

◀ 유전자치료는 의학에 혁명을 일으키기 시작했다.

첨단과학기술현장

유전자치료의 오늘과 내일

1990년 9월 프렌치 앤더슨(현 남가주대학 유전자치료센터 소장)과 2명의 동료들이 미 연방정부의 승인을 받고 처음으로 유전자를 이용하여 중증(重症) 종합면역결핍증(SCID)을 앓고 있던 아반티 데실비앙을 치료한 이래 유전자치료에 대한 관심은 전세계적으로 번져 나가 현재 2천5백명 이상의 환자들이 이런 요법의 임상실험을 받고 있다. 우리나라에서도 1995년 서울대병원을 시작으로 1996년에는 중앙대병원과 삼성서울병원에서 말기 암환자를 대상으로 유전자치료 임상시험을 하고 있다. 그런데 열성적인 일부 연구자들과 업계 대표들 그리고 매체들이 유전자치료의 '장미빛 미래'를 지나치게 강조한 나머지 일반인에게 유전자치료가 이미 광범위한 응용단계로 들어갈 정도로 발전한 것 같은 인상을 주고 있다. 그러나 전세계를 통틀어 유전자치료를 받거나 받고 있는 환자중에서 결정적으로 완쾌된 환자는 아직도 거의 없다는 것이 오늘의 현실이다. 유전자치료의 현황과 그 앞날을 알아본다.

玄 源 福 <과학저널리스트/본지 편집위원>

혁명적 전환기

지난 몇세기동안 현미경, 마취법, 중독, 항생제 그리고 (장기)이식술의

도입으로 의학에는 혁명적인 변화가 일어났다. 그런데 21세기를 앞두고 의학은 또 다른 하나의 획기적인 전환기를 맞는 계제에 있다. 선천 및

후천적인 질병을 치유하거나 병세를 완화시키시 위해 예삿일처럼 유전자를 주입하는 시대를 맞게 된 것이다. 그런데 유전자치료 혁명에서 개념적

인 측면은 매우 활성화되어 예컨대, 새로운 유전자가 발견되면 연구자건 일반인이건 어떤 질병을 치료하는데 사용할 수 있을까 곧장 묻는다. 그러나 병을 고칠 능력인 기술적인 측면은 아직도 초보단계를 헤어나지 못하고 있다.

오늘날 유전자치료가 당면한 걸림돌을 이해하기 위해 먼저 유전자가 어떤 일을 하고 유전자치료에서 현재 어떤 노력을 시도하고 있는가를 알아볼 필요가 있다. 인간의 세포 속의 유전자는 DNA(유전자를 구성하는 분자화합물)의 뭉치인데 대개 특정한 단백질을 만드는 청사진구실을 한다. 몸 속의 모든 세포는 세포핵의 염색체 속에 같은 유전자들을 갖고 있다. 각 세포는 선택된 유전자만을 메신저 RNA(유전자의 전달역을 하는 리보핵산)로 복사하는데 이것은 단백질을 만드는 모형(母型)의 역할을 한다. 만약 어떤 특정한 유전자가 변이(變異)되면 단백질생산을 하지 못하거나 기능이 저하된다. 아무튼 이런 결함은 세포와 조직의 중요한 기능을 교란시키고 질병증세를 일으킬 수 있다.

역사적으로 의사들은 선천성유전변이에서 생긴 질병을 생물학적인 방법으로 개입하여 치료했다. 그러나 1970년대 초 유전자의 기능을 알게 될 뿐 아니라 많은 유전병과 관련된 유전자를 발견하게 됨으로써 선천적인 질병을 근원적으로 공격하여 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것 같다는 생각을 하게 되었다. 그런데 시간이 흐르면서 후천성질병까지 이론적으로 유전자치료의 대상이 될 수 있는 유전구성분자를 갖고 있다는 것이 드러났다. 오늘날 유전자치료의 임상시험의 반 이상은 선천적이 아니라 태어난 이래 누적된 유전자의 손상에 생긴 암을 대상으로 하고 있다. 또 많은 임상시험은 인간면역부전바이러스(HIV)가 일으키는 에이즈에 집중하고 있다.

