나갔던 아카순리맙(acasunlimab, 코드명 GEN1046)은 임상 1상에서 질병조절률(disease control rate; DCR)이 65.6%로 나타났고 기존 PD-(L)1 억제제에 내성을 보인 환자에서도 반응이 관찰되었다[7]. 여러 PD-L1×4-1BB 이중항체의 임상 결과를 종합하면 객관적반응률(objective response rate; ORR)과 질병조절률은 각각 4.4~33.3%, 33.3~65.6%로 보고된 반면 간 효소 상승은 15.6~34.2% 수준으로 유렐루맙 대비 뚜렷이 낮았다[6]. PD-L1×4-1BB 이중항체는 1세대 4-1BB 작용제보다 치료 영역(therapeutic window)을 확보했으나, 투여 스케줄 조절 등의 세심한 독성 관리가 수반되어야 하는 과제가 남아 있음을 확인하였다. 아카순리맙은 투여 간격을 3주에서 6주로 늘리는 것만으로 간 관련 이상 반응과 투약 중단을 줄이면서도 항암 효능과 전체 생존(overall survival; OS)을 유지했으며 펨브롤리주맙과 병용 시 2차 치료 비소세포폐암에서 중앙값 전체 생존 17.5개월, 12개월 생존율 69%를 기록해 같은 조건 펨브롤리주맙 단독 요법의 역사적 대조군(중앙값 생존 8~9개월, 12개월 생존율 35~40%)을 크게 상회했다[8]. CLDN18.2×4-1BB 이중항체는 위암 1차 치료에서 니볼루맙과 mFOLFOX 화학요법을 병용했을 때 낮은 간 독성과 반응률이 70%를 넘는 결과가 보고되었고[9], HER2×4-1BB 이중항체는 Fc를 그대로 유지한 설계에서도 낮은 간 독성과 20%대 반응률을 보여[10], 4-1BB 결합 에피토프(epitope)와 구조 설계가 Fc 상태보다 더 결정적인 변수일 수 있음을 시사했다. '어떤 표적을 조합하는가' 못지않게 '어떻게 결합시키는가', 즉 4-1BB 결합 에피토프, 각 표적에 대한 결합력의 비율(K_D ratio), 결합가(valency), 분자 구조 같은 세부 설계 요소 하나하나가 임상에서의 효능과 간 독성 프로파일을 좌우할 수 있음을 보여준다.

2. T세포 인게이저 기반 삼중항체

4-1BB 이중항체가 축적한 설계 지식은 이제 삼중항체로 확장되고 있다. CD3와 4-1BB, 종양항원에 결합하는 각 팔을 하나의 분자에 담아 CD3를 통한 즉각적 활성화와 4-1BB의 지속적 공동자극을 동시에 구현하려는 시도이다. 여기에 면역관문 차단까지 더한 사중항체도 등장했다. 아직까지 초기 단계이기 때문에 임상에서의 삼중항체의 성공 가능성은 더 지켜봐야 하겠지만, 엔글루마퓨스프 알파(englumafusp alfa, CD19×4-1BB 융합단백질)를 글로피타맙(Glofitamab,

CD20×CD3 TCE)과 병용 투여한 임상 1상에서는 공격형 B세포 비호지킨림프종 환자 중 완전대사반응률(complete metabolic response rate)이 56.6%에 달했다[11]. 즉각적 반응을 유도하는 CD3 신호와 지속적 반응을 뒷받침하는 4-1BB 신호가 서로를 보완한 결과로 CD3와 4-1BB를 삼중항체로 자극하였을 때 각각 단독보다 좋은 효과를 보일 가능성을 시사한다. 특히 4-1BB 자극이 기억 T세포 분화를 촉진한다는 점은, 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T) 치료에서 입증된 4-1BB의 장기 유효성 기전과도 일맥상통한다[12]. 5T4×CD3에 PD-1, PD-L1, LAG-3 억제제 중 하나를 더한 삼중항체는 전임상에서 개별 항체 병용보다 강한 T세포 활성과 종양 완전 관해를 유도했다는 결과도 보고되었다[13]. 또한, 두 개의 서로 다른 항원과 CD3를 결합하여 암세포 탈출(antigen escape)을 극복하거나, 암세포에 대한 선택성을 향상시키는 전략도 이용되고 있다.

