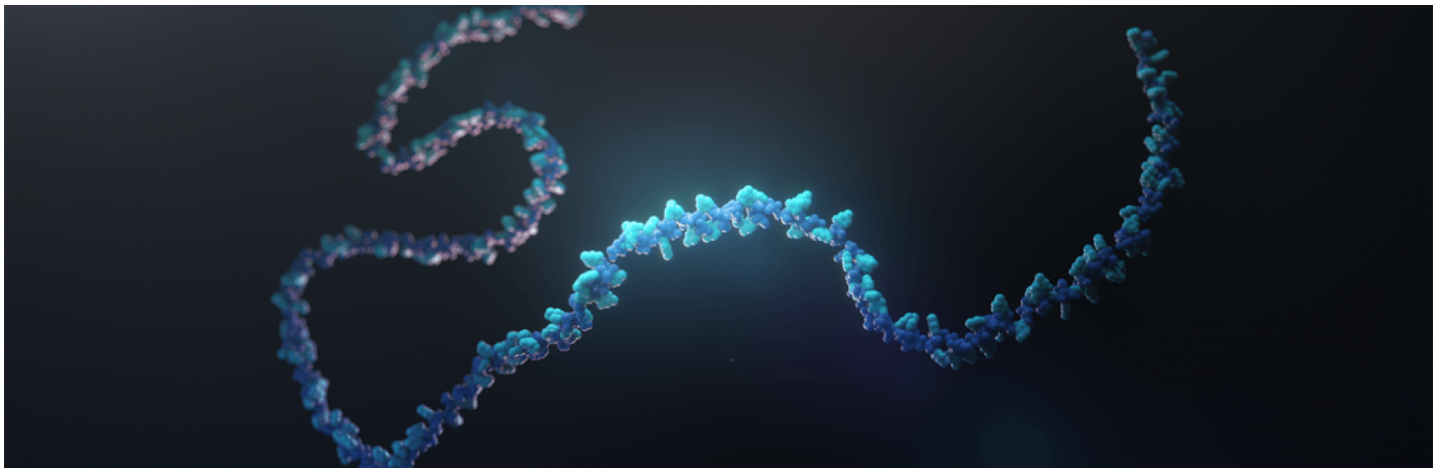
NOVARTIS



발견

RNA 표적 치료제와 떠나는 시각 여행

Nov 13, 2021

RNA를 표적으로 하는 새로운 유형의 치료제가 우연히 발견되면서 일부 질병의 치료 방식의 변화를 가져왔습니다.

세포에는 탐색과 소멸의 기능이 내장되어 있습니다. 이러한 세포 시스템의 존재는 30년 전 페튜니아(petunias)를 실험하던 한 연구진에 의해 밝혀졌으며 이는 당시 상당히 놀라운 발견이었습니다.

오늘날 과학자들은 강력한 약물개발에 이러한 세포시스템의 능력을 활용하고 있습니다.

세포시스템의 탐색 및 소멸 기능을 활용하는 의약품은 일반적으로 세포가 단백질을 만드는데 사용되는 RNA를 타깃하여, 질병 관련 단백질 생성을 차단하도록 고안됐습니다. 이러한 새로운 유형의 치료법은 신체의 거의 모든 질병 진행 과정을 차단할 수 있는 잠재력을 가지고 있습니다. 노바티스는 콜레스테롤 수치를 낮추고 심장마비나 뇌졸중 등 심장 질환과 관련된 외상성 사건의 위험을 줄이는 데 도움을 줄 수 있는 혁신적이고 실험적인 RNA 표적 치료제를 연구하고 있습니다.

1990년부터 현재까지의 RNA 표적 치료제 역사를 한눈에 보실 수 있습니다.

보라색 페튜니아 문제



하얀 페튜니아 꽃은 과학자들이 RNA가 세포의 단백질 생성을 어떻게 차단할 수 있는지에 대해 더 많은 것을 이해하기 위한 탐구를 시작하는 계기가 되었습니다.
이미지 제공 Shutterstock. Fidelis. Onwubeke에 의해 수정됨. 하얀 페튜니아.

