



표적치료제의 모든 것 소분자 키나제 억제제(2)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

소분자 키나제 억제제(small molecule kinase inhibitor)는 신호전달경로(signal transduction pathway)를 표적으로 하므로 넓은 의미로는 신호전달경로 억제제라고 한다. 소분자 키나제 억제제는 모두 경구제로서, 2001년 최초로 승인된 BCR-Abl 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)인 imatinib (글리벡, Gleevec[®])이 만성 골수성 백혈병 환자에게 탁월한 임상 효과를 보이면서 시작되었다. 이어 2003년 암세포 성장에 필요한 상피 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 티로신 키나제 억제제인 gefitinib (이레사, Iressa[®])이 비소세포폐암에 승인되었다. 그 후 계속적으로 개발되면서 현재 약 30여 종의 약제가 임상에서 주로 항암제로 사용되고 있다.

Single-targeted tyrosine kinase inhibitor

〈BCR-ABL 억제제〉

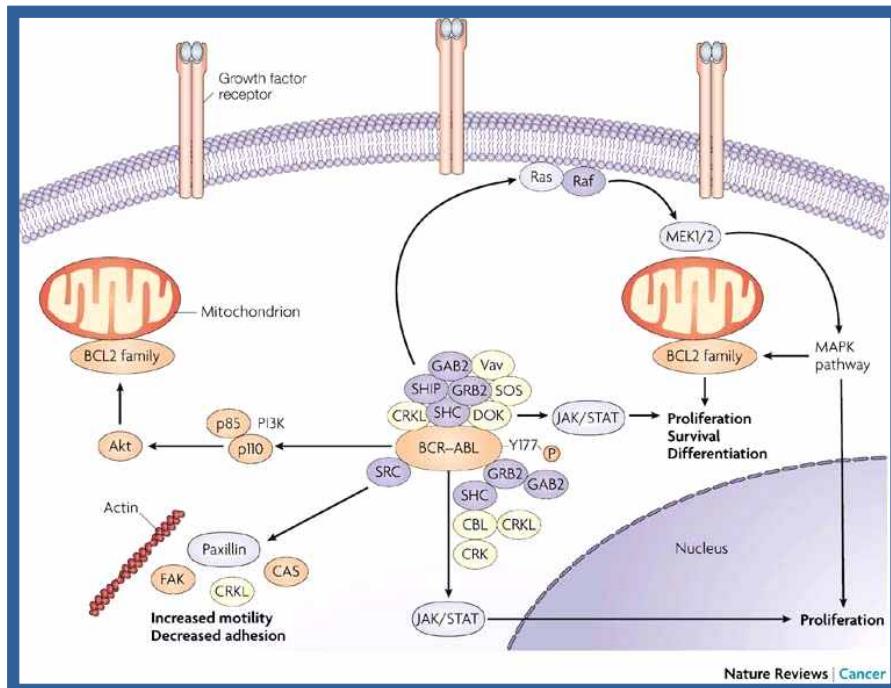
▲BCR-ABL

만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)의 90% 이상이 소위 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)라 불리는 염색체 이상에 의해 발생한다. 이 염색체의 이상은 9번 염색체에 있는 ABL (Abelson) tyrosine kinase 유전자와 22번 염색체에 있는 BCR (breakpoint cluster region) 유전자 사이의 융합으로 키메라 종양 유전자(chimeric oncogene)인 BCR-ABL이 만들어지면서 발생하며 CML의 병인이 된다.

▲작용기전

BCR-ABL 억제제는 BCR-ABL tyrosine kinase를 억제하여 BCR/ABL 경로를 차단한다. BCR/ABL 경로를 차단하면 1) 성장인자-비의존적 세포 성장(growth factor-independent cell growth)에 의한 세포 증식을 유도하는 RAS/MAPK 경로, 2) 세포의 운동을 증가시키고 세포의 부착을 감소시키는 세포골격

(cytoskeleton) 작용에 영향을 미치는 Src/Pax/Fak/Rac 경로, 3) 미토콘드리아 안정성을 유지하고 세포 자멸(apoptosis)에 의한 세포 파괴를 억제하며 세포의 생존을 증가시키는 데 영향을 미치는 PI-PI3K/AKT/BCL-2 경로, 4) 세포의 증식에 중요한 역할을 하는 JAK/STAT 경로를 차단하여 암을 억제한다.



BCR-ABL (출처: www.nature.com)

▲치료약제

•이마티닙(imatinib, 제품명: 글리벡, Gleevec[®])

1998년에 처음 임상시험을 시도하여 2001년 미 FDA와 국내에서 만성 골수성 백혈병(CML)의 치료제로 승인된 최초의 경구용 소분자 표적치료제이다. CML의 원인인 필라델피아 염색체에 의해 형성된 BCR-ABL tyrosine kinase를 억제하고 암세포의 증식, 분화 및 생존에 필요한 신호전달을 차단하여 효과를 나타낸다. 또한 수술이 불가능한 간질종양이나 전이성 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)의 치료에도 승인되었다.

•닐로티닙(nilotinib, 제품명: 타시그나, Tasigna[®])

Nilotinib은 2007년 미 FDA와 국내에서 승인받은 2세대 selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI)이다. Imatinib 치료에 불응성인 CML 환자에서의 효과뿐만 아니라, 새로 진단된 CML 환자에서 imatinib보다 우월함이 입증된 바 있어 NCCN 가이드라인에서 dasatinib과 더불어 1차 치료로 권장하고 있다.

•라도티닙(radotinib, 제품명: 슈펙트, Supect[®])

Radotinib은 2012년 1월 일양약품이 개발한 국내 제18번째 신약으로 2세대 BCR-ABL inhibitor (TKI)

이다. 1세대인 imatinib은 결합 부위의 점 돌연변이에 의해 내성이 발생하는데, radotinib은 imatinib에 내성이 생기거나 imatinib에 부작용이 있는 경우에 2차 치료제로 승인되었다가 2015년 1차 치료제로 변경 승인되었다.

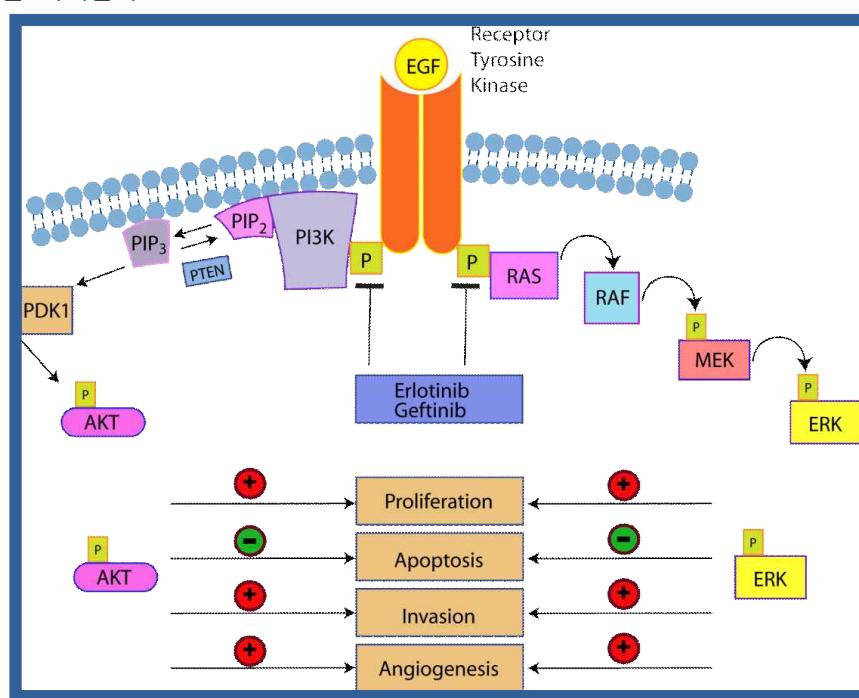
〈EGFR 억제제〉

▲EGFR (epidermal growth factor receptor)

암세포의 성장, 분화 및 생존은 신호전달경로의 활성화가 중요한 역할을 하는데, tyrosine kinase는 이 신호전달경로를 활성화시키는 중요한 매개 효소이다. EGF에 의해 EGFR이 ligand와 결합하면서 세포 내 tyrosine kinase 영역의 활성화 고리(activation loop)가 자가인산화(autophosphorylation)되고 MAPK와 Akt 등의 신호 경로를 통해 세포의 증식, 생존, 혈관신생, 전이 등 암 유전자의 핵심적인 신호전달체계를 활성화시키게 된다.