배달꾼의 역할

원칙적으로는 정상적인 유전자를 보내 염색체의 잘못된 유전자의 자리를 차지할 수 있다. 그러나 오늘날 유전자치료에서 시도하고 있는 것은 거의 모두가 쓸모있는 유전자를 선택된 세포에 추가하여 없어지거나 기능

을 잃은 유전자를 보충하는데 그치고 있다. 현재 연구중인 항암유전자치료는 암세포에게 직접 암세포를 죽이는 물질을 만들게 해서 면역조직의 공격을 끌어내거나 종양이 성장하는데 필요한 피의 공급을 끊어버리자는데 목적을 두고 있다.

일부의 유전자치료그룹은 또 파괴적인 단백질을 만들어 낸 유전자변이를 보상하는 전략을 고안하고 있다. 이른바 안티센스요법에서는 인공의 DNA가 변이유전자의 메신저 RNA 사본에 작용하여 이 사본이 비정상적인 단백질로 해석되는 것을 막는다. 유전자치료에서 가장 중요하고 어려운 일은 '정상적인 유전자'를 결손된 세포까지 실어 나르는 일이다. 이를테면 택시의 역할을 하는 이 배달꾼('벡터'라고 함)중에서 가장 효율적인 것은 바이러스로 밝혀졌다. 바이러스는 세포를 뚫고 들어갈 수 있는 타고난 재주를 갖고 있어 어렵지 않게 싣고 간 유전물질을 세포 속에 주입할 수 있다. 그러나 바이러스가 세포의 DNA 속으로 들어가면 정상적인 유전자만 활동하고 바이러스 자체는 활동하지 못하게 미리 손을 봐야

한다. 오늘날 유전자치료를 할 수 있게 된 것은 1984년 미국의 하버드대학과 매사추세츠공대(MIT)팀이 레트로바이러스를 벡터로 사용하는 기술을 확립한 덕분이다. 한편 아산티양의 경우처럼 건전한 유전자를 환자의 세포 속에 주입하여 결손유전자가 못한 일을 벌충하는 것 외에도 세포에게 새로운 특성을 주기 위해 일부러 손을 본 유전자를 세포 속으로 도입할 수도



▲ 유전자요법으로 치명적인 중증 종합면역결핍증에서 벗어난 아산티양이 건강하고 활기찬 소녀로 성장하고 있다.



있다. 예컨대 현재 여러 연구팀은 에이즈의 원인이 되는 인간면역부전바이러스(HIV)에 감염된 환자를 이런 방법으로 치료하는 연구를 하고 있는데 HIV의 복제를 방해하는 유전자를 환자의 혈구 속에 넣어 에이즈치료에 이용하려고 시도하고 있다. 이런 방법을 이용하면 유행암에 걸리기 쉬운 여성이 병에 걸리는 것을 기다릴 것이 아니라 아직도 건강할 때 예방 역할을 하는 유전자를 제공할 수도 있는 것이다.