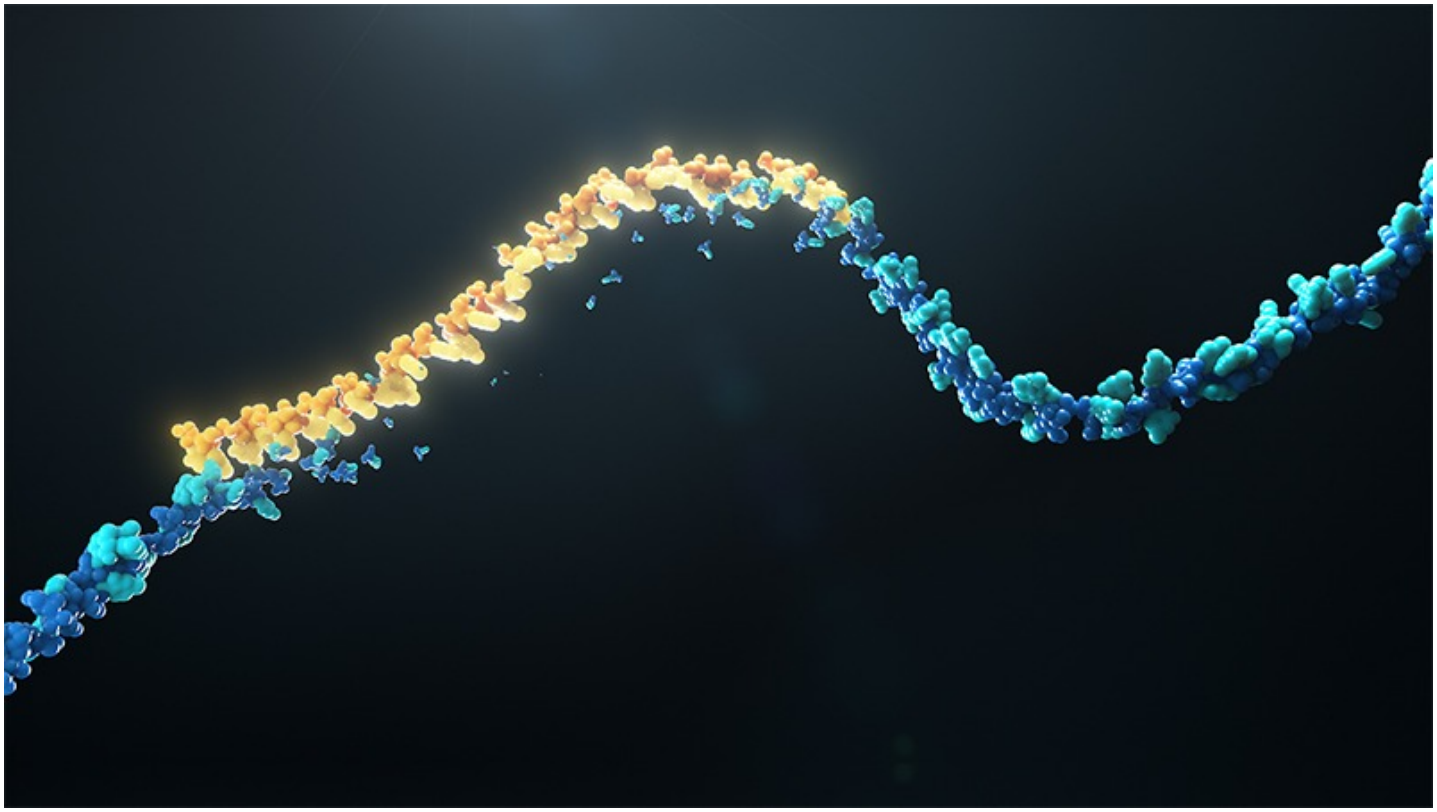
1990년, 미국 애리조나 대학(University of Arizona)의 한 과학자는 보라색 페튜니아를 더욱 보랏빛으로 만들고 싶었습니다. 연구팀은 보라색으로 코딩된 유전자를 페튜니아에 추가한 뒤 꽃이 피기를 기다렸습니다.

그러나 역효과가 나타났습니다. 꽃은 보라색이 아닌 흰색으로 변했습니다.

우연하고도 놀랍게도 연구진이 추가한 보라색 색소는 꽃의 DNA를 변형하지 않으면서 자연스럽게 발현되는 보라색을 차단하는 효과를 보였습니다. 오늘날 이 메커니즘은 RNA 간섭(RNA interference)현상이라고 불리우는데, RNA 표적을 통해 단백질 생성을 저해하는데 사용되는 두 가지 경로 중 하나입니다. (다른 경로는 안티센서-올리고뉴클레오타이드(antisense-oligonucleotides) 라고 합니다).

그러나 1990년 당시에는 이 두 가지 차단 경로에 이름이 미처 붙여지지 않았습니다. 과학자들에게 남겨진 것은 실험의 실패와 하얀 페튜니아 다발 뿐이었습니다.