3. 체크포인트 이중항체

면역 체계를 활성화하는 이중항체와는 결이 다른 흐름도 최근 가장 눈에 띄는 임상 성과를 내고 있다. 하나는 면역관문 차단과 혈관 신생 억제를 한 분자에 담은 PD-1×VEGF 이중항체다. 이보네시맙(ivonescimab)은 PD-L1 양성 비소세포폐암 1차 치료 3상에서 펨브롤리주맙 대비 무진행생존(progression-free survival)을 두 배 가까이 늘렸으며 이 효과는 PD-L1 발현 수준과 무관하게 일관되게 나타났다[14]. 편평 비소세포폐암 1차 치료 3상에서는 화학요법과 병용해 티슬렐리주맙(tislelizumab, PD-1 억제제)과 화학요법 병용 대비 전체 생존까지 유의하게 개선했다[15]. PD-1 억제제와 함께 종양미세환경의 또 다른 축인 혈관 신생을 같은 분자 안에서 함께 겨냥한 결과다. 다른 하나는 서로 다른 면역관문 두 개를 함께 차단하는 PD-1×CTLA-4 이중항체다. 카도닐리맙(cadonilimab)은 재발·전이성 자궁경부암 치료제로 승인된 최초의 면역관문차단 이중항체로, 실제 임상 데이터에서도 PD-1 억제제 병용요법보다 개선된 선택성과 안정성을 보여주었다[16]. 두 사례 모두 이미 검증된 면역관문(들)과 혈관신생 표적을 한 분자로 묶은 것만으로 단일 기전의 표준 치료를 넘어섰다.

4. 이중항체-약물 접합체

유사한 원리를 세포독성 약물 전달에 적용한 흐름도 빠르게 자리잡고 있다. 항체-약물 접합체는 항체에 세포독성 약물을 결합해 표적 항원을 발현하는 세포에만 선택적으로 전달하는 치료 양식이지만 단일 항원에만 의존하다 보니 종양 이질성이나 낮은 항원 발현, 그리고 항원-약물 복합체가 세포 내로 충분히 내재화되지 못하는 한계를 보여왔다[17]. 이중항체-약물 접합체는 이러한 한계를 다음과 같은 방식으로 보완한다. 첫째, 서로 다른 두 항원을 동시에 표적으로 하여 종양 이질성 및 낮은 항원 발현을 극복하는 전략, 둘째, CD63처럼 세포 표면에서 빠르게 내재화되어 리소좀으로 이동하는 수용체를 이용해 항원 발현이 낮거나 항체-약물 접합체가 재순환되어 리소좀 분해를 피해가는 종양에서도 세포독성 약물의 전달 효율을 높이는 전략[18], 셋째, 같은 항원의 서로 다른 에피토프 두 곳에 동시에 결합해 수용체를 응집시킴으로써 더 강한 내재화를 유도하는 이중파라토프(biparatopic) 전략 등이 있다[19].

EGFR과 HER3를 동시에 겨냥하는 이중항체-약물 접합체 이잘론타맙 브렌기테칸(izalontamab brengitecan, 코드명 BL-B01D1)은 재발·전이성 비인두암 치료제로 2026년 6월 중국 국가약품감독관리국(NMPA)의 승인을 받아 세계 최초로 허가된 이중항체-약물 접합체가 되었으며 같은 해 식도편평세포암으로도 적응증을 넓혔다. 미국에서는 EGFR 변이 비소세포폐암에 대해 FDA 혁신치료제 지정을 받아 임상 3상이 진행 중이다[20]. 이러한 진전은 다중항체 기술뿐만 아니라 링커-페이로드 기술과 약물-항체 결합 비(drug-to-antibody ratio; DAR) 최적화가 함께 뒷받침했다. '표적을 조합해 선택성과 효율을 동시에 높인다'는 다중항체의 설계 원리가 면역세포 동원을 넘어

세포독성 약물 전달까지 넓어진 셈이다.

5. 글로벌 개발 경쟁 구도와 국내 산업의 위치

글로벌에서 다중항체 기반 의약품 경쟁의 규모는 특정 한 표적에 그치지 않는다. 항체 치료제 업계 전반을 매년 추적하는 'Antibodies to Watch' 리뷰에 따르면[21] 2026년 기준 상업화 비암성 적응증을 포함한 후기 단계 파이프라인에 있는 항체 치료제는 209개가 있고 그 중에는 이잘론타맙 브렌기테칸처럼 이미 허가를 받은 이중항체-약물 접합체와 페토셈타맙(petosemtamab, EGFR×LGR5)처럼 후기 단계로 진입한 후보가 포함되어 있다. 항체 기반 항암제 후기 임상 파이프라인의 70% 이상이 다중항체나 Fc 엔지니어링으로 기능을 강화한 분자이고, 임상 단계의 항체-약물 접합체, 이중항체-약물 접합체, 기타 다중항체를 합친 약 600개 혁신 분자 가운데 55%가 중국에서 기원해, 다중항체로의 전환이 항체 기반 항암제 개발 전반의 구조적 흐름이며 그 중심에 중국발 파이프라인이 있음을 보여준다. 4-1BB 작용제만 놓고 보면 임상 단계 항체 약 60개 가운데 4분의 3에 가까운 44개가 이중 및 삼중항체 또는 융합단백질 형태로, 개별 표적 차원에서도 같은 흐름이 관찰된다. 글로벌 제약사들은 자체 다중항체 플랫폼으로 파이프라인을 확장하는 한편, 다중항체 치료제 후보를 보유한 바이오텍의 후보 및 기술을 도입하는 딜도 활발히 진행함으로써 다중항체 치료제 개발에 속도를 붙이고 있다.