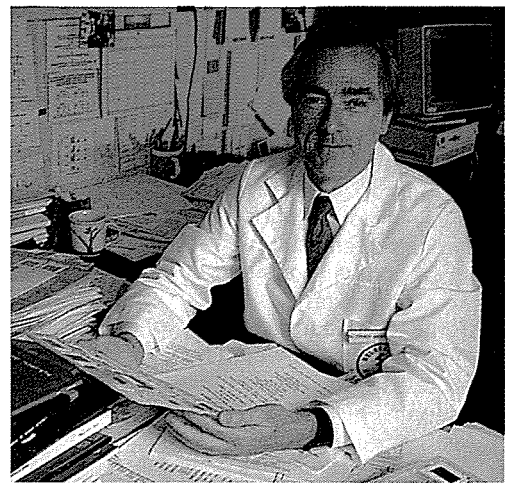
유전자치료의 앞날은 새로운 벡터계의 개발이 열쇠를 쥐고 있다고 해도 지나친 말은 아니다. 실상 지금까지 유전자치료가 당초의 기대만큼 큰 성과를 거두지 못한 것은 특히 지금까지 사용된 모든 벡터가 비효율적이었는데 원인이 있다고 미 국립보건원의 한 보고서는 지적하고 있다. 이 보고서는 이런 벡터가 인간의 세포와 어떻게 상호작용을 하는 것인가 알지 못하기 때문에 결국 유전자의 이동률이 매우 저조하여 제구실을 못했다고 말하고 있다. 미 국립보건원은 고품질의 유전자 운반수단을 개발하기 위해 인디애너대학, 미시건대학, 펜실베이니아대학 등에 3개 '국립유전자벡터연구소'를 설립하고 초년도인 1995년에 우선 3백50만달러를 지급했다. 이들은 1999년까지 레트로바이러스 외에도 리포솜, 아데노바이러스, DNA 바이러스와 같은 벡터를 개발한다. 그래서 획기적인 벡터가 개발되면 유전자를 이용하는 새로운 치료의 길이 열리게 된다. 한편 캘리포니아주 소재의 소크연구소 유전학 연구실은 최근 해가 없는 쥐의 바이러스를 간세포의 수용체에 결합하는 항체와 한데 묶는데 성공했다고

발표했다. 이런 바이러스에 손을 본 유전자를 싣고 간세포에 노출시키면 수용체와 결합하여 유전자를 간세포 속으로 보낼 수 있다. 인간의 임상시험을 2년 내로 잡고 있다. 전문가들은 앞으로 10년 내에 유전자운반은 체세포(성세포를 제외한 몸의 여러 가지 기관과 조직을 이루는 세포)만으로 수행할 수 있게 되기를 기대하고 있다.

다양한 요법

그동안 과학자들은 체세포를 사용하는 여러 가지 유전자치료법을 개발했다. 그중에서 가장 널리 사용되는 '엑스비보' (ex vivo : 생체의외부라는 뜻)라는 기법은 앞서 아산티양의 경우처럼 결손 유전자를 가진 세포를 환자에게서 옮겨 정상 유전자를 주입한 뒤 몸 속에 돌려보내는 방법이다. 이 요법은 대체로 혈구를 표적으로 하지만 혈구의 수명은 한정되어 있어 정상세포는 혈구와 함께 사라져 버리기 때문에 주기적으로 치료를 되풀이해야 한다. 이상적인 표적으로서는 환자가 살아 있는 한 함께 생존할 수 있는 간세포다. 최근 로스앤젤리스 아동병원의 도널드 콘은 간세포 속에 유전자를 삽입하여 치료를 받은 3명의 SCID질환의 신생아들이 씩씩하게 자라 현재 두살이 되었다고 발표했다. 간세포분열을 부추기는 화학물질을 단리하는 연구에서 큰 진전을 보이고 있어 21세기 초에는 간세포와 관련된 문제는 모두 해결될 것으로 보인다.

두번째의 '인시투' (in situ : 적소



▲ 세계 최초의 유전자치료를 시술한 프랜치 앤더슨

라는 뜻) 치료법은 정상유전자를 실은 '배달꾼'을 직접 필요한 조직 속으로 인도하는 방법이다. 예컨대 폐를 망가뜨리는 낭포성섬유증의 경우 복제된 건전한 유전자를 실은 '배달꾼'을 직접 기관지내막 속으로 들여보낸다. 또 '자살용 배달꾼'을 종양 속에 주입하는 방법도 있다. '배달꾼'은 화학요법으로 치료할 때 암세포가 자살하게 만드는 유전자를 품고 있다. 세번째의 '인비보' (in vivo : 생체내부라는 뜻)요법은 미래형 치료방법이다. 이 방법에서 의사들은 종래의 투약방법처럼 간단히 피 속에 유전자 '배달꾼'을 주사하기만 하면 된다. 일단 몸 속으로 들어간 '배달꾼'은 이를테면 천서(傳書)비둘기처럼 표적이 되는 세포를 찾아내어 유전정보를 효과적으로 안전하게 전달한다. 2000년 경에는 특정한 세포만 겨냥하는 이런 주사형 벡터가 선을 보여 임상시험에 들어갈 것으로 보인다.