▲작용기전

EGFR은 EGF나 TGF 등 ligand와 결합하게 되면 homo- 또는 heterodimerization이 되어 PI3K/AKT/mTOR 경로 및 RAS/RAF/MEK/MAPK 경로와 같은 하향신호경로를 활성화시킨다. EGFR 억제제는 세포 내 EGFR tyrosine kinase 영역의 자가인산화 과정에서 ATP의 결합을 경쟁적으로 방해하여 암세포의 성장을 억제한다.



Gefitinib and Erlotinib

▲치료약제

폐암에서 활성화되는 암 유전자에는 EGFR, ALK, RAS, ROS1, MET, RET 등이 있고, 이러한 핵심 종양유전

자를 표적으로 하는 치료제가 암세포를 선택적으로 제거할 수 있다.

EGFR과 관련하여, tyrosine kinase라는 세포 내부 단백질을 차단하면 암세포의 성장을 억제할 수 있다는 사실이 밝혀지면서 다양한 EGFR-TKI가 개발되기 시작하였다. 현재 임상에서 EGFR 돌연변이가 있는 비소세포폐암(non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 환자에게 투여할 수 있는 약제는 gefitinib, erlotinib, afatinib 등이 있다. 특히 EGFR 돌연변이에 의한 폐암 유형은 비소세포폐암 중 10~40%를 선암이 차지하는데, 서양인에 비해 동양인이 더 높게 보고된다는 점에서 EGFR-TKI는 우리나라 환자에게 중요한 역할을 한다.

1세대 EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib)는 EGFR 중 Erb1만을 차단하기 때문에 이차 돌연변이로 인한 획득 내성이 생길 수 있다는 문제점을 가지고 있다. 2세대 EGFR-TKI (afatinib)는 가역적 EGFR-TKI인 1세대와는 달리, EGFR ATP 결합 부위에 공유결합하는 비가역적 TKI이다.

•게피티닙(gefitinib, 이레사, Iressa®)

Gefitinib은 2003년 미 FDA와 국내에서 최초로 ‘진행성 비소세포폐암 치료’의 EGFR-TKI로 승인되었으며, 예후가 좋지 않은 대표적인 암종인 폐암에서의 항암화학요법의 한계를 극복한 첫 번째 표적치료제라 할 수 있다.

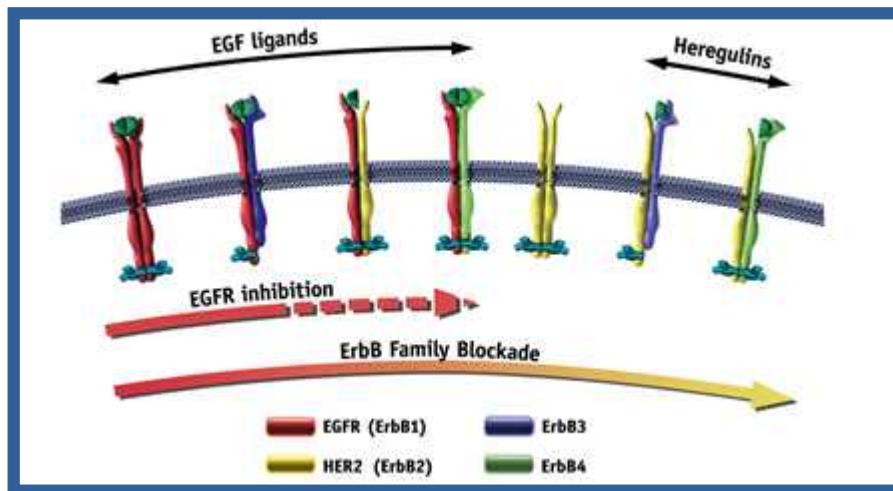
Gefitinib은 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 폐암 환자에서 반응이 높다는 점이 밝혀지고, EGFR 유전자 중 exon 19 deletion과 exon 21의 L858R 유전자 돌연변이가 EGFR-TKI에 민감하다는 점을 알게 되었다. 특히 이러한 돌연변이는 서양인에서 10~15%, 아시아인에서 30~40%의 빈도를 보인다고 보고되고 있고 특히 여성, 비흡연자, 선암 폐암 환자에서 변이의 빈도가 높다고 알려져 있다.

•엘로티닙(erlotinib, 제품명: 타쎄바, Tarceva®)

Erlotinib은 2004년 미 FDA에서 ‘1차 항암제의 치료에 실패한 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 치료’의 EGFR-TKI로 승인되었으며, gefitinib과 대사 과정이 다르지만 작용기전이 같고 비슷한 구조를 가지고 있어서 유사한 효능과 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

•아파티닙(afatinib, 제품명: 지오토립, Giotrif®)

Afatinib은 2013년 미 FDA에서 ‘EGFR 활성변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료’ EGFR-TKI로 승인되었으며, 1차 치료에 있어 비가역적 ErbB family 차단제로는 첫 번째 표적치료제이다. Afatinib은 Erb family 모두를 차단하여 신호 전달을 비가역적으로 완전히 억제함으로써 내성 위험을 줄였지만 기존 치료제의 내성을 극복하지는 못하였다.



Afatinib (출처: www.drugdiscovery.com)

•올무티닙(olmutinib, 제품명: 올리타, Olita[®]), 오시머티닙(osimertinib, 제품명: 타그리소, Tagrisso[®])

2016년 국내에서 승인된 olmutinib은 한미약품에서 개발한 27번째 국산 신약이자 첫 국산 폐암 표적항암제이고, 2015년 미 FDA와 2016년 국내에서 승인된 osimertinib은 세계 최초의 EGFR 돌연변이 표적치료제로 글로벌 신약이다. 이들 두 약제는 ‘티로신 키나제 억제제(EGFR-TKI)로 치료받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료’에 승인받았다.

〈ALK Kinase 억제제〉

▲ALK (anaplastic lymphoma kinase, 역형성 림프종 인산화효소)

2007년 비소세포폐암(non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 환자에서 2번 염색체에 위치한 EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, exon 1-13)와 ALK 유전자(exon 20-29)가 translocation되는 EML4-ALK translocation이 밝혀졌으며, 이는 EGFR 유전자 돌연변이와 같은 종양유전자(oncogene)로 알려졌다. EML4-ALK는 NSCLC의 약 2~7%에서 발견되며 특히 비흡연자 및 주로 선암에서 빈도가 높게 나타난다.

따라서, ALK의 가장 흔한 재배열(rearrangement)은 2번 염색체의 역전(inversion)에 의한 EML4-ALK 융합(fusion)이며, EML4의 길이에 따라 다양한 EML4-ALK 융합 변이가 존재한다. 이러한 변이에 의하여 ALK가 활성화되면 여러 신호 경로를 통하여 세포 증식을 증가시키고 세포 자멸을 억제한다.

▲작용기전

ALK 억제제는 암 발생과 성장에 중요한 역할을 하는 EML4-ALK 융합 유전자에 의해 형성된 EML4-ALK 융합단백질 중 ALK kinase 영역을 억제하여 항암효과를 나타낸다. NSCLC 환자의 2~7%가 이

융합유전자에 의해 만들어진 단백질을 가지고 있고 이런 환자들을 대상으로 치료 시 50~61%의 높은 반응률이 보고되었다.

▲치료약제

전체 NSCLC의 3~5%, 선암의 5~10% 비율로 발견되는 ALK 유전자 변이는 EGFR과 함께 표적 치료의 효과를 예측하는 데 있어 중요한 의미를 갖는다. 선암 환자들 가운데 젊거나 비흡연자일 때 더 많이 나타나는 표현형으로서 남성보다 여성에서 발생률이 높다고 알려졌다. 또한 ALK 양성이 확인된 환자는 ALK 음성 환자에 비해 진단 후 5년 내 진행 또는 재발률이 2배 높고 뇌나 간으로의 전이 위험이 더욱 높다는 보고가 있다. ALK 억제제는 1세대 crizotinib, 2세대 ceritinib이 있으며 ceritinib은 ALK 인산화 효소 돌연변이와의 강력한 결합력을 기반으로 1세대 약제의 내성을 극복하였다.