이러한 다중항체로의 재편은 국내 산업에도 기회를 준다. 국내 바이오텍들은 이중항체 개발 초기부터 글로벌 경쟁에 참여해 왔다는 점에서 이례적인 위치에 있다. PD-L1, CLDN18.2, HER2, EGFR 등 임상 데이터가 축적된 표적 다수에 국내 기업이 개발한 4-1BB 이중항체 후보 물질이 이름을 올리고 있으며, 그 결과는 해외 학술지와 학회에서 발표되며 국제적으로도 인용되고 있다. 국내 산업이 더 이상 해외에서 검증된 기전을 뒤따라가는 패스트팔로워가 아니라, 4-1BB 공동자극이라는 최전선 기전에서 설계 데이터를 직접 만들어내는 위치에 서 있다는 뜻이다. 다만 이러한 위치를 글로벌하게 지속적으로 유지하려면 단발성 임상 성과에 그치지 않고 여러 표적 조합에 걸친 설계 데이터와 임상에서 기존 치료법과의 병용 전략 노하우를 축적하는 조직 역량이 뒷받침되어야 하며 그만큼 후발주자가 단순히 표적을 모방하는 것만으로는 격차를 좁히기 어려워지고 있다.

III. 전망 및 시사점

지난 10여 년간 4-1BB 항체 개발이 걸어온 길은 현시점에서 다중항체가 왜 항체 치료제의 새로운 표준이 되었는지를 압축하여 보여준다. 단일 표적, 단일클론항체로는 넘을 수 없었던 효능과 안전성의 상충관계가, 표적을 조합해 효능을 종양 국소로 제한하는 다중항체 설계를 통해 비로소 풀리기 시작했다. 이 흐름은 T 세포 인게이저나 4-1BB 이중항체에 국한되지 않는다. 표적을 조합해 선택성과 효율을 동시에 높인다는 같은 설계 원리는 PD-1×VEGF 및 PD-1×CTLA-4 같은 체크포인트 이중항체, 그리고 이중항체-약물 접합체처럼 세포독성 약물을 전달하는 양식까지 확장되며 다중항체를 종양학 신약개발 전반의 핵심 설계로 만들고 있다.

지금까지 살펴본 여러 다중항체(4-1BB 이중항체, T세포 인게이저, 체크포인트 이중항체, 이중항체-약물 접합체, 삼중항체 등)는 저마다 다른 단계에 있지만 공통적으로 마주한 과제도 뚜렷하다. 가장 근본적인 것은 어떤 환자가 반응할지를 미리 판단할 수 있는 바이오마커의 부재다. 표적 항원의 발현 수준, 종양 내 침윤 면역세포의 밀도, 수용체 자체의 발현 정도가 반응을 예측하는 데 중요할 것으로 보이지만 이를 임상 현장에서 활용 가능한 형태로 검증하는 작업은 대부분의 다중항체 전반에서 여전히 진행형이다[22]. T세포 인게이저 계열의 고질적 과제인 사이토카인 방출 증후군에 대해서는, 초기 단계용량증량(step-up dosing)과 같은 투여 스케줄 관리를 넘어 항체

공학적 해법이 적용되고 있다. CD3 마스킹 혹은 결합력을 의도적으로 낮추는 친화도 감쇄(affinity-attenuation) 설계로 치료 영역을 넓히려는 항체 엔지니어링 노력이 계속되고 있다[23]. 4-1BB 이중항체의 경우도 아카순리맙처럼 투여 간격을 늘리는 것만으로 간 독성을 줄이면서 효능을 유지한 사례가 있어[8], 용량뿐만 아니라 스케줄 자체를 설계 변수로 다루는 접근이 여러 축에서 공통으로 자리잡았다.

다중항체의 구조가 복잡해질수록 개발 자체의 난이도도 높아진다. 삼중항체나 이중항체-약물 접합체처럼 결합 부위가 늘어난 분자는 세포주 설계부터 발현 및 정제 수율, 응집 안정성, 약물-항체 결합 비 최적화 등 제조공정 측면의 난제를 함께 안고 있다[24]. 한편 앞서 짚은 바이오마커의 부재와 독성 관리라는 과제에 대해서 항원 발굴, 독성 예측, 바이오마커 기반 환자 선별에 인공지능을 접목하려는 시도가 여러 개발사에서 나타나고 있다[21] . 개별 플랫폼의 경험적 시행착오에 의존하던 설계 방식을 데이터 기반으로 바꾸려는 시도다[22]. 병용 파트너의 조합 역시 아직 최적화 초기 단계에 있다. 화학요법, 항체-약물 접합체, 면역관문억제제, 그리고 다중항체 서로 간의 병용에서 어떤 조합이 어떤 암종·환자군에 가장 적합한지는 앞으로 여러 임상시험을 거치며 축적될 데이터에 달려 있다. 결국 이 분야의 다음 승자는 가장 많은 표적 조합을 시도한 기업이 아니라, 제조 난이도, 바이오마커, 독성 관리, 병용 전략이라는 여러 축에서 가장 정교한 근거를 먼저 쌓은 기업이 될 가능성이 크다.