그런데 체세포를 이용하는 유전자 치료법이 당면한 걸림들은 '엑스비보'와 '인시투'요법의 경우처럼 도입된 유전자가 충분한 양의 단백질을 만들지 못하는가 하면 이런 유전자로

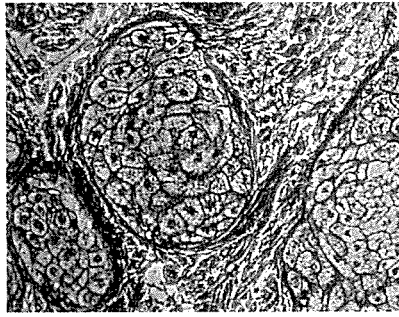
바로잡은 세포들이 오래 살지 못해 유전자도 함께 죽는다는 것이다. 또 일단 염색체의 DNA 속으로 들어간 정상유전자가 종양억제 유전자를 교란하여 암을 일으키는 중대한 결과를 초래할 수도 있다.

이런 기술적인 문제 외에도 유전자 요법의 보급에 앞서 극복해야 할 것은 비용문제다. 앞으로 6~7년간은 어쩔 수 없이 유전자치료는 비싼 비용 때문에 큰 의료원에서만 이루어질 것으로 보인다. 그러나 언제나 많은 비용이 드는 심장이식과 같은 방법과는 달리 유전자요법은 세월이 흐르면서 보다 간편하고 비용도 떨어져 20년 내에는 많은 질병을 치료하고 근치하는 일상적인 치료방법으로 자리를 굳히게 될 것으로 기대된다.

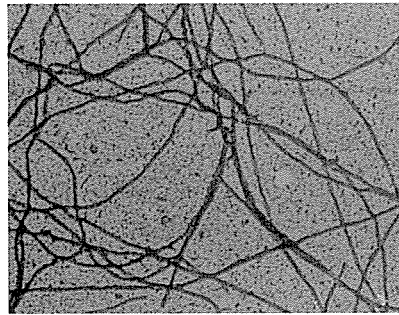
유전자 백신

치료의 측면에서 볼 때 과학자들은 벌써 30여년간 면역요법이나 또는 백신요법으로 불리는 전술의 하나로 면역시스템을 부추겨 암을 공격하는 방법을 찾아보려고 애써 왔다. 이것은 그럴만한 이유가 있다. 면역은 조직적인 반응이기 때문에 암세포가 본래의 종양위치에서 옮기거나 몇개의 소강상태후 다시 나타날 때도 환자의 몸의 모든 암세포를 제거할 수 있는 잠재력을 갖고 있기 때문이다. 그러나 이 전략의 문제점은 면역조직이 언제나 암세포를 인식하고 공격하는 것은 아니라는 것이다. 실상 많은 종양들은 면역조직으로부터 몸을 숨길 수 있는 재주를 부린다.

그러나 최근 기초면역학 연구에서 이런 암을 노출시킬 수 있는 방법이 발견되었다. 특히 이 방법을 이용하면 면역조직에게 보다 잘 노출될 수



▲ 피부암에 걸린 세포



▲ 유전자의 결함과 연관된 알츠하이머병은 뇌에 반점을 형성한다.

있게 암세포에다 유전자꼬리표를 달 수 있다. 면역조직이 일단 정신을 차리면 꼬리표를 달지않은 암세포까지 심심찮게 탐지할 수 있게 된다. 이런 면역반응에는 여러 다른 세포와 화학물질들이 함께 참여하여 침입한 미생물이나 훼손된 세포를 파괴하는데 힘을 모은다. 면역조직이 활성화되면 B임파구로 불리는 세포가 항체로 알려진 분자를 생산한다. 이 화합물질은 몸 속을 순찰하면서 외래항원과 결합함으로써 항원의 담체에 꼬리표를 달아 면역조직의 다른 화합물질을 파괴할 수 있게 된다. T임파구로 불리는 세포도 외래의 항원을 인식하고 특정한 항원을 나타내는 세포를 파괴하거나 다른 T세포를 일깨워 파괴시킨다. B세포와 T세포는 이들이 분비하는 시토킨이라고 하는 단백질을 이용하여 서로 커뮤니케이션을 한다.

