

## HSV 항암바이러스 (Oncolytic Virus)

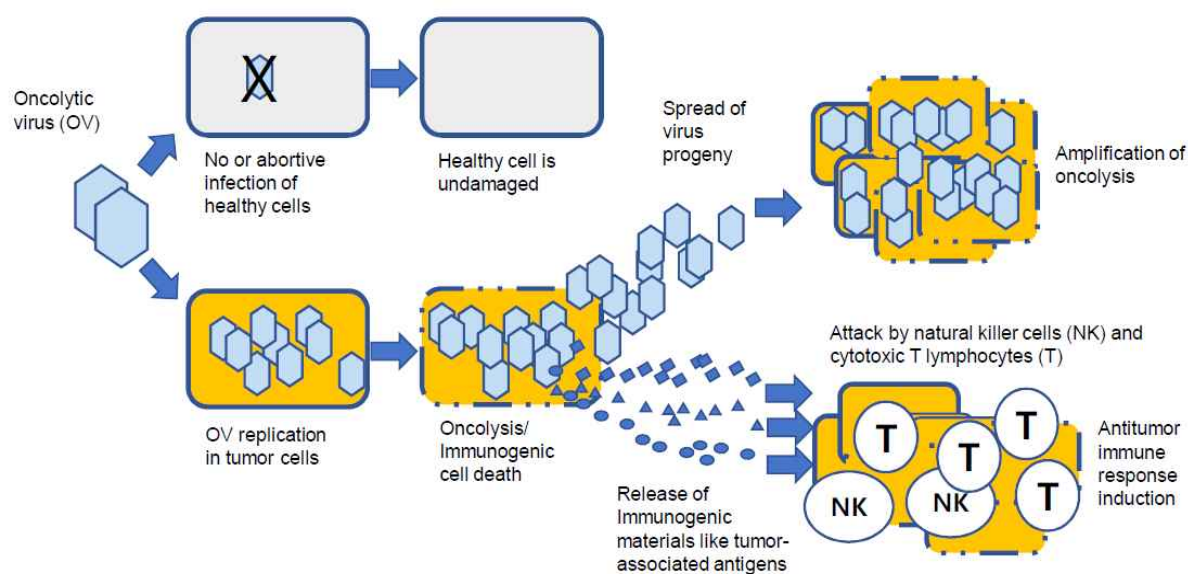


주현유 젠셀메드 책임연구원

백현정 젠셀메드 수석연구원

권희충 젠셀메드 대표이사

항암 바이러스(Oncolytic Virus)는 복제와 감염력이 있는 바이러스로서 야생성 바이러스 또는 바이러스 유전자의 특정 부위를 결손, 치환하거나 암세포에 영향을 주는 특정 유전자를 삽입하여 암 치료에 사용되는 바이러스를 말한다. 항암 바이러스를 이용하여 정상세포에는 영향을 주지 않고, 암세포에서만 선택적으로 증식하여 암세포를 사멸시킬 뿐만 아니라 인체의 항암 면역력을 증진시키는 기능을 가지고 있다.

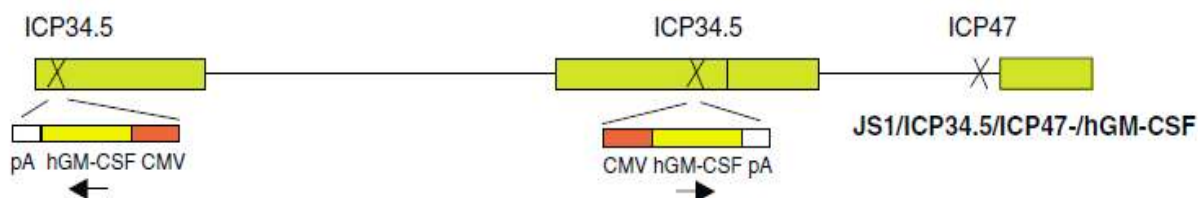


*Kwon SI, Biomed Sci Lett, 2019*

초기 항암 바이러스는 야생형 바이러스 또는 약독화된 바이러스를 사용하였지만 효과는 미비하였다. 하지만, 1991년 세계 최초로 HSV-1 (허피스 바이러스)을 이용한 유전자 재조합 항암 바이러스가 발표되면서 전환점을 맞이하였다. 야생형 HSV-1의 Thymidine Kinase 유전자가 결손된 바이러스를 주입한 뇌종양 동물 모델에서 높은 생존율이 관찰된다는 보고였다. 이를 필두로 HSV-1 또는 다른 항암 바이러스에서 유전자들의 결손 혹은 치환 등의 연구가 활발히 이루어지고 있다. 또한 HSV-1 유전자의 결손 또는 치환뿐만 아니라 면역반응을 증진시키는 외래 유전자를 삽입한 유전자 재조합 바이러스 등이 발표되었다.