이러한 흐름이 주는 첫 번째 시사점은 경쟁의 무게중심이 표적 발굴에서 분자 설계로 이동했다는 점이다. PD-L1×4-1BB나 HER2×4-1BB처럼 같은 표적 조합을 겨냥한 여러 기업의 항체가 나란히 임상에 진입해 있음에도 결합 에피토프, 결합 비와 같은 분자적 특성에 따라 반응률과 간 독성이 차이나는 사례가 반복되는 것은, 이제 '어떤 표적을 먼저 찾는가'보다 '같은 표적을 얼마나 정교하게 조율하는가'가 경쟁력을 가른다는 것을 보여준다. 새로운 표적을 발굴할 자원이 상대적으로 제한적인 후발주자에게도 기회가 열려 있다는 뜻이며 실제로 4-1BB의 특정 에피토프를 겨냥한 비차단 결합이나 EGFR 결합력을 의도적으로 낮추는 설계처럼 이미 알려진 표적을 정교하게 다시 조율하는 접근에서 국내 기업들이 유의미한 임상 데이터를 내고 있다.

두 번째 시사점은 다중항체 개발이 더 이상 항체 엔지니어링 하나만의 경쟁이 아니라는 점이다. 바이오마커 정립, 계열 특이적 이상반응 관리, 삼중항체 및 이중항체-약물 접합체로 갈수록 커지는 제조공정 난이도, 그리고 인공지능을 활용한 항원 발굴 및 독성 예측까지, 항체 설계 역량 못지않게 임상 운영·제조·데이터 역량이 함께 요구되는 다학제적 경쟁으로 확장되고 있다. 국내 산업이 이 경쟁에서 지속가능한 위치를 확보하려면, 개별 파이프라인의 임상 성과를 넘어 이러한 다학제적 역량을 조직 차원에서 축적하는 전략이 필요하다.

Next Generation Therapeutic Antibody for Central Nervous System (CNS) disorders and BBB Shuttle

I. 서론: 치료제의 뇌혈관장벽 통과능을 위한 다중항체 전략

뇌혈관장벽 (blood brain barrier; BBB)은 우리 뇌의 방화벽 역할을 하여 위험물질이 체내를 통과하더라도 뇌에 도달하지 않도록 보호한다. BBB는 뇌의 생존에 필요한 영양분, 다양한 호르몬과 같은 물질들을 선택적으로 통과시킨다. 그러나 뇌질환을 치료하는 약물은 대부분 BBB를 통과하지 못한다. 저분자 화합물의 경우 분자량이 매우 작으면서도 (14kDa 이하) lipophilicity를 충족해야

BBB를 통과할 수 있다[25]. 즉, 약효가 좋더라도 저분자화합물 제작 시에 매우 까다로운 것으로 알려진 lipophilicity 기준도 통과해야만 뇌질환 약물로 사용될 수 있는 것이다.

항체의약품은 약 50여년의 기간 동안 항체의 항원 특이성과 상대적으로 높은 안전성을 기반으로 눈부시게 발전해 왔다[26]. 항체의약품은 150kDa (IgG1 기준)에 달하는 크기와 lipophilic하지 않은 성질로 인해 제한된 BBB 통과능을 가진다. 항체가 직접 타겟팅할 수 있는 잠재적인 항원들이 밝혀지면서 항체의약품을 이용하여 뇌질환을 정복하고자 하는 시도는 지속적으로 이어진다. 도나네맙 (Donanemab; 제품명: Kisunla™) 및 레카네맙 (Lecanemab; 제품명: Leqembi™)은 아밀로이드 베타에 대한 항체로, 알츠하이머 병 치료제로 최근 FDA 허가를 받았다. 즉, 해당 항체도 제한적이지만 BBB를 통과하여 작용한다고 할 수 있다. 그러나 해당 항체 및 다른 항체의약품의 BBB 통과능을 증대시켜 약효 증대 및 필요 용량 감소를 위한 시도는 꾸준히, 활발하게 이루어지고 있다.