수수께끼에서 강력한 도구가 되기까지



주어진 단백질에 대한 전령 RNA의 지침과 일치하는 RNA 한 가닥은 세포 내 탐색-소멸 매커니즘과 같은 역할을 할 수 있습니다. 질병 관련 단백질에 대한 지침을 삭제하면 단백질이 생성되는 것을 방지합니다. 이미지 제공 Mark Mazaitis

페튜니아 실험은 전 세계의 과학자들에게 영감을 주었고, 더 많은 것을 배우고자 하는 동기가 되었습니다. Craig Mello와 Andrew Fire 가 이끄는 한 연구팀은 예쁜 꼬마선충(C. elegans)이라 불리는 작은 벌레에서 RNA를 표적화하는 실험을 했습니다.

Mello 와 Fire는 핵산을 이용해 이중 가닥의 RNA를 만들었습니다. 핵산은 DNA와 RNA의 기본 단위입니다. 이들이 만든 핵산 가닥은 선충의 세포에서 근육 단백질이 생성되도록 하는 RNA의 명령과 구조적으로 일치했습니다. 연구진이 이 가닥을 선충에 주입하자, 선충 세포의 해당 RNA 명령은 상쇄되어버렸습니다.

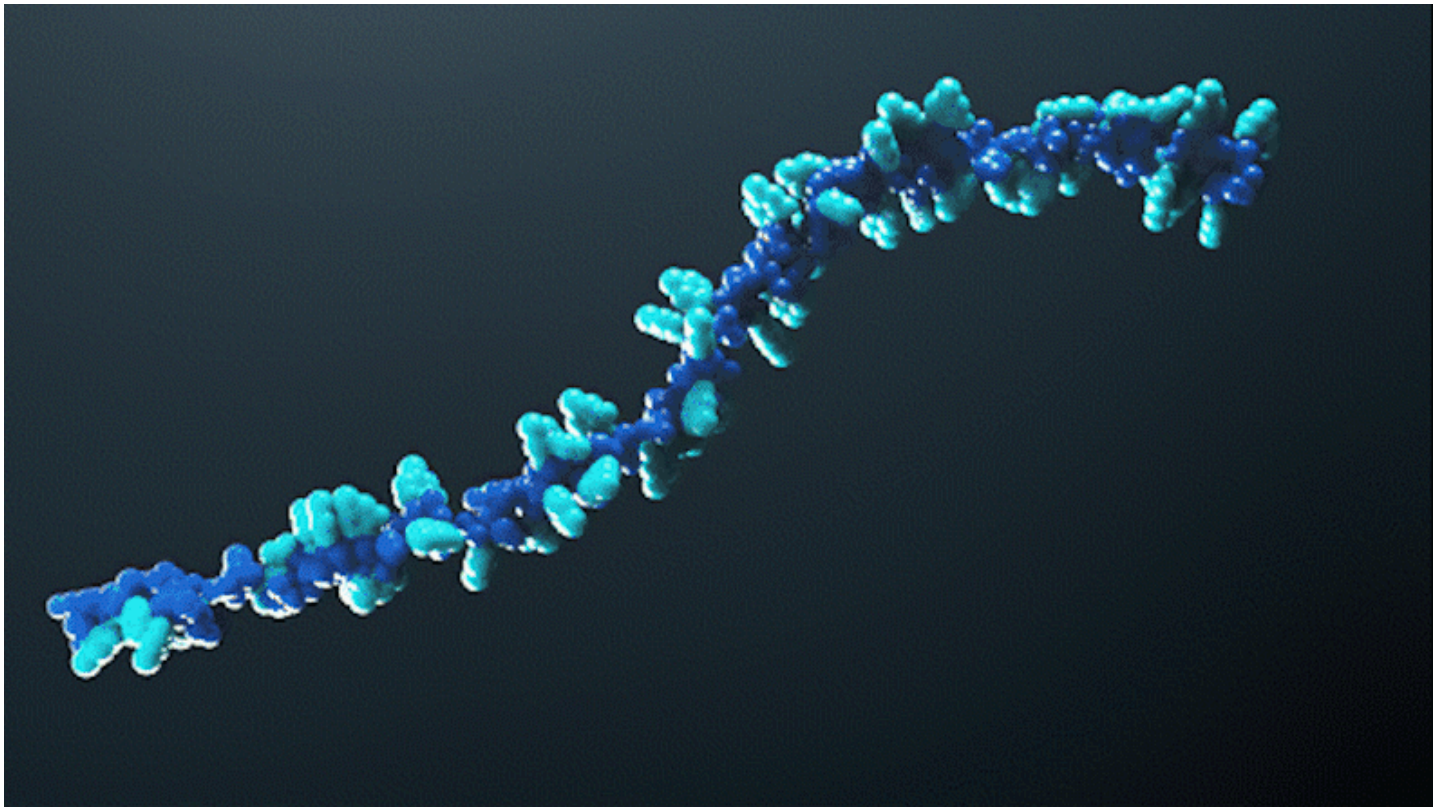
마치 대상 RNA 코드를 워드프로세서의 탐색 및 소멸 필드에 입력하고 "입력"을 누른 것만 같았습니다. 이 벌레들은 근육 단백질 생산을 중단했고, 단백질이 부족할 때 나타나는 이상반응으로 알려진 경련을 일으켰습니다.

