

# Gene Therapy

## 남 명 진

과학의 발전이 하루가 다르게 바뀌고 있는 요즘 기초 분야에 종사하고 있는 수의사로서 할 수 있는 일중에 Transgenic Mice와 지금 서술하고 있는 Gene Therapy는 가장 발달된 첨단 의 생물과학이라고 할 수 있다. 특히 Gene Therapy는 시작된지가 불과 6년밖에 되지 아니한 커다란 가능성이 있는 분야로서 우선적으로 실험 동물을 대상으로 일을 할 수 있기에 수의사들께서는 한번쯤 생각해볼 수 있다. 이 난에서는 Gene Therapy 즉, 유전자 치료의 개념과 대략적인 방법을 서술하고자 한다.

### 1. Gene Therapy의 개념

Gene Therapy는 말 그대로 gene(유전자)를 가지고서 질병을 치료하는 것이다. 지금까지 분자생물학의 발달을 결과로써 대부분의 질병의 원인은 바로 gene의 결함으로 결론지어진다. Gene의 결함으로 인하여 발생된 질병이 전체 질병의 상당수를 차지한다는 것은 바로 결함이 있는 gene을 교정함으로써 치료가 될 수 있다는 가능성을 말해주는 것이다.

문제가 있는 gene을 생체안에 넣어 줌으로써 그 gene이 Transcription(DNA가 mRNA로 되는 과정), translation(mRNA가 protein으로 되는 과정) 되어서 생체내에서 문제가 되었던 protein(단백질)이 재 역할을 함으로써 정상적인 생체반응을 한다는 것이다.

Gene Therapy에 사용되는 gene을 크게 두가지로 구별할 수 있다.

첫째로 인류사상 처음 Gene Therapy에 성공한 ADA는 adenosine deaminase를 만드는 gene으로서

adenosine deaminase가 부족함으로써 일어나는 SCID(severe combined immunodeficiency disease)라는 질병을 치료해줄 수 있다. ADA와 같은 specific한 질병의 원인 gene을 넣어주는 것과 같이 LDL receptor gene을 넣어 줌으로써 Familial hypercholesterolemia를 막아 줄 수도 있는 것이다.

두번째는 첫번째 경우인 선천성과 달리 후천성 질병이다. Cancer와 AIDS가 그 예이다. 이 경우는 여러 gene의 결함에 의해서 Immune Function(면역작용)이 감소되는 결과를 초래하기에 Immune Function을 높일 수 있는 gene을 넣어 주는 경우이다. 주로 Cytokine gene을 넣어준다.

### 2. Gene Therapy의 필요성

Gene Therapy의 가장 큰 장점은 원인이 되는 gene을 specific site에 집어 넣기에 다른 시술방법에 의해서 일어나는 부작용을 없애는 것이다. 가령 cancer를 치료하는 경우 현재 외과수술(surgery), 방사선 치료(irradiation), 화학요법(chemotherapy) 그리고 호르몬 요법(hormonal therapy) 등이 사용되고 있다. 그러나 어느 경우든지 그에 따르는 부작용이 심각한 상태이다.

그래서 요즘 새로운 방법들을 모색하면서 이러한 부작용을 피해보려 하나 역시 어느것 하나 부작용이 별로 없는 것이 없는 듯하다. 그러나 Gene Therapy는 중앙부위에 선별적으로 작용하여 종양세포만 죽이도록 design하였기에 어느 방법에 못지 아니한 potency가 있으며, 결정적인 것은 바로 부작용, toxicity가 별로 없다는 것이다.

### 3. Gene Therapy의 방법

Gene Therapy는 하는 방법에 따라서 크게 두 방법으로 대별된다. 첫번째는 *Ex vivo* Gene Therapy이다. 이 방법은 암에 걸린 patient로부터 종양조직을 추출하여 실험관내에서 primary culture에 의해서 종양세포만을 배양하고 그 뒤에 immuno-stimulatory gene(면역증진 유전자)를 집어넣은 뒤, 이렇게 변이된 종양세포를 다시 patient에 집어넣는 것이다. 이렇게 되면 patient의 종양조직내에서 면역작용이 증가되어서 궁극적으로 암세포가 파괴된다는 것이다.

이러한 논리를 응용해서 해보려는 시도가 바로 cancer vaccine이다. Cancer vaccine에서는 종양세포가 하나의 antigen으로서 사용되는 것이다. Melanoma(피부암)이 cancer vaccine으로 치료해보고자 하는 대표적인 cancer이다.

두번째 경우는 바로 *In vivo* Gene Therapy이다. 이 경우는 전자와 달리 patient의 종양부위에 바로 유전자를 주입하는 것이다. 예를 들면 interferon gene을 피부암 조직에 직접 주사하든지, p53라는 항암유전자를 폐암부위에 넣어 주는 것이다. 다른 예로, gancyclovir라는 nucleoside 유사체를 인산화(phosphorylation)함으로써 inactive한 상태에서 active한 상태로 만들어 주는 thymidine kinase gene을 이용하는 것이다. Thymidine kinase는 gancyclovir에 phosphate group을 붙여줌으로써 gancyclovir triphosphate로 되어 DNA 형성을 방해하게 함으로써 DNA fragmentation을 일으켜 궁극적으로 암조직이 파괴하게 한다. 이러한 *In vivo* Gene Therapy는 시술방법이 *Ex vivo*와 비교할 때 간단하고 cost가 적게드는 장점이 있는 반면 효율성면에서 떨어진다.

#### 4 Gene Therapy의 현황

미국에서는 1980/1981년에 Transgene과 Genzyme이라는 회사가 Gene Therapy에 뛰어들어 이후 현재 10개

이상의 회사에서 연구개발중이거나 임상실험에 와있는 단계에 있다. 특히 서구인들에게 많이 일어나는 Cystic Fibrosis와 cancer 쪽으로 연구가 활발히 진행중이다.

이러한 Gene Therapy의 임상실험은 국립보건원(National Institute of Health)와 식품의약품센터(Food and Drug Administration)에서 강하게 규제하고 있다. 특히 NIH 내부에 RAC(recombinant DNA advisory committee)라는 Gene Therapy review board가 있어서 임상실험에 대한 protocol을 꼼꼼히 검토하고 있다.

한국에서는 2~3년 전부터 Gene Therapy를 몇몇의 의과대학에서 실험동물을 대상으로 시작하여 지금은 2~3군데서 임상실험을 하고 있다. p53와 HLA-B7를 사용하여 각각 간암과 피부암을 대상으로 임상실험중이다.

#### 5 Gene Therapy의 문제점

Gene Therapy에서 여러문제가 많지만 그중에서 gene이 delivery 되어서 expression 되는 과정이 가장 커다란 문제이다. 현재 gene delivery를 하는 방법으로 retro virus, AAV, adeno virus, vaccinia virus, herpes virus와 같은 viral vector를 사용하거나 liposome을 이용하는 nonviral method가 있다.

그러나 어느 경우에 있어서나 gene delivery가 만족스럽게 되지 아니한 상태이다. 즉, 주입된 gene이 expression 되어서 protein까지 이르는 과정이 제대로 되어야 하고 또한 그것이 오랜 시간동안 지속되어야 하는 것이다. 그렇게 하기 위해서 새로운 vector의 개발 그리고 delivery 하는 과정의 modification이 절실히 필요할 것이다. 아직도 어려운 난관이 많지만 하나씩 하나씩 극복하다 보면 인류의 최대의 적인 암을 정복하고 태어날 때부터 문제가 되어 수많은 고통을 안겨준 유전병들이 극복되는 때가 올 것이다.