2015년 10월 HSV-1을 기반으로 한 Amgen사의 Imlygic (T-VEC)이 전이성 흑색종에 대한 치료제로 FDA 승인을 받았다. Imlygic은 ICP34.5을 결손 시켜 암세포에 선택적으로 침투, 복제되어 암세포를 용해시키는 작용을 하며 외래 유전자 GM-CSF를 삽입하여 바이러스에 의한 암세포의 용해 후에도, 암세포에 대한 면역반응을 증진시켜 신체 전체에 영향을 주도록 유도하였다. 이로써 항암바이러스의 유전자 재조합을 통한 항암 치료에 무한한 가능성을 제시하게 되었다.

현재 다양한 종류의 항암 바이러스가 연구되고 있으며, 대표적인 항암 바이러스의 종류는 DNA 바이러스에 속하는 Herpes Simplex Virus, Adeno Virus, Vaccinia Virus, Reovirus 등과 RNA 바이러스에 속하는 Newcastle Disease Virus, Coxsackie Virus 등이 있다. 이 중 HSV-1은 항암 치료제 개발에 독보적인 장점을 가지고 있다. HSV-1은 유전자의 결손 및 치환뿐만 아니라 큰 사이즈(30kb)의 외래 유전자들을 삽입하는데도 적합하다. 바이러스의 직접적인 암세포 용해 외에도 면역증진 기능(Cytokine, Chemokine 등)을 유도하는 면역조절 유전자를 삽입하여 암세포 용해 후에도 인체의 면역 기능을 증진시켜 암세포에 대한 항암 면역증진을 증진하며, VEGF와 같은 암세포 성장 인자를 저해하는 유전자를 삽입하여 암세포의 혈관생성을 방해하여 성장 저해 및 사멸을 유도할 수 있다. Imlygic은 HSV-1의 유전자 결손(ICP35.5)과 면역조절유전자(GM-CSF) 삽입을 통한 유전자 재조합 항암 바이러스의 대표적인 예이다.

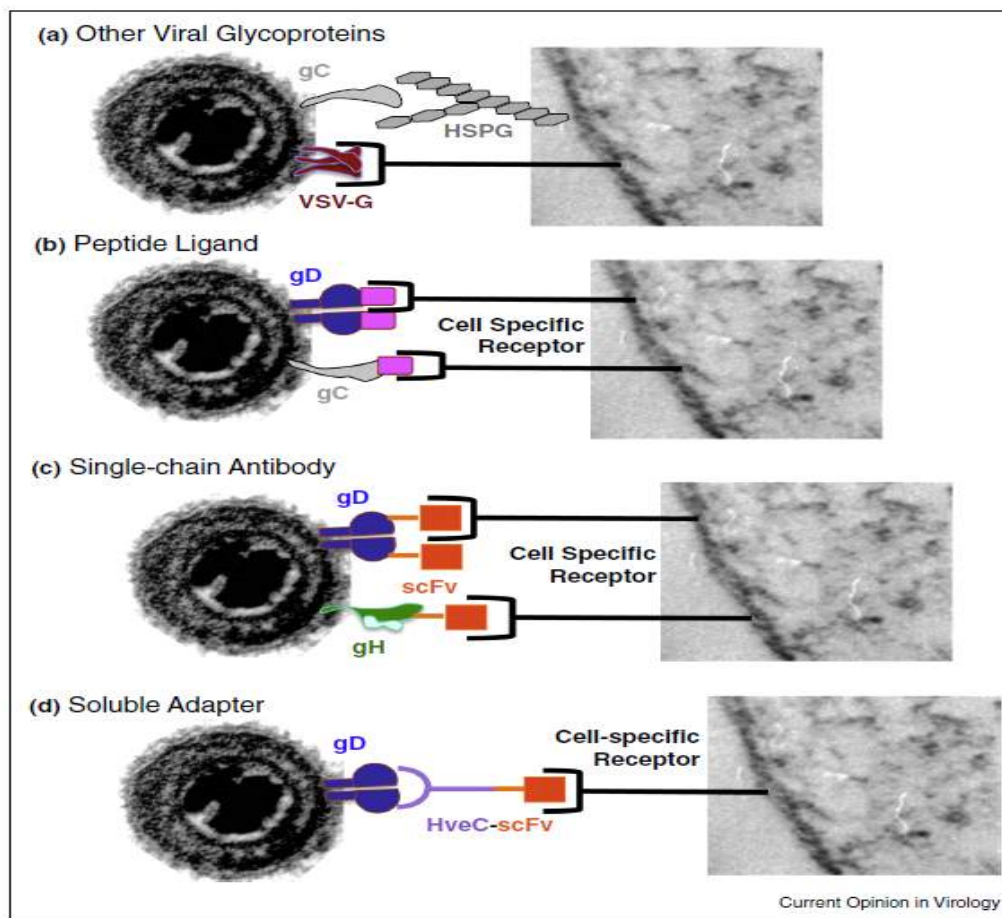


*Liu BL et al, Gene Ther, 2003*

HSV-1는 다른 바이러스와는 다르게 세포의 수용체와 결합할 수 있는 4개의 Glycoprotein (gB, gC, gD, gH/L)을 갖고 있어 다양한 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖고 있다. 이것은 다양한 암세포도 감염시킬 수 있어 HSV-1의 암치료제로서의 사용 범위가 넓다는 장점을 갖는다. 최근에는 HSV-1의 Glycoprotein에 다양한 유전자 (Peptide Ligand, Single-chain Antibody, Soluble Adapter)를 삽입하여 특정 암세포만을 감염 및 사멸을 유도하는 바이러스 연구가 활발히 진행되고 있다.