•세리티닙(ceritinib, 제품명: 자이카디아, Zykadia®)

Ceritinib은 2014년 미 FDA에서 crizotinib 치료 이후 암이 진행되었거나 crizotinib에 불내성을 보이는 ALK 양성 전이성 NSCLC 환자를 위한 2차 치료제로 신속하게 승인되었으며, 국내에서는 2015년 1월 승인되었다.

〈EGFR (Erb1, 2) 억제제〉

▲EGFR (Erb1, 2)

ErbB1 (EGFR)과 ErbB2 (HER2)는 암세포의 확산 및 종양의 성장, 침투 및 전이에 관여한다. 유방암 환자들 중에서 특히 ErbB2가 과발현되어 있는 환자는 질병의 예후가 좋지 않아 암의 진행이 빠르고, 수술 후에도 재발하거나 전이될 위험이 높아 전반적으로 생존율을 감소시키는 주요 원인이 되고 있다.

▲작용기전

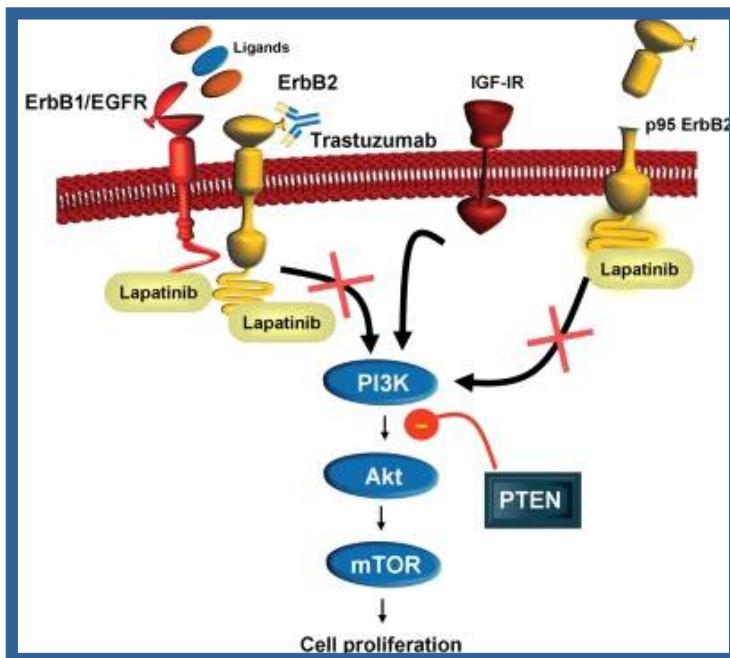
EGFR (Erb1, 2) 억제제는 암세포의 세포막에 특징적으로 과발현된 EGFR과 human EGFR type 2 (HER2/neu)의 tyrosine kinase를 억제하여 암세포의 증식과 분화 및 생존에 필요한 신호전달을 차단하여 항암효과를 나타낸다. 즉 EGFR (Erb1, 2)에 모두 작용하여 PI3K/Akt/mTOR 경로를 차단하는데, 특히 세포 내로 침투하여 작용하고 혈액-뇌-장벽(brain blood barrier, BBB)을 침투하여 중추신경계에도 작용하는 것으로 나타나, 기존 치료제의 한계로 지적되고 있는 유방암의 뇌전이 치료에도 효과가 있을 것으로 기대되고 있다.

▲치료약제

•라파티닙(lapatinib, 제품명: 타이커브, Tykerb®)

Lapatinib은 2006년 미 FDA와 2007년 국내에서 승인되었는데, 주로 유방암 치료에 사용되고 있으며 ErbB2 (HER2)가 과발현되어 있고 이전에 anthracycline계, taxane계, trastuzumab을 포함한 치료를 받

은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 capecitabine과 병용 투여하거나, 호르몬 수용체 양성이고 HER2가 과발현되어 있는 전이성 유방암인 폐경 후 여성 환자로, 현재 화학요법이 계획되지 않은 환자의 치료에 aromatase inhibitor와 병용 투여하여 사용하고 있다.



Lapatinib (출처: www.researchgate.net)

〈JAK 억제제〉

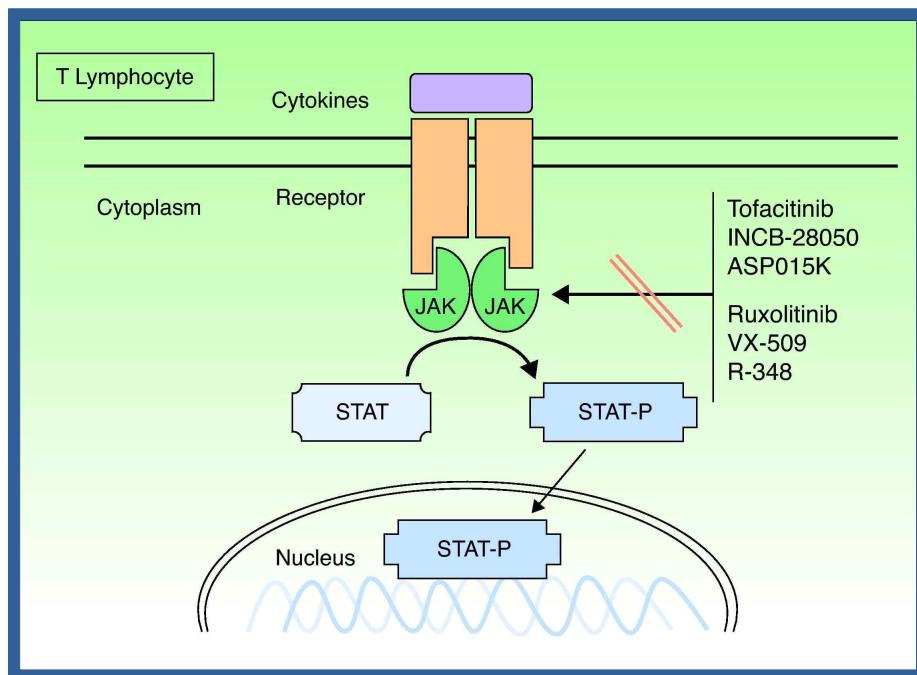
▲JAK (Janus kinase)

JAK는 염증성 cytokine이 수용체와 결합하면서 인산화된 후 STAT과 결합하여 이 신호를 세포 내로 전달하는 역할을 한다. 즉, 정상적인 JAK/STAT 경로는 cytokine이 수용체와 결합하면서 수용체와 결합해 있던 JAK들이 활성화되면서 STAT가 인산화된다. 인산화된 STAT가 수용체에서 떨어져 나오면서 이량체(dimer)를 이루어 핵 내로 이동되고 유전자 전사가 활성화된다.

JAK/STAT 경로를 이용하는 cytokine은 40여 종이며, class I/II cytokine과 growth factors가 주로 이 경로를 이용한다. JAK family에는 4종의 tyrosine kinase (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)가 있고 이들은 적어도 2개 이상씩 짹을 이루어 작용한다.

▲작용기전

JAK 억제제는 JAK의 ATP 결합 부위에 가역적, 경쟁적으로 결합하면서 STAT의 인산화를 차단하여 핵 안으로의 STAT 이동과 유전자 전사의 활성을 차단하는 작용을 한다.



Ruxolitinib and Tofacitinib (출처: www.goodbyehairloss.blogspot.kr)

▲ 치료약제

• 룩소리티닙(ruxolitinib, 제품명: 자카비, Jakavi®)

Ruxolitinib은 2011년 미 FDA와 2013년 국내에서 최초의 골수섬유증(myelofibrosis) 표적치료제로 승인받은 JAK2 억제제이다. Ruxolitinib은 JAK2 단백질과 에너지를 생산하는 단백질과의 결합을 차단하여 골수의 섬유화 증식을 억제하며, 비장이 혈액 생성 역할을 쉴 수 있게 해줌으로써 비장의 크기를 감소시킨다. 또한 IL-6, TNF- α 등과 같은 혈중 염증성 cytokine 농도를 낮추어 준다.

• 토파시티닙(tofacitinib, 제품명: 젤잔즈, Xeljanz®)

Tofacitinib은 2012년 미 FDA와 2014년 국내에서 ‘메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료에 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여’에 승인받은 최초의 TKI이다. 특히 JAK 경로(JAK1, JAK2, JAK3와 소량의 TYK2)를 억제하여 염증성 cytokine을 억제하는데, JAK1은 IL6와 interferon- γ 의 신호 전달에 관여하며, JAK3는 γ -사슬을 공통적으로 갖는 염증성 cytokine (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21)의 신호 전달을 차단한다.