현재 널리 시험되고 있는 한가지 유전자요법전략은 시토킨 생산을 지시

하는 유전자로 환자의 암세포를 수정하는 것이다. 먼저 환자의 암세포를 제거하고 이 세포 속에 T세포성장인자 인터로이킨-2(IL-2)나 또는 GM-CSF(덴드리틱 세포활성제)와 같은 시토킨을 만드는 유전자를 삽입한다. 다음 이 변경된 종양세포를 환자의 피부나 근육으로 돌려보내면 시토킨을 분비하여 면역조직의 주의를 끌어낸다. 이론상으로 변경된 세포는 강력한 면역세포활동을 부추긴다. 더욱이 활성화된 세포들은 몸 속을 순회하면서 다른 세포를 공격한다. 일부 사례에서 이 유전자수정종양 백신은 면역조직에게 암의 존재를 일깨워주어 강력한 임상반응을 보여 주는 경우도 있으나 대부분의 경우는 이런 요법에 대한 환자의 반응은 재래식 치료법과는 아직도 비교할 단계는 아니다. 이런 백신은 당장은 종양의 부담이 적고 강력한 면역력을 가진 환자에게 혜택을 크게 줄 수 있을 것 같다.

한편 지난 3~4년간 과학자들은 종양세포가 생산한 항원을 확인하는 연구에서 괄목할만한 진전을 이룩했다. 따라서 과상풍이나 소아마비에 방용 백신처럼 암예방 백신을 개발할 가능성이 커졌으며 이런 접근 방법은 종양치료에도 도움을 줄 것으로 기대된다.

암의 재발 예방

미국에서는 현재 국립암연구소, 미국암협회 그리고 미 육군이 지원하는 수천만달러의 재원으로 수십개의 연구팀이 여러 종류의 암백신을 개발하고 있다. 1980년대 후반 미국 필라델피아 소재 토머스 제퍼슨대학의 종양학자 데이비드 버드가 흡사 즐고

있는 경찰관을 깨우는 알람시계처럼 암에 대해 직접 주의를 환기시킬 수 있는 합텐(附着素)이라는 것을 발견했다. 이 작은 분자는 몸의 단백질에 부착하면 잠복성 알레르기반응처럼 강열한 면역반응을 만들어 낸다. 그래서 버드는 흑색종으로 알려진 피부암 환자로부터 나온 죽은 종양세포에 다 합텐을 부착한 뒤 이런 세포를 환자에게 다시 주사한 결과 임파구가 종양을 공격한다는 사실을 확인했다. 또 이런 공격으로 재발된 암을 파괴하는 것도 돕는다는 것을 알게 되었다. 결국 버드의 백신은 1백50명의 환자중 60%를 5년 이상 생존시키는데 성공했다. 현재 3백에서 4백명의 환자에 대해 임상실험을 하고 있으나 이 백신이 미국 식품의약국의 승인을 얻자면 아직도 5년은 더 기다려야 할 것 같다.

한편 존스 홉킨스의대의 드류 파들은 이보다 한수 앞선 방법으로 면역세포를 깨우는 알람시계를 종양세포의 DNA 속으로 살짝 집어 넣었다. 그는 면역세포를 활성화시킨다고 알려진 단백질 생산용의 유전자를 환자의 종양세포 속에 넣고 세포가 이 단백질을 분비하게 만들었다. 몸 속에서 이 단백질은 면역조직을 활성화시켜 주입된 종양세포는 물론 살아있는 종양 등 이와 비슷한 것을 무엇이든지 공격한다. 쥐에 대한 실험에서 큰 것을 제외하고 작은 종양은 몽땅 근절시켰다. 이런 백신은 눈에 보이는 종양은 제거되었으나 육안으로 볼 수 없는 작은 종양은 지니고 있는 환자에게서 암이 재발하는 것을 막는데 가장 효과적인 방법을 제공한다고 파들은 주장하고 있다. 파들팀은 최근 인간에 대한 대규모의 임상실험을 개

시했다.