미국의 Roizman 그룹은 HSV-1의 Glycoprotein에 IL-13을 삽입하여 바이러스 표면에 IL-13 (Peptide Ligand)이 발현하도록 하였다. IL-13이 발현되는 HSV-1은 IL-13 Receptor를 가지고 있는 세포에만 결합할 수 있다.

이탈리아의 Campadelli 그룹과 미국의 Glorioso 그룹은 HSV-1 Glycoprotein에 유방암 세포의 표지인자인 HER2를 인지할 수 있는 scHER2 항체를 삽입하여 Receptor 역할을 부여하였다. scHER2항체가 발현되는 HSV-1를 이용하여 HER2가 발현되는 유방암 암세포에만 특이적으로 감염 및 사멸을 유도하는 연구를 발표하였다.



Goins WF et al, Curr Opin Virol. 2016

본 연구진은 HSV-1에 외부로 발현될 수 있는 Soluble Adapter 유전자를 삽입하였다. 기존의 Glycoprotein에 발현되는 Receptor는 바이러스와 암세포를 직접적으로 결합하였다면, Adapter는 바이러스와 특정 암세포 사이에 연결고리 역할을 수행하여 더욱 더 특이적인 결합을 유도하였다. HSV-1의 다방면적인 연구들을 통하여 정상세포로의 감염을 최소화하고 특정 암세포에 대한 감염을 극대화할 수 가능성을 제시하였다.

아직까지 바이러스 치료제의 임상실험에서 안전성에 관련된 심각한 문제점은 보고되지 않았지만 항상 고려되어야 할 사항이다. HSV-1은 질병 관련 유전자 정보가 잘 알려져 있어 유전자 결핍 또는 치환으로 독성을 제거할 수 있으며, Acyclovir 또는 Famciclovir 와 같은 항바이러스제에 의하여 바이러스의 복제를 조절할 수 있어 항암 치료제 개발의 안전성을 확보할 수 있다.

이러한 HSV-1의 장점을 바탕으로 다국적 기업에서 HSV-1 유전자 조작 및 외래 유전자 삽입을 통한 항암 치료제 개발이 활발히 진행되고 있다. Amgen사의 Imlygic, Takara사의 C-REV, Virttu Biologics사의 Seprehvir을 필두로 2020년 HSV-1 기반 임상 시험(<https://clinicaltrials.gov>)을 진행 중인 항암 치료제 건수는 17개(임상 1상 12건, 임상 2상 5건)로 확인하였다.

Table 1. Genetic modification of oncolytic viruses.

| Virus Classification               | Oncolytic Virus                            | Genetic Modification                                                                          | Manufacturer                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Herpes Simplex Virus-1 (DNA Virus) | T-VEC (talimogene laherparepvec, Imlygic®) | ICP34.5 deletion, ICP47 deletion, GMCSF insertion                                             | Amgen Inc., Thousand Oaks, USA            |
|                                    | HF10 (canerpaturev—C-REV)                  | Natural deletion and insertion led to loss of expression of UL43, UL49.5, UL55, UL56, and LAT | Takara Bio Inc., Kusatsu, Shiga, Japan    |
|                                    | HSV1716 (Seprehvir®)                       | ICP34.5 deletion                                                                              | Virttu Biologics, Glasgow, U.K.           |
|                                    | G207                                       | ICP34.5 deletion, ICP6 deletion, and LacZ insertion                                           | Medigene, Planegg, Germany                |
|                                    | G47Δ                                       | ICP34.5 deletion, ICP6 deletion, ICP47 deletion, and LacZ insertion                           | Daiichi Sankyo Company, Tokyo, Japan      |
|                                    | M032                                       | ICP34.5 deletion and IL12 insertion                                                           | Aettis, Inc., Pennsylvania, USA           |
|                                    | OrienX010                                  | ICP34.5 and ICP47 deletion, and GM-CSF insertion                                              | Orien Gene Biotechnology, Zhejiang, China |

*Eissa IR et al, Cancers, 2018*

현재 생명공학의 기술력으로 암 사멸에 관련된 면역증진, 세포사멸, 특이적 암세포 감염에 관련된 다양한 정보들을 제공하고 있다. 항암 타겟팅 정보를 바탕으로 HSV-1에 암세포 타겟의 적절한 기능적인 유전자들을 삽입한다면 다양한 항암바이러스 치료제의 풀을 만들 수 있으며, 종양의 종류와 접근방식에 따라서 적절한 조합의 HSV-1 항암치료제를 선택할 수 있다. 아직 극복해야 할 장벽들이 많이 남았지만 항암바이러스 치료제 개발은 긍정적인 성과를 낼 것으로 생각된다.