Multi-targeted tyrosine kinase inhibitor

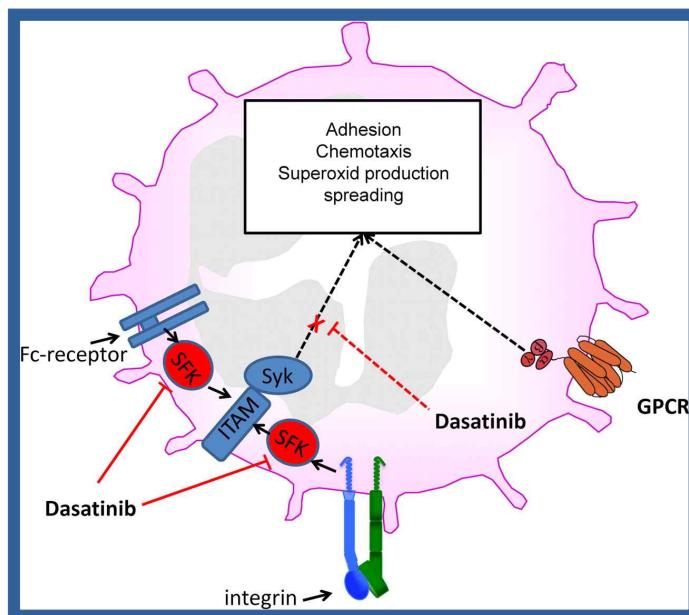
〈BCR-ABL, SRC kinase 억제제〉

▲Src

1911년 최초로 발견하여 가장 오랜 역사를 갖는 v-Src (Rous sarcoma virus) 암 유전자에 대한 상응 유전자인 c-Src는 그 산물이 세포막이 아닌 세포 내부에 존재하며 여러 신호 체계와 연결되어 신호를 중개하는 효소 역할을 담당하여 세포의 증식, 분화, 자멸, 생존 및 혈관 신생 등에 영향을 미치는 광범위한 신호전달경로의 중심 역할을 한다.

▲작용기전

Src는 Src family kinase (SFK) 중에서 가장 많이 연구되어 잘 알려진 효소로서 EGFR, HER2, PDGFR, FGFR, VEGFR 등의 세포막 수용체와 결합하거나 focal adhesion kinase (FAK), Crk-associated substrate (CAS) 등의 단백질에 의해 활성화되며, 활성화된 Src는 분자 내 구조의 변화를 통하여 다른 신호 전달 단백질과 반응하게 된다. 따라서 BCR-ABL, SRC kinase 억제제는 세포의 성장과 생존, 혈관 신생, 세포의 이동 및 암세포 전이 등의 효과를 기대할 수 있다.



Dasatinib (출처: www.suggest-keywords.com)

▲치료약제

•다사티닙(dasatinib, 제품명: 스프라이셀, Sprycel®)

Dasatinib은 2006년 미 FDA에서 imatinib을 포함한 1차 치료에 실패한 만성 골수성 백혈병의 치료제로 승인되었다. Imatinib과는 달리 활성화된 ABL tyrosine kinase뿐만 아니라 비활성화된 구조까지 억제하고, 다른 형태의 Src tyrosine kinase도 억제한다.

Dasatinib은 imatinib 치료에 실패한 불응성 CML에 사용하는 것으로 처음 소개되었지만, 현재 새로 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 CML과 imatinib을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기(blast crisis)의 CML 및 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 치료에도 승인되었다.

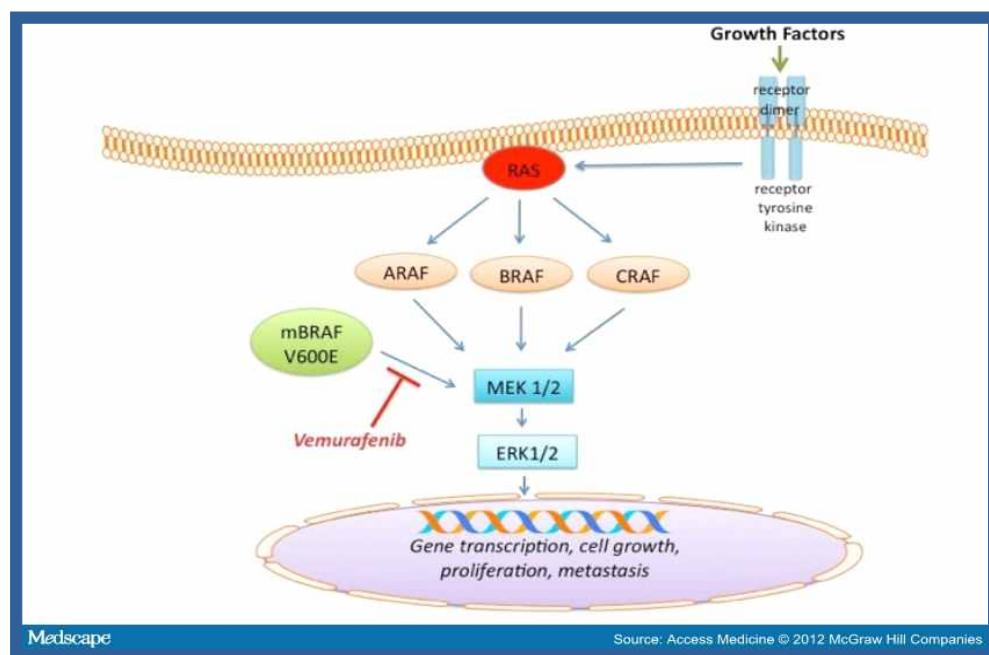
〈BRAF serine-threonine kinase 억제제〉

▲BRAF serine-threonine kinase

BRAF는 B-Raf 단백질을 만드는 인간 암 유전자인데, proto-oncogene B-Raf와 또는 murine sarcoma viral oncogene homolog라 하고 serine/threonine-protein kinase B-Raf라고도 한다. B-Raf 단백질에 돌연변이(V600E mutation)가 생기면 암이 발생한다.

▲작용기전

BRAF serine-threonine kinase 억제제는 B-Raf가 V600E 돌연변이를 일으킨 B-Raf/MEK/ERK 경로에서 B-Raf/MEK 단계를 차단하는데, 특히 B-Raf 단백질 600번째 아미노산 위치가 valine이 glutamic acid로 대체된 V600E BRAF 돌연변이를 가진 흑색종(melanoma)에서만 세포 사멸을 유도한다.



Vemurafenib (출처: www.medscape.com)

▲치료약제

• 베무라페닙(vemurafenib, 제품명: 젤보라프, Zelboraf®)

Vemurafenib은 2012년 미 FDA와 국내에서 V600 mutant B-Raf inhibitor로서 전이성 흑색종 환자를 위

한 최초이자 유일한 표적치료제로 승인받았다. 특히 치료에 적합한 환자를 판별하기 위해 개발된 BRAF V600 진단 검사와 함께 동시에 승인 받은 최초의 사례이다.