최근 로슈 (Roche)사는 자사의 실패한 아밀로이드 베타 항체인 간테네루맙 (gantenerumab)에 자사의 BBB 셔틀을 결합시킨 이중항체인 트론티네맙 (trontinemab)으로 알츠하이머 병 환자 대상 임상 2상에서 좋은 효능을 보였다[27]. 애브비 (AbbVie)사는 알리아다 테라퓨틱스 (Aliada Therapeutics)를 인수합병하여 알리아다 테라퓨틱스의 BBB 셔틀 플랫폼 적용 이중항체를 개발한다. 아밀로이드 베타 항체와 BBB 셔틀이 결합된 해당 항체의약품 (과거: ALIA-1758; 현재: ABBV-1758)은 현재 알츠하이머 병 환자 대상 1/2 상 중에 있다[28]. Sanofi 사는 ABL Bio로부터 IGF1R 기반 BBB 셔틀이 도입된 파킨슨 병 이중항체 치료제인 ABL301 (SAR446159)을 라이센싱하여 임상 1상을 완료하였다[29]. 디날리 테라퓨틱스 (Denali Therapeutics)는 비록 항체는 아니지만 자사의 BBB 셔틀에 헌터 증후군 환자에 부족한 효소인 iduronate-2-sulfatase (IDS)를 결합시킨 퓨전 단백질에 대한 FDA 허가를 받았다 (DNL310 (ETV:IDS); tividenofusp-alfa-eknm; 제품명: Ablayah™)[30]. 해당 치료제들이 사용한 BBB 셔틀의 메커니즘, 셔틀의 주요 타겟, 그리고 앞으로의 전망을 본론에서 다루고자 한다.

II. 본론

1. BBB 통과 메커니즘 - 수용체 매개 통과 (RMT)와 주요 셔틀 타겟

BBB를 구성하는 주요 요소인 뇌혈관 내피세포 (brain endothelial cell)의 혈관 쪽 표면에는 다양한 transporter와 수용체가 발현된다. 이들은 뇌 기능에 필수적인 영양분, 호르몬을 선택적으로 뇌 안으로 전달한다[31]. University of California Los Angeles의 뇌신경과학자이자 의사였던 William Pardridge가 해당 수용체들에 대한 항체에 치료제를 결합시켜 BBB를 통과하는 수용체 매개 통과 메커니즘 (Receptor-mediated transcytosis; RMT)을 초기에 발표하였다[32]. 즉, BBB 셔틀 도입 이중항체가 혈액에서 수용체 표면에 결합한 뒤 세포 안으로 들어가고 세포의 뇌 방향 끝에서 뇌 안으로 이동하는 메커니즘이다. 해당 셔틀은 트로이 목마와 같다고 하여 Trojan horse 혹은 분자 셔틀 (molecular shuttle)로도 불린다. 대표적인 뇌혈관 내피세포 표면의 수용체 타깃 항원으로는 transferrin receptor (TfR), insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R), CD98hc heavy chain (CD98hc) 등이 있다. 그 외에도 low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1), Basigin, transmembrane protein 30A (TMEM30A) 등의 수용체 항체가 BBB 셔틀로 보고되어 있으나 앞서 세 타깃에 대해서는 개발 케이스가 제한적이다[33].

2. BBB 셔틀에 따른 이중항체 특성 - 타깃, valency, 결합력, pH

치료항체의 BBB 통과능을 증대시키는 동일한 목적으로 개발되었더라도 BBB 셔틀들은 타깃하는 수용체의 발현 분포, 항체 자체의 성질로 인해 각기 다른 성향을 보인다. 이는 궁극적으로 개발하는

다중항체 치료제의 약리작용과도 연결될 수 있다.

예를 들면, TfR은 뇌에도 많이 발현되지만 혈구세포, 골수 및 기타 장기에도 높은 발현을 보인다. 이로 인해 TfR 타깃 셔틀이 결합된 이중항체는 뇌 내 농도 및 혈중 농도가 급격하게 감소하는 특징을 보인다[34]. 이와 달리 IGF1R은 TfR 보다 전신 발현 자체는 낮은 편이나, 뇌에 특이적으로 많이 발현하는 특징을 보인다[35]. IGF1R 타깃 셔틀 이중항체는 이로 인해 뇌 내 농도와 혈중 농도가 지속된다. CD98hc는 뇌뿐 아니라 신장 등의 여러 장기에 많이 발현된다. 특이하게도 CD98hc 셔틀 이중항체는 뇌에서 농도가 느리게 올라가면서 지속되는 특징이 있으며, 혈중 농도는 빠르게 감소하는 편이다[36].

치료항체에 BBB 셔틀이 한 개 혹은 두 개가 결합하는지 (valency - 한글로는 '원자가' 혹은 '결합가'로 표현되나, 일반적인 표현이 아니어서 영문을 사용함)도 BBB 통과능에 영향을 미친다. TfR 항체에서 주로 연구된 바에 따르면, BBB 셔틀 항체가 두 개 결합한 경우에는 뇌 및 혈중 항체 농도가 훨씬 빠르게 감소하거나 뇌에 도달하는 최대 항체 농도 (Cmax)가 한 개 결합한 경우보다 낮았다[37].