연구진은 이러한 메커니즘을 모방하여, 잠재적으로 질병에 관련되었던 거의 모든 단백질의 생성을 저해할 수 있었습니다. 의학의 새로운 발견으로 인정 받아 Mello 와 Fire는 2006년 노벨 생리 · 의학상을 수상했습니다.

오늘날 승인된 일부 치료제들은 RNA에 기반을 두고 있습니다. 이 치료제들은 각기 다른 방식으로 작용합니다. 예를 들어, 어떤 치료제들은 작은 간섭 RNA를 사용하고, 다른 치료제들은 질병과 관련된 단백질을 탐색하여 소멸하기 위해 안티센서-올리고뉴클레오타이드라고 불리는 단일 가닥의 RNA를 사용합니다. 또 일부 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 백신은 전령 RNA(mRNA)를 통해 훈련된

면역체계가 바이러스성 단백질을 인지하고 이를 예방하도록 합니다.

완벽한 변장



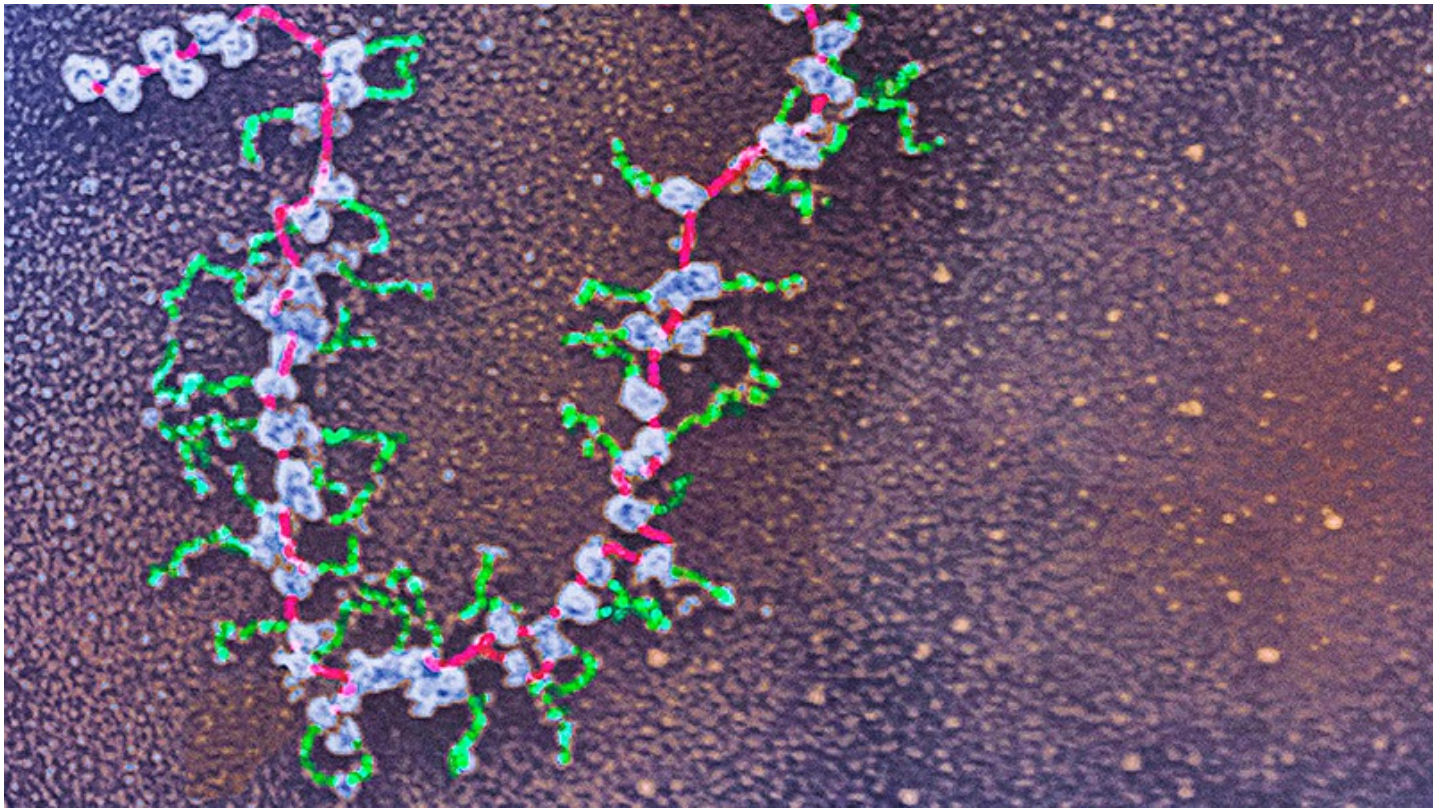
과학자들은 RNA 표적 치료제가 면역체계에 의해 검출되지 않도록 하기 위해 RNA 가닥을 감추는 화학적 위장술을 고안했습니다. 이미지 제공 Mark Mazaitis