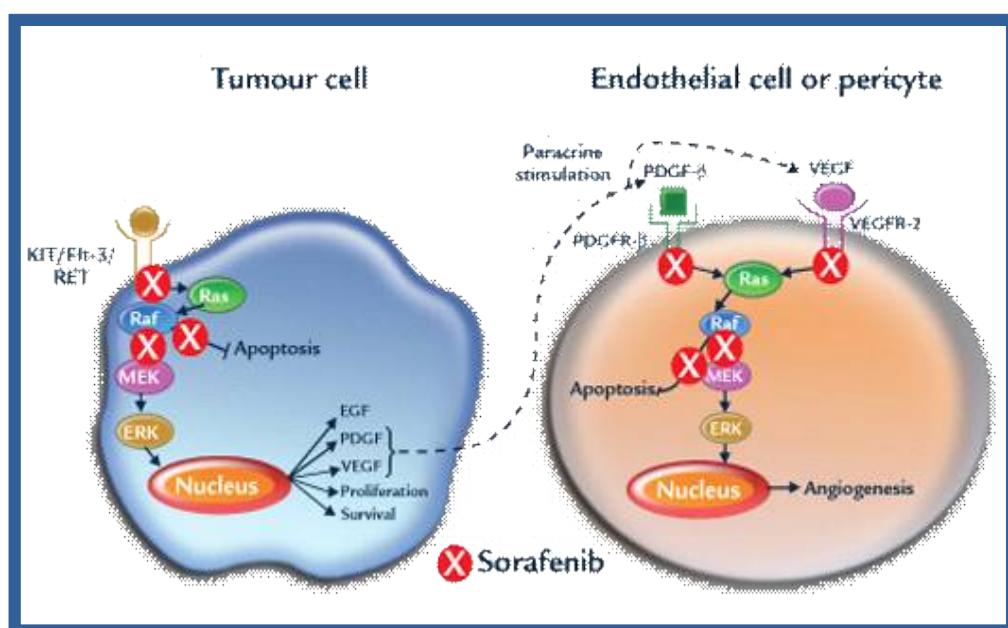
〈Tyrosine kinase와 serine/threonine kinase 억제제〉

▲ Tyrosine kinase와 serine/threonine kinase

Tyrosine kinase (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3, c-KIT, p38- α)와 serine/threonine kinase (Ras/Raf/MEK/ERK 경로)는 암세포에서 증식과 생존에 관여하고 내피세포 또는 혈관 주위 세포에서는 세포 자멸, 신생 혈관 형성을 유도하여 암세포를 성장시키고 암세포의 전이를 돋는다.

▲ 작용기전

Tyrosine kinase와 serine/threonine kinase 억제제는 VEGF와 PDGF 등 수용체의 tyrosine kinase와 동시에 RAF/MEK/ERK 경로의 RAF serine/threonine kinase의 활성을 특이적으로 차단함으로써 신생 혈관 형성을 막고, 세포 증식을 억제함과 동시에 세포 자멸에 대한 저항을 무력화시킨다.



Sorafenib (출처: www.keywordsking.com)

▲ 치료약제

• 소라페닙(sorafenib, 제품명: 넥사바경, Nexavar[®])

Sorafenib은 2005년 미 FDA와 2006년 국내에서 최초의 경구용 진행성 신장 세포암(renal cell carcinoma, RCC) 치료제로 승인되었다. 2007년 미 FDA와 2008년 국내에서 절제가 불가능한 간세포암 및 간암치료제로 추가 승인되면서 간세포암에서 표적치료제의 시발점이 되었다. 또한 2013년 미 FDA 와 2014년 국내에서 '방사성 요오드에 불응한 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암 치료제'로 추가 승인되었다.

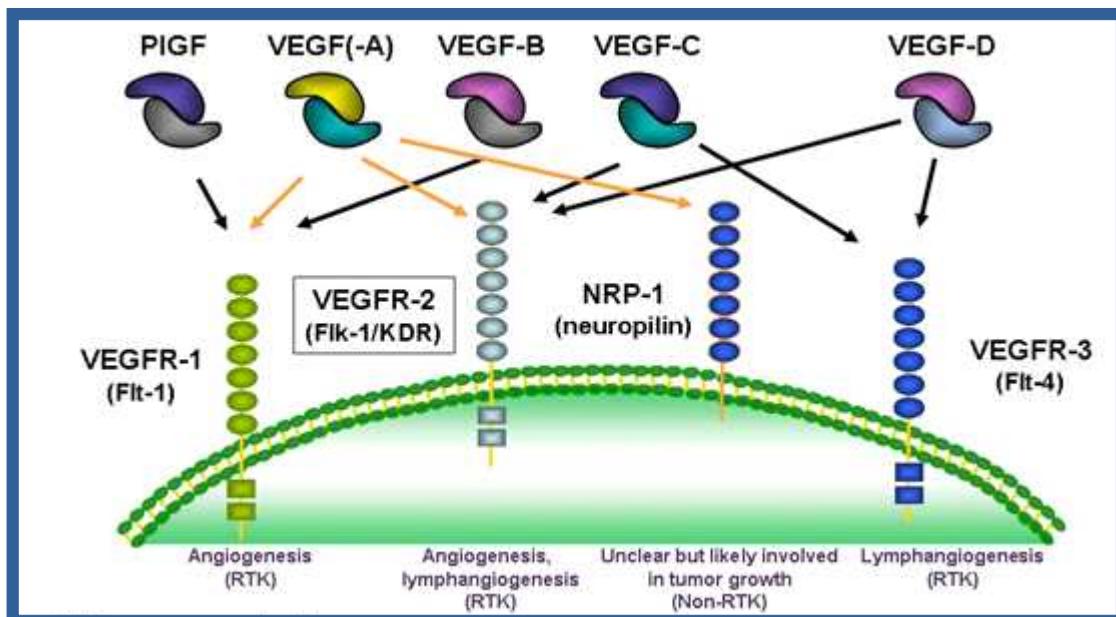
〈VEGF (1,2,3), c-KIT, PDGFR 억제제〉

▲ VEGF (1,2,3), c-KIT, PDGFR

VEGF는 악성 종양의 성장과 전이에 필수적인 혈관 신생(angiogenesis)에 가장 중요한 성장인자이다

▲ 작용기전

VEGF (1,2,3), c-KIT, PDGFR 억제제는 sorafenib 등과 같이 주로 VEGF를 억제하여 신생 혈관 형성을 억제함으로써 암의 성장을 차단한다.



Axitinib (출처: www.cancergrace.org)

▲ 치료약제

• 액시티닙(axitinib, 제품명: 인라이타, Inlyta®)

Axitinib은 2012년 미 FDA와 국내에서 ‘이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)’에 승인을 받았다.

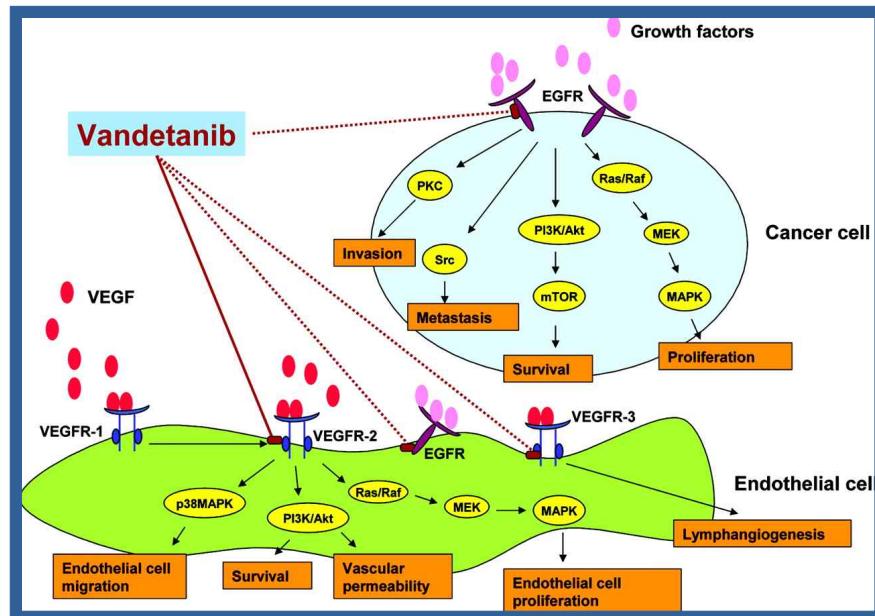
〈EGFR, VEGF (2, 3), RET (rearranged during transfection), BRK (protein tyrosine kinase 6), TIE2, EPH kinase receptor, Src kinase receptor 억제제〉

▲ EGFR, VEGF (2, 3) 등

EGF는 암세포의 침습, 전이, 생존 및 증식에 관여하고, 내피 세포에서 VEGF-2와 -3은 내피 세포의 이주, 생존, 혈관 투과성 및 내피 세포 증식에 관여한다.

▲ 작용기전

EGFR, VEGF (2, 3) 등을 억제하여 세포 내로 신호 전달, 혈관 신생, 증식 과정을 차단한다.



Vandetanib (출처: www.theoncologist.alphamedpress.org)

▲ 치료약제

• 반데타닙(vandetanib, 제품명: 카프렐사, Caprelsa®)

Vandetanib은 2011년 미 FDA와 2013년 국내에서 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선수질암(metastatic medullary thyroid cancer)에 승인되었다.