BBB 셔틀의 수용체 결합력도 이중항체의 BBB 통과능에 영향을 미쳤다. 너무 강한 결합력의 TfR 항체들은 치료항체를 충분히 뇌에 전달하지 못하고 혈관 내피세포에 갇혀버렸다. 특히 TfR은 혈구세포에 많이 발현되기 때문에 부작용 이슈를 항상 고민하게 되는데, TfR에 결합력이 강한 TfR 항체는, 약한 결합력 항체 대비 혈구세포 파괴와 같은 부작용을 더 많이 가져왔다[38]. 너무 낮은 결합력 항체들은 당연히 수용체에 제대로 결합하지 못하여 낮은 BBB 통과능만을 보였다. BBB 셔틀 타깃 항체의 결합력에 대한 일종의 'sweet spot'이 존재하는 셈이다.

pH에 따른 결합력 차이는 최근에 주목받는 분야이다. 뇌혈관 내피세포를 포함한 세포 안에는 여러 소기관이 존재하는데, 그 중 엔도좀이 있다. 세포 안으로 들어온 물질들은 거의 대부분 초기 엔도좀을 거치는데, 이 중 상당수가 후기 엔도좀으로 이동한다. 후기 엔도좀 (late endosome)은 pH6.0의 산성으로 이루어져 세포 안으로 들어온 물질을 분해한다. BBB 셔틀 도입 이중항체와 수용체가 한데 어우러져 세포 안으로 들어오는 경우를 생각해보자. 만일 후기 엔도좀에서 BBB 셔틀이 pH6.0에서 수용체에 대한 결합력이 매우 떨어진다면 해당 이중항체는 수용체, 그리고 후기 엔도좀에서 탈출할 확률이 높아질 것이다. 아직 pH에 따른 결합력 차이와 BBB 통과능에 대한 연구는 산업계와 학계에서 활발하게 진행 중이다.

3. 새로운 개념의 셔틀 항체들

최근 디날리 테라퓨틱스를 선두로 각각 다른 셔틀 타깃을 가지는 두 가지 셔틀을 치료항체와 결합시키는 듀얼 셔틀 (dual shuttle) 전략이 관심을 얻고 있다. 디날리는 자신들이 개발한 TfR 셔틀과 CD98hc 셔틀을 결합시킨 셔틀을 선보였다[39]. 해당 듀얼 셔틀은 각 단독 셔틀 대비 높아진 BBB 통과능을 보였다. 앞서 기술했듯이 각 BBB 셔틀 타깃 수용체는 상이한 전신 발현 양상과 뇌 안에서의 발현 패턴도 사뭇 다르다. 예를 들면, CD98hc 항체는 뇌 안에서 주로 성상세포 (astrocyte)로 이동하는 반면, TfR 항체는 뉴런이나 미세아교세포 (microglia)로 이동한다. 따라서 두 셔틀이 시너지를 내기 위한 각 셔틀 별 결합력 등의 세밀한 조율이 필요할 것이다. 아울러, 전신 발현 패턴에서 두 수용체에의 결합으로 인한 부작용 증대가 없는지 면밀히 살펴야 한다.

일본의 Kyowa Hakko Kirin사에서는 치료항체가 BBB로 들어가는 것을 증대시키는 것이라기보다는, 치료항체가 뇌 안에서 머무르게 하는 용도의 항체를 선보였다. 해당 항체는 희소돌기아교세포 (oligodendrocyte)에 발현되는 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)를 타깃한다[40]. 해당 항체는 설치류에서 30일 이상 유지되는 통과능을 보였다. 다만, 해당

항체는 치료항체에 결합한 뒤의 BBB 통과능은 아직 테스트된 바가 없다.

만일 TfR, CD98hc가 아닌 다른 타깃 항체와의 듀얼 셔틀은 어떻게 작용할까? MOG 항체와 같이 뇌에 머물게 하는 항체 혹은 특정 신경세포를 타깃하는 항체와 BBB 셔틀 항체, 치료항체의 다중항체는 어떻게 작용할까? 앞으로 다양한 개발과 발전이 이루어지리라 기대한다.

4. 글로벌 개발 경쟁 구도와 국내 산업의 위치

BBB 셔틀을 도입한 치료항체의 개발은 거의 필연적으로 다중항체 기술을 필요로 한다. 이는 신경과학 뿐 아니라 항체공학, 항체 제조기술 등에 대한 바이오텍의 폭넓은 이해를 바탕으로만 가능하다. 비교적 최근까지는 BBB 셔틀 테크놀로지와 이를 적용한 치료제 개발을 선도해온 기업들은 주로 미국과 유럽에 위치해 있었다. 아시아에서는 일본의 JCR Pharma와 한국의 ABL Bio 등이 가장 앞서 나가는 회사였다.

그러나 최근 중국 바이오텍의 부상은 가히 경이로울 정도이다. 뛰어난 인력들과 긴 업무시간을 기반으로 다수의 중국 바이오텍들은 몇 년 동안 기존 기술을 따라잡는 것을 넘어서서 글로벌 라이선싱이 가능한 수준의 플랫폼을 다수 확보하였다. 대표적인 예로 Sironax를 들 수 있다. Howard Hughes Medical Institute 실험실을 이끌던 Southwestern University의 교수였던 Xiaodong Wang이 2017년 창업한 Sironax는, 2025년에 Novartis와 공동연구 계약을 체결하였다. 이후 2026년에 Novartis가 Sironax의 BBB 플랫폼 기술을 1억 2500만 달러의 선급금을 주고 Novartis의 14개 신경과학 치료후보물질에 도입하기로 하였다[41]. 현재 공개된 Sironax의 특허에 따르면 Sironax가 주로 개발하는 타깃은 CD98hc이다.