RNA의 지침을 탐색하고 소멸하는 기능은 이후 실험실 연구에 사용되었지만, Mello 와 Fire의 발견 이후 RNA 표적 치료제의 가능성이 집중적으로 조명되기까지는 약 20년의 시간이 걸렸습니다.

난제 중 하나는 RNA 표적 치료제를 구성하는 핵산이 바이러스 침입자와 매우 유사하게 보인다는 것이었습니다. 이 가닥들이 몸 안에서 순환할 때, 체내의 면역체계는 반격을 보였습니다.

RNA 표적 치료제가 효과가 있으려면 체내를 통과해 타깃 세포에 눈에 띄지 않게 도달해야 합니다. 따라서 과학자들은 마치 투명 망토처럼 RNA 가닥을 감추는 영리한 위장술을 고안해냈습니다. 여분의 원자와 아주 작은 화학적 변화는 RNA 표적 치료제가 면역 체계에 의해 검출되는 것을 막을 수 있었습니다.

새로운 종류의 치료제



세포는 단백질 생산을 지시하는 전달자로 전령RNA를 사용합니다. 깔따구(작은 벌레)의 침 세포 안에서, mRNA(위 이미지의 분홍색 부분)는 리보솜(보라색 부분)에 의해 판독되며, 단백질(초록색 부분)을 생성합니다. 출처: Elena Kiseleva 박사/과학 사진 도서관. 투과전자현미경검사법(TEM, transmission electron microscopy)으로 생성된 이미지입니다.

RNA 표적 치료제는 때때로 숨겨진 탐색 가닥과 표적 세포로 가닥을 인도하는 작은 분자가 모두 포함됩니다. 표적 RNA의 지침은 암세포 또는 질병을 유발하는 단백질 생산 세포와 같이 적당한 세포에서만 파기되도록 작용합니다.

치료제가 적당한 세포를 찾으면, 세포 안으로 들어가 마치 스마트폰 배경에서 실행되는 어플리케이션처럼 스스로 자신을 설치하고 실행합니다. 은폐되고 정확하게 인도된 RNA 표적 치료제는 몇 개월 동안 중단 없이 기능을 수행할 수 있고 RNA의 지침을 반복적으로 파기하는 것도 가능합니다.

RNA 표적 치료제는 대부분 주사 형태로 제조됩니다. 몇 개월 간 활성 상태를 유지할 수 있기 때문에 투여 간 간격이 길어질 수 있는데, 이러한 점은 생물학적 측면뿐만 아니라 임상적 측면에서도 다른 치료제와 차이를 보이는 부분입니다.

주요 이미지 제공 Mark Mazaitis

RNA표적 치료제와 시각 여행을 떠나보세요. #RNA #과학연구

트윗

# # #

Source URL: *https://www.novartis.com/kr-ko/stories/discovery/newsletter-13*

List of links present in page

- https://www.novartis.com/kr-ko/kr-ko/stories/discovery/newsletter-13
- https://www.novartis.com/kr-ko/kr-ko/stories/discovery