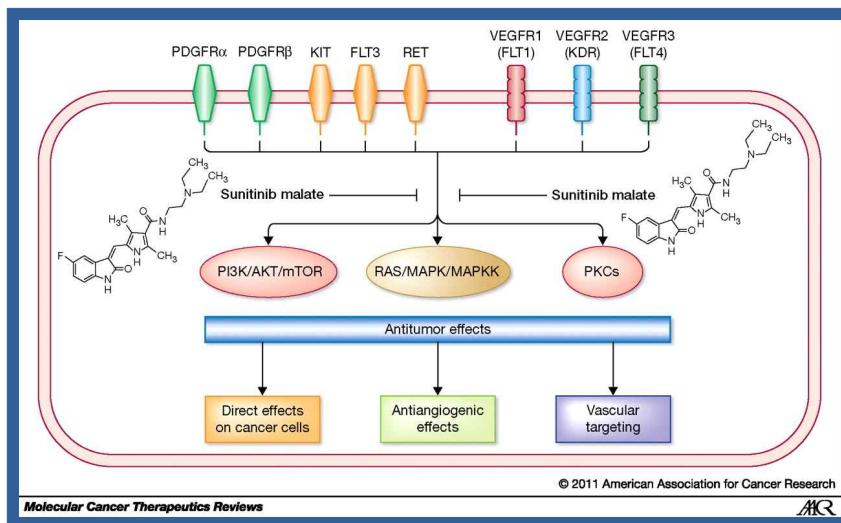
〈PDGFR (α , β), VEGFR (1, 2, 3), KIT, FLT3, CSF-1R, RET 억제제〉

▲ PDGFR (α , β), VEGFR (1, 2, 3), KIT, FLT3, CSF-1R, RET

PDGFR, VEGFR, KIT, 그리고 Fms related tyrosine kinase (FLT3), FGFR1, CSF-1R, RET 수용체를 통해 PI3K/AKT/mTOR 경로, RAS/MAPK/MAPKK 경로, PKCs 경로를 활성화시켜 암세포 및 혈관 내피세포에 작용함으로써 암세포의 성장에 관여하고 신생 혈관 형성을 유도한다.

▲ 작용기전

PDGFR (α , β), VEGFR (1, 2, 3), KIT, FLT3, CSF-1R, RET 억제제는 암세포의 성장을 위해 필요한 혈관 신생과 암세포의 분화에 필요한 PDGFR, VEGFR를 억제하며 또한 CD117로 알려진 C-kit을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 암세포가 특징적으로 발현하는 다양한 수용체의 tyrosine kinase를 억제하고 결국 신호 전달 체계를 방해하여 항암 효과를 나타낸다.



Sunitinib (출처: www.aacr.org)

▲치료약제

•수니티닙(sunitinib, 제품명: 수텐, Sutene®)

Sunitinib은 2006년 미 FDA와 국내에서 진행성 신세포암과 위장관기저종양(GIST) 치료제로 승인되었다. 2010년 진행성 및/또는 전이성 췌장 내분비종양 치료제로도 승인되었다.

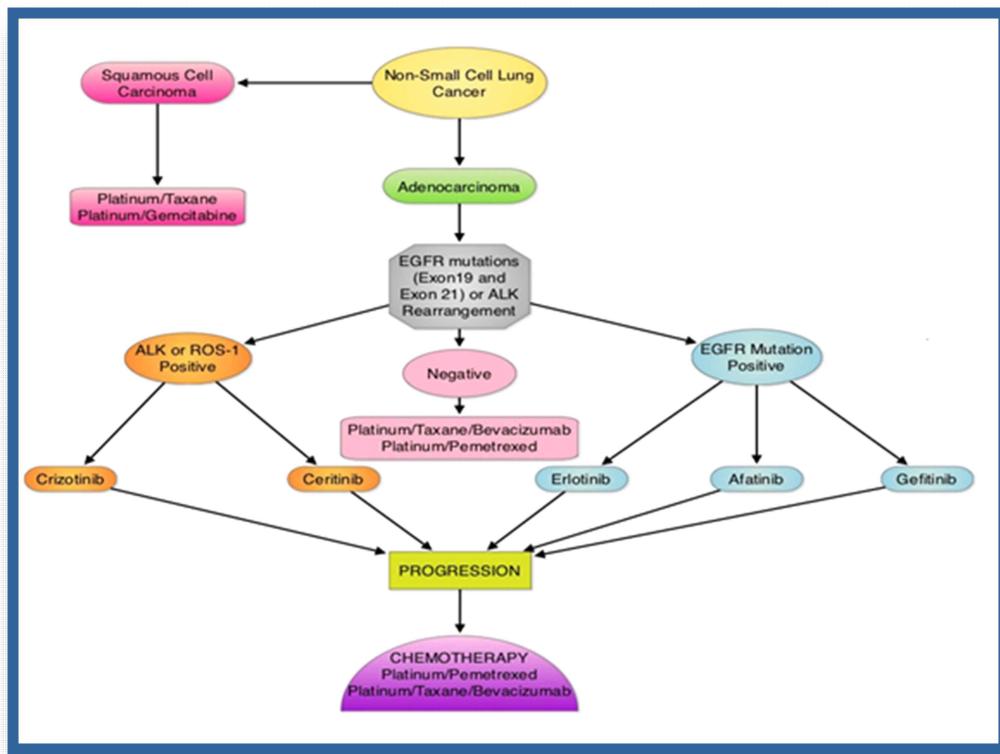
〈ALK kinase, ROS1 억제제〉

▲ROS (c-ros oncogene 1)

ROS1은 insulin receptor family에 속하는 일종의 receptor tyrosine kinase (RTK)로서, 역시 dimerization에 의해 PI3K/AKT/mTOR 및 RAS/RAF/MEK 경로를 통해 세포내 성장을 유도한다. ROS1 translocation은 이미 뇌암, 담도암 등 다른 암에서 알려져 있었으나 비소세포폐암(NSCLC)에서도 ROS1 translocation이 세포주 및 환자의 암조직에서 발견되었다.

▲작용기전

ROS1 유전자는 ALK 유전자와 homology (상동)가 있어 ALK kinase, ROS1 억제제는 두 유전자를 억제함으로써 암세포의 성장을 억제한다.



Crizotinib (출처: www.oncoprescribe.com)

▲치료약제

•크리조티닙(crizotinib, 제품명: 갤코리, Xalkori®)

2007년 폐암에서의 ALK 재배열(rearrangement)이 처음 보고된 이후, ALK 양성인 환자에서 높은 반응률을 보이는 ALK kinase 억제제인 crizotinib이 개발되었다. Crizotinib은 2011년 미 FDA와 2012년 국내에서 'ALK 양성을 나타내는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료'에 승인되었다. Crizotinib은 ALK 수용체 RTK와 이들의 종양원성 변이를 선택적으로 억제하는 최초의 약제로서 ALK 유전자의 비정상적 융합으로 인해 발생하는 NSCLC 치료에서 효과를 나타내므로 ALK 유전자 변이 여부를 미리 진단한 후, 그 결과가 양성일 경우 사용할 수 있다.

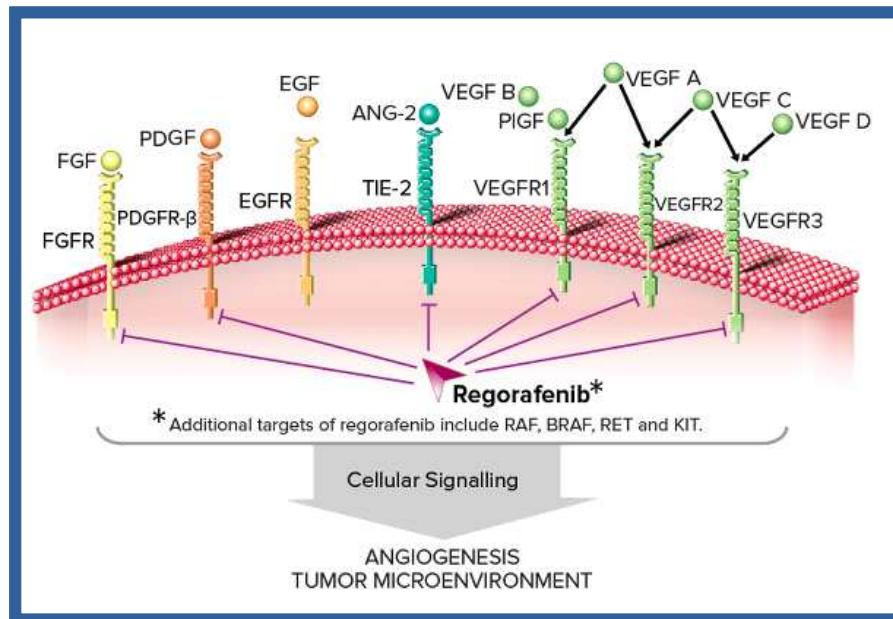
〈VEGFR 1-3, KIT, PDGFR (α , β), RET, FGFR, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2, PTK5, Abl 억제제〉

▲VEGFR 1-3, KIT, PDGFR (α , β), RET, FGFR, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2, PTK5, Abl

막-결합(membrane-bound)과 세포 내에 있는 kinase들로서 정상 세포와 발암 생성, 신생 혈관 생성과 암 미세 환경의 유지와 같은 병적 과정에 관여한다.