우리나라에서도 최근 BBB 셔틀과 해당 셔틀을 도입하는 치료제 개발이 활발히 이루어지고 있다. 다만 아직까지 다국적 제약사의 라이선싱 계약을 맺은 뇌질환 치료 이중항체는 ABL301이 대표적이다. 아델의 케이스와 같이 치료 항체를 개발하고 다국적 제약사와 라이선싱 계약을 맺거나 위에 서술한 Sironax와 같이 셔틀을 개발하고 다국적 제약사의 치료 후보 물질을 결합시키는 방법도 있을 수 있다. 이제 다수의 중국 바이오텍이 다양한 뇌질환 다중항체 의약품 및 BBB 셔틀 플랫폼을 속도감있게 개발하고 성과를 보이는 만큼, 우리나라 바이오텍들도 기존 셔틀과 뚜렷한 차별성을 보이는 BBB 셔틀 및 셔틀이 도입된 다중항체를 치료제로 개발해야 할 것이다.

참고문헌

[1] Sharma, Padmanee, et al. "Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions." *Cell* 186.8 (2023): 1652-1669.

[2] Lotze, Michael T., Scott H. Olejniczak, and Dimitris Skokos. "CD28 co-stimulation: novel insights and applications in cancer immunotherapy." *Nature Reviews Immunology* 24.12 (2024): 878-895.

[3] Kim, Alyssa Min Jung, Macy Rose Nemeth, and Seung-Oe Lim. "4-1BB: A promising target for cancer immunotherapy." *Frontiers in Oncology* 12 (2022): 968360.

[4] Baeuerle, Patrick A., and Holger Wesche. "T-cell-engaging antibodies for the treatment of solid tumors: challenges and opportunities." *Current opinion in oncology* 34.5 (2022): 552.

[5] Sands, Jacob M., et al. "Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3–targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer." *Cancer* 131.3 (2025): e35738.

[6] You, Gihoon, et al. "Expanding the horizons of cancer therapy with next-generation 4-1BB agonists: a review of molecular and clinical strategies to maximize efficacy and ensure safety." *MAbs*. Vol. 18. No. 1. Taylor & Francis, 2026.

[7] Muik, Alexander, et al. "Preclinical characterization and phase I trial results of a bispecific antibody targeting PD-L1 and 4-1BB (GEN1046) in patients with advanced refractory solid tumors." *Cancer discovery* 12.5 (2022): 1248-1265.

[8] Aerts, Joachim, et al. "Acasunlimab (DuoBody-PD-L1x4-1BB) alone or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Initial results of a randomized, open-label, phase 2 trial." (2024): 2533-2533.

[9] Klempner SJ, Dayyani F, Kratz J, Kim S, Xu C, Ahlers CM, Liu X, Chung J-K, Sabbatini P, Dennis PA, et al. 388MO preliminary safety and efficacy of givastomig, a novel claudin 18.2/4-1BB bispecific antibody, in combination with nivolumab and mFOLFOX in metastatic gastroesophageal carcinoma (mGEC). *Ann Oncol.* 2025;36:S151-S152.

[10] Oh, Do-Youn, et al. "Abstract CT068: a phase 1/2, open-label, multicenter, first-in-human study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of YH32367 in patients (pts) with HER2+ locally advanced/metastatic (a/m) solid tumors." *Cancer Research* 85.8_Supplement_2 (2025): CT068-CT068.

[11] Korfi, Koorosh, et al. "Distinct mechanisms of CD28 and 4-1BB costimulation in glofitamab combination therapies for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma (R/R NHL)." *Cancer Research* 85.8_Supplement_1 (2025): 5810-5810.

[12] Cappell, Kathryn M., and James N. Kochenderfer. "A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains." *Nature reviews Clinical oncology* 18.11 (2021): 715-727.

[13] Passariello, Margherita, et al. "Tri-specific tribodies targeting 5T4, CD3, and immune checkpoint drive stronger functional T-cell responses than combinations of antibody therapeutics." *Cell Death Discovery* 11.1 (2025): 58.

[14] Xiong, Anwen, et al. "Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China." *The Lancet* 405.10481 (2025): 839-849.

[15] Lu, Shun, et al. "Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy in advanced squamous non-small-cell lung cancer (HARMONi-6): interim overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial in China." *The Lancet* 407.10548 (2026): 2620-2629.

[16] Dong, Ming-Zhen, et al. "Recent progress in cadonilimab research for oncology applications." *Frontiers in Immunology* 16 (2025): 1694490.