밝은 앞날

오늘날 의학연구자들중에는 유전자에서 생기는 질병의 종국적인 해결 방법은 유전자치료밖에 없다고 믿는 사람들이 많다. 유전자요법의 선구자인 프랜치 앤더슨은 “앞으로 20년 후에는 유전자요법이 의학에 혁명을 가져올 것”이라고 예언하고 실질적으로 질병마다 치료방법의 하나로써 유전자요법을 갖게 된다고 내다보고 있다. 7년 전 그와 그의 동료들에게 유전자치료를 받은 아산티양은 오늘날 비교적 정상적인 소녀생활을 하고 있다.

한편 로스앤젤리스 소재 시다스 사이나이의료센터의 의학유전학부 부장인 데이비드 리모인은 당초의 기대에 미치지 못한 유전자요법의 현황을 폭탄과 비유하면서 “DNA를 적절한 곳으로 보내자면 지능형 폭탄이 필요하고 적절한 시간에 폭발시킬 지능형 기폭장치가 필요한데 이런 메커니즘을 아직도 구하지 못한 형편”이라고 말하고 있다. 유전자요법에서 아산티양의 경우처럼 지능형폭탄은 거의가 모두 바이러스다. 문제는 유전자의 배달꾼 노릇을 하는 바이러스가 표적이 되는 세포를 찾지 못하거나 찾았다고 해도 세포의 DNA의 엉뚱한 곳으로 들어가는 경우가 있다는 것이다. 다른 하나의 문제점은 바이러스 벡터(배달꾼)를 모든 혈구가 생산되는 골수 간세포(幹細胞)로 집어넣기 어렵다는 것이다. 간세포는 어찌다가 분열하는데 유전자요법에 사용되는 벡터는 유전자를 분열되는 세포 속에 넣기 때문이다. 만약에 골수 간세포에 정상적인 유전자를 삽입할 수

있다면 이런 유전자를 가진 새로운 백혈구를 계속 공급할 수 있게 되어 환자를 완치할 수 있다.

그러나 유전자요법에 새로운 돌파구를 마련하기 위한 노력은 해를 거듭할수록 강화되고 있다. 제약계만도 1997년 한해동안 유전자요법에 10억달러의 연구비를 투입했고 세계 2백50여곳에서 15종의 암을 포함하여 30여종의 질병에 대한 임상실험을 하고 있다. 이들은 ‘인간계놈계획’ 사업에서 거둬들이는 큰 성과의 도움을 받아 유전자요법의 기술수준을 끌어 올리고 있다. 앤더슨은 “보통의 약품도 아이디어의 착상에서 제품이 나올 때까지 10년이나 걸리는데 유전자요법이라는 혁명적인 접근방법에 손을 댈지 이제 6년 남짓 밖에 안되었다”고 말하면서 앞날을 낙관하고 있다.

한편 전립선암을 일으키는 유전자를 추적하기 위해 대규모의 조사연구를 하고 있는 워싱턴대학의 레로이 후드는 “장차 일반의 관심을 자극할 대상은 의학용의 유전자가 아니라 행동에 관한 유전자가 될 것”이라고 말하면서 모험주의나 동성연애 또는 폭력을 유발하는 유전자에 대한 연구가 진척되면 정신질환을 없애는 약품도 개발할 수 있는 길이 열릴 것으로 내다보고 있다. 아무튼 유전학의 잠재력은 거의 무한하다는 것이 연구자들의 공통된 생각이다. DNA의 2중나선구조의 공동발견자인 노벨수상자 제임스 왓슨이 미국의회 증언에서 “지난 날 우리의 운명은 별 속에 있었다고 생각했으나 이제 우리의 운명은 우리의 유전자 속에 있다”고 한 말이 구체화되는 시대가 다가오고 있다. **SD**