▲작용기전

VEGFR 1-3, KIT, PDGFR (α , β), RET, FGFR, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2, PTK5, Abl 다중 kinase inhibitor는 혈관 신생, 기질(stromal)과 발암원 receptor tyrosine kinase (RTK)를 표적으로 혈관 신생과 암 미세 환경을 변화시킨다.



Regorafenib (출처: www.bowelcanceraustralia.org)

▲ 치료약제

• 레고라페닙(regorafenib, 제품명: 스티바가, Stivarga®)

Regorafenib은 2012년 미 FDA와 2013년 국내에서 '기존 치료요법으로 치료를 받은 경험이 있는 전이성 직장결장암 환자에 대한 치료'에 승인되었다. 기존 치료요법에는 플루오로피리미딘 계열 약제를 기본으로 하는 항암화학요법, 항혈관 내피 세포 성장인자 치료, 항상피세포 성장인자수용체(anti-EGFR) 치료가 해당된다. 또한 2013년 미 FDA 및 국내에서 '이전에 이메티닙과 수니티닙으로 치료받은 적이 있는 전이성 또는 절제 불가능한 국소진행성 위장관기질종양(GIST) 환자의 치료'에도 승인되었다.

〈VEGFR (1, 2), VEGFR-3, PDGFR (α , β), c-kit 억제제〉

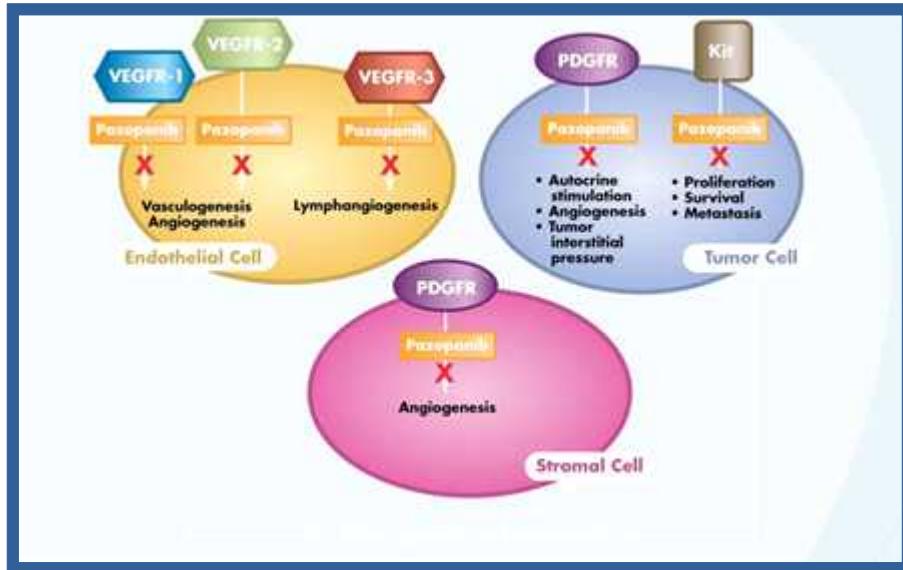
▲ VEGFR (1, 2), VEGFR-3, PDGFR (α , β), c-kit

내피세포에서 VEGFR (1, 2)은 혈관 형성(angiogenesis) 및 혈관 신생(angiogenesis), VEGFR-3는 림프관 신생(lymphangiogenesis)을 유도하고, 암세포에서 PDGFR은 자가 분비(autocrine) 촉진, 신생 혈관 형성, 종양 간질 압(tumor interstitial pressure)을 유도하며, Kit는 증식, 생존, 전이를 유도하고, 기질 세포(stromal cell)에서 PDGFR은 신생 혈관 형성에 관여하여 암세포 성장 및 전이를 유도한다.

▲ 작용기전

VEGFR (1, 2), VEGFR-3, PDGFR (α , β), c-kit 억제제는 암세포 주변의 혈관 신생과 밀접한 관계가 있는

VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β 의 tyrosine kinase와 c-kit을 억제하여 암세포의 성장을 억제한다.



Pazopanib (출처: www.slideplayer.com)

▲치료약제

•파조파닙(pazopanib, 제품명: 보트리엔트, Votrient[®])

Pazopanib은 2009년 미 FDA와 2011년 국내에서 신세포암의 치료제로 승인되었으며 이어 연부조직육종에도 승인되었다.

기타

〈mTOR (mammalian target of rapamycin) 억제제〉

▲mTOR (mammalian target of rapamycin)

mTOR는 일종의 serine-threonine kinase로서 mTORC1 (mTOR complex 1)과 mTORC2 (mTOR complex 2)로 구분한다. mTORC1은 mTOR, raptor (regulatory-associated protein of mTOR), G β L (G protein β -subunit like protein)로 구성되는데, 성장인자, 체내 에너지 및 영양 상태, 저산소증, 활성 산소, DNA 손상 등의 여러 신호에 따라 세포 내부 리보솜의 생성 및 여러 단백질의 합성을 일으키고, 자가 포식 현상을 억제한다. 이러한 모든 작용은 rapamycin에 의해서 억제될 수 있다.

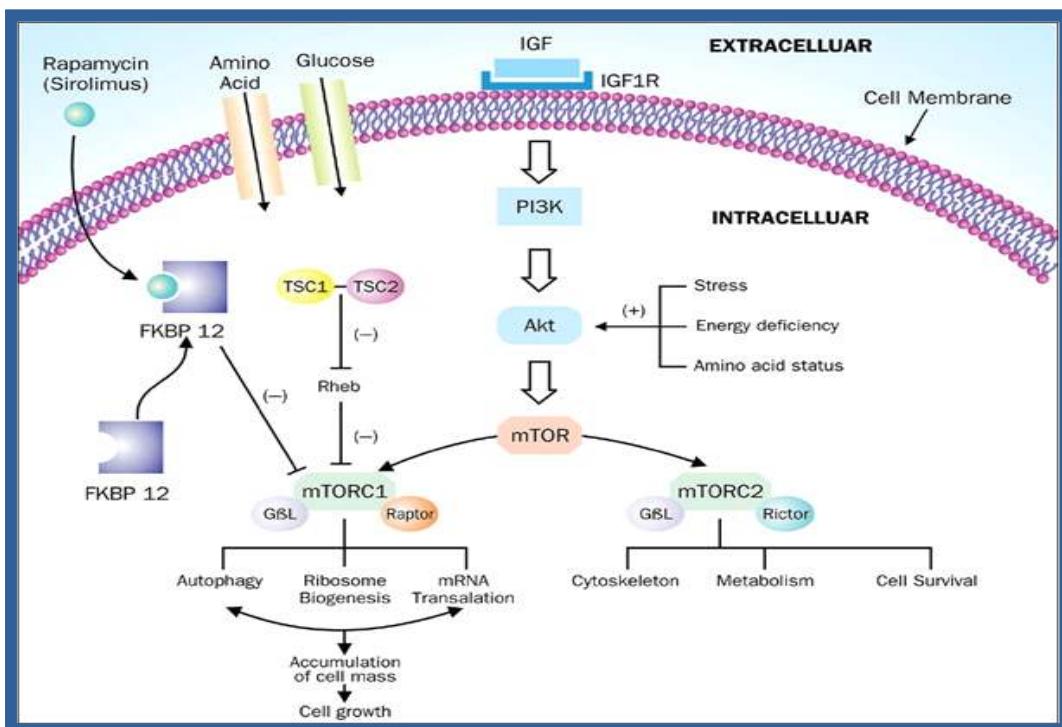
mTORC2는 mTOR, G β L, RICTOR (rapamycin-independent companion of mTOR), mSIN1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1) 등으로 구성되며 아직 정확한 활성요소는 알려져 있지 않으나 여러 성장인자의 작용으로 활성화되는 것으로 생각되며 세포 골격의 구성을 조절하고 Akt 활성화를 촉진하지만 rapamycin에는 반응하지 않는다.