[17] Bai, Yulin, et al. "Bispecific antibody–drug conjugates: a modular blueprint for next-generation cancer therapeutics: Yulin Bai et al." *Archives of Pharmacal Research* 49.1 (2026): 61-100.

[18] de Goeij, Bart ECG, et al. "Efficient payload delivery by a bispecific antibody–drug conjugate targeting HER2 and CD63." *Molecular Cancer Therapeutics* 15.11 (2016): 2688-2697.

[19] Wang, Ruili, et al. "Antibody–Drug Conjugates (ADCs): current and future

biopharmaceuticals." *Journal of hematology & oncology* 18.1 (2025): 51.

[20] Zhao, Yuanyuan, et al. "Izalontamab Brengitecan (Iza-Bren), a First-in-Class EGFR-HER3 Bispecific Antibody-Drug Conjugate in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: Results From a Phase Ib Study." *Journal of Clinical Oncology* (2026): JCO-26.

[21] Crescioli, Silvia, et al. "Antibodies to watch in 2026." *MAbs*. Vol. 18. No. 1. Taylor & Francis, 2026.

[22] Amoozgar, Behzad, et al. "From molecular precision to clinical practice: a comprehensive review of bispecific and trispecific antibodies in hematologic malignancies." *International Journal of Molecular Sciences* 26.11 (2025): 5319.

[23] Abdelmotaleb, Omar, et al. "The impact of CD3 affinity-attenuation on T cell engaging bispecific antibodies: is it really that simple?." *Expert Opinion on Drug Discovery* 20.8 (2025): 943-949.

[24] Brinkmann, Ulrich, and Roland E. Kontermann. "The making of multispecific immunoglobulins–a clinical perspective." *MAbs*. Vol. 18. No. 1. Taylor & Francis, 2026.

[25] Pardridge, William M. "Blood–brain barrier delivery." *Drug Discovery Today* 12.1-2 (2007): 54-61.

[26] Chan, Andrew C., Greg D. Martyn, and Paul J. Carter. "Fifty years of monoclonals: the past, present and future of antibody therapeutics." *Nature Reviews Immunology* 25.10 (2025): 745-765.

[27] Trontinemab. https://www.alzforum.org/therapeutics/trontinemab

[28] ABBV-1758. https://www.alzforum.org/therapeutics/abbv-1758

[29] ABL Bio Announces Results of Phase 1 US Clinical Trial for ABL301 (SAR446159). https://www.ablbio.com/en/company/news_view/877?keyword=&sort_desc=date

[30] Denali Therapeutics Announces U.S. FDA Approval of AVLAYAH™ (tividenofusp alfa-eknm) for Treatment of Hunter Syndrome (MPS II). https://investors.denalitherapeutics.com/news-releases/news-release-details/denali-therapeutics-announces-us-fda-approval-avlayahtm

[31] Neves, Vera, et al. "Antibody approaches to treat brain diseases." *Trends in Biotechnology* 34.1 (2016): 36-48.

[32] Pardridge, William M., JODY L. Buciak, and PHILLIP M. Friden. "Selective transport of an anti-transferrin receptor antibody through the blood-brain barrier in vivo." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 259.1 (1991): 66-70.

[33] Haqqani, Arsalan S., Kasandra Bélanger, and Danica B. Stanimirovic. "Receptor-mediated transcytosis for brain delivery of therapeutics: receptor classes and criteria." *Frontiers in Drug Delivery* 4 (2024): 1360302.

[34] Kariolis, Mihalis S., et al. "Brain delivery of therapeutic proteins using an Fc fragment blood-brain barrier transport vehicle in mice and monkeys." *Science Translational Medicine* 12.545 (2020): eaay1359.

[35] Shin, Jung-Won, et al. "Grabody B, an IGF1 receptor-based shuttle, mediates efficient delivery of biologics across the blood-brain barrier." *Cell Reports Methods* 2.11 (2022).

[36] Chew, Kylie S., et al. "CD98hc is a target for brain delivery of biotherapeutics." *Nature Communications* 14.1 (2023): 5053.

[37] David, Marion, et al. "Novel single-domain antibodies targeting a unique transferrin receptor 1 epitope for cross-species delivery of drugs in the central nervous system." *Journal of Controlled Release* (2025): 114344.

[38] Smith, Benjamin A., et al. "Balancing brain exposure, pharmacokinetics and safety of transferrin receptor antibodies for delivery of neuro-therapeutics." *MAbs*. Vol. 17. No. 1. Taylor & Francis, 2025.

[39] Wells, Robert C., et al. "Dual targeting of transferrin receptor and CD98hc enhances brain exposure of large molecules." *Cell Reports* 44.8 (2025).

[40] Nakano, Ryosuke, et al. "A new technology for increasing therapeutic protein levels in the brain over extended periods." *PLoS One* 14.4 (2019): e0214404.

[41] Sironax Announces Option Exercise and Asset Purchase. https://www.sironax.com/sironax-announces-option-exercise-and-asset-purchase/