

ICGM Newsletter

유전자의학 이노베이션센터에서 발행하는 소식지입니다.

2020-12 12호

RNAi-based Gene Therapy (하)



이바다 박사과정 연구원 / 최진우 교수 경희대학교 약학대학

연속되는 2편의 기고문을 통해 RNAi 를 이용한 신약개발의 현황을 알아보고자 합니다. 세포내 전달의 기술적 해결 방안, CRISPR-CAS9 과의 차별성, 앞으로 넘어야할 문제점 등에 대해 다룰 것이며, 이 글은 그 중 두번째 기고문입니다.

Abstract

앞서 언급했던 것과 같이 생체 내에서 siRNA를 투여하는 경우 체내 전달 방식이 비효율적이며 반감기가 짧아 지속적인 효과를 기대하기 어려운 등 많은 한계점에 봉착한다. 이를 개선하기 위한 여러 시도들 중 특히 지속적인 효과를 보이는 RNAi 시스템을 개발하는데, 집중한 많은 연구들에서 siRNA가 플라스미드 DNA (plasmid DNA) 시스템을 통해 shRNA를 거쳐 발현될 수 있음이 밝혀졌다. shRNA는 일반적으로 RNA pol III 프로모터(promoter)에 의해 발현되며, 21-25nt 길이의 짧은 말단 루프를 가지는 RNA 서열이다. Pre-miRNA와 유사하게, shRNA는 exportin 5에 의해 핵으로부터 빠져나가며, 이후 Dicer에 의해 분해되어 siRNA의 구조를 가지게 된다. shRNA의 메커니즘이 밝혀짐으로써 RNAi 치료제 분야에 바이러스 벡터를 기반으로 한 전달 방법이 새로이 개발될 수 있었다. 바이러스 벡터를 이용하면 기존의 비바이러스적 RNAi 전달 방식에 있어서 주요한 두 가지 단점인 비효율적인 체내 전달과 지속적이지 못한 유전자 침묵 효과를 개선할 수 있었다. RNAi 치료제 연구에서 바이러스 벡터를 이용한 대부분의 생체 내 실험은 주로 아데노바이러스(Ad), adeno-associated virus (AAV) 및 렌티바이러스(LV)의 벡터(vector)를 사용하여 시행되었으며, 주로 암, 심장병, 안구 질환, 신경 퇴행성 질환, 병원성 바이러스 감염 등과 같은 질병에 적용되어 왔다. 이 바이러스 벡터 시스템은 기존까지 이용되었던 바이러스 중 생물체 내에서 매우 안전한 것으로 잘 입증되어 있으며, 바이러스 표면(렌티바이러스의 경우 외막(envelope) 표면)단백질의 구조와 결합 타겟이 많은 연구를 통해 뚜렷하게 밝혀져 있어 이를 조작함으로써 조직 특이적으로 전달하기 용이하기 때문에 RNAi 치료에 가장 많이 이용되고 있다.

[더보기](#) 더보기를 클릭하시면 바로 다운로드 하실 수 있습니다.