Akt는 mTORC1의 활성을 조절하며 mTORC1과 mTORC2의 작용에는 순환 고리가 형성되어 있다.

PI3K/Akt/mTOR 경로는 세포 내부의 매우 다양한 신호 전달 체계와 서로 연결되어 상호 작용하기 때문에 단순하게 효소나 단백질의 작용 억제만으로 유방암의 치료 효과를 거두기 어렵다. PI3K 효소는 PTEN (phosphatase and tensin homolog)의 작용으로 PIP3 형성 과정이 억제된다.

▲작용기전

mTOR 억제제들은 서로 화학적으로 유사하며, 같은 작용 기전을 가지고 있고, 세포질 내로 흡수되어 FK binding protein과 결합함으로써 mTOR를 선택적으로 억제한다. mTOR의 억제는 세포 주기의 진행과 세포의 성장을 결정하는 세포내 신호 전달 체계에 지대한 영향을 미친다. 따라서 mTOR-I은 궁극적으로 G1에서 S phase로 넘어가는 T 림프구의 세포 주기를 차단함으로써 면역 억제 효과를 가진다. 동시에 mTOR-I은 내피세포, 섬유아세포 및 평활근 세포 등 다양한 세포의 성장을 억제한다.



Sirolimus (출처: www.idoj.in)

▲치료약제

•시롤리무스(sirolimus, 제품명: 라파문, Rapamune®)

1980년대 중반 이후 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor)가 장기이식 후 기본적인 면역억제제로 사용되었고 그 후 mTOR 억제제가 이식된 장기의 단기 생존율을 획기적으로 향상시켰다. Sirolimus는 1999년 미 FDA의 승인을 받은 후 신장 이식수술 환자들에게서 장기 거부반응을 예방하는 면역억제제로 사용하고 있으며 림프관 평활근종에도 승인되었다.

•에베로리무스(everolimus, 제품명: 써티칸, Certican®, 아피니토, Afinitor®)

Everolimus는 sirolimus의 유도체로서 0.25 mg, 0.5 mg 및 0.75 mg은 써티칸(Certican®)이고 2.5 mg, 5 mg 및 10 mg은 아피니토(Afinitor®)이다.

써티칸은 2006년 국내에서 승인되었으며 면역학적 위험이 경도 내지 중등도인 신장 및 심장 동종이식 수술을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부반응 예방을 위한 새로운 증식 신호 억제제(proliferation signal inhibitor)로서, 마이크로 에멀젼 형태의 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용해 사용한다.

아피니토는 진행성 호르몬 수용체 양성, 상피세포 성장인자(HER2) 음성인 폐경 후 진행성 유방암 환자를 위한 치료제로 승인되어 ‘페마라(레트로졸)’ 또는 ‘아리미덱스(아나스트로졸)’ 사용 후 치료에 실패한 환자들에게 에스트로겐 차단제인 ‘아로마신(엑스메스탄)’과 병용 투여하는 항암제로 사용할 수 있다. 아피니토는 췌장에서 기원한 진행성 신경 내분비 종양(pancreas neuroendocrine tumor, pNET) 1차 치료제로 승인되었다.

•템시롤리무스(temsirolimus, 제품명: 토리셀, Torisel®)

Temsirolimus는 2007년 미 FDA와 2008년 국내에서 신세포암(RCC)치료제로서 sorafenib과 sunitinib에 이어 세 번째로 승인되었다.

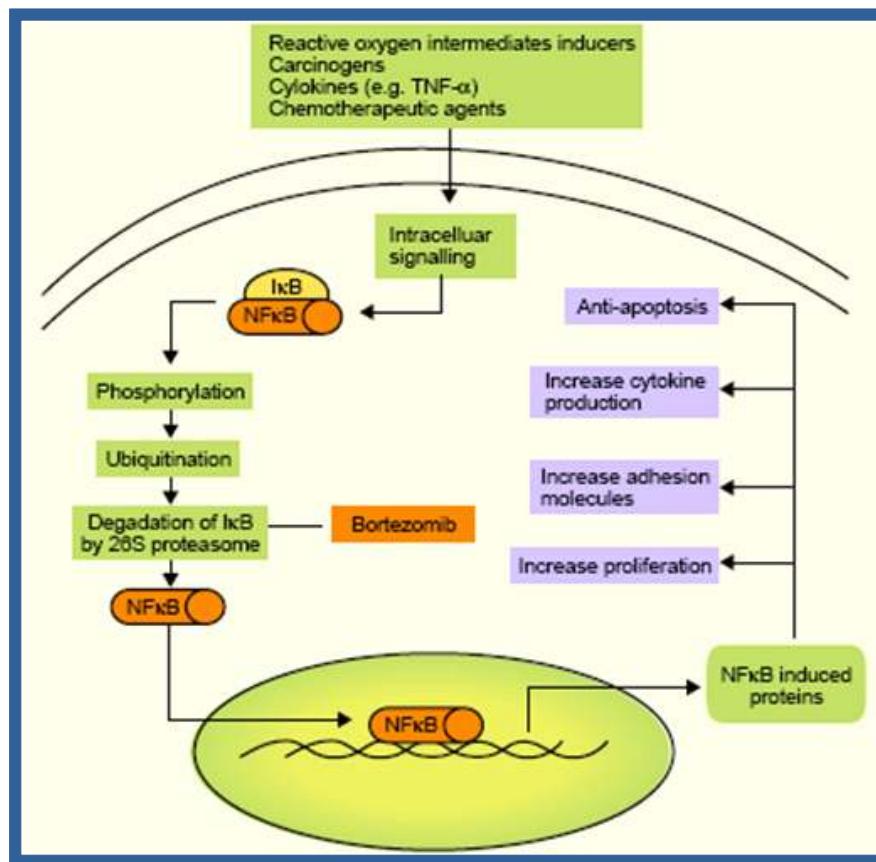
〈Apoptosis-inducing proteasome 억제제〉

▲Proteasome

Proteasome은 다촉매 단백분해효소 복합체(multicatalytic protease complex)로서 세포가 ubiquitin과 ATP에 의존하여 신속하게 단백질을 분해할 때 사용하는, lysosome을 통하지 않는 세포의 기본적인 장치이다. 다양한 단백질들, 특히 cyclin, cyclin-dependent kinase inhibitor와 myc, p53, NF-κB, IκB, c-fos, c-jun 등과 같은 각종 전사인자들이 proteasome를 통해 분해되며, 이러한 조절 단백질들의 분해 과정은 세포 주기 조절, 신호 전달 전사 조절, 수용체들의 하위 조절(down-regulation), endocytosis 등에 매우 중요한 역할을 하고 있다. 한편 proteasome를 통해 분해되는 많은 단백이 세포 자멸 과정에 관련된 물질들임이 밝혀지면서 ubiquitin-proteasome system이 세포 사멸의 조절에 중요한 역할을 할 것이라는 가설이 제시되었다.

▲작용기전

Proteasome 억제제는 암세포 내의 다양한 degradation product를 대사하여 제거하는 역할을 하는 proteasome의 catalytic 20S core를 억제하여 proteasome의 고유 기능을 억제한다. 즉, ubiquitin/proteasome 경로를 억제하여 대사 작용이 빠른 암세포에서 NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 활성화가 차단되면 세포 사멸이 유도된다.



Bortezomib (출처: www.medscape.com)

▲ 치료약제

• 보르테조맙(bortezomib, 제품명: 벨케이드, Velcade®)

Bortezomib은 2003년 미 FDA에서 최초의 proteasome 억제제로 승인되었으며, 국내에서는 2011년부터 골수 이식이 불가능한 다발성 골수종(multiple myeloma) 환자의 1차 치료제로 사용되고 있다.

<Histone deacetylase (히스톤 탈아세틸효소) 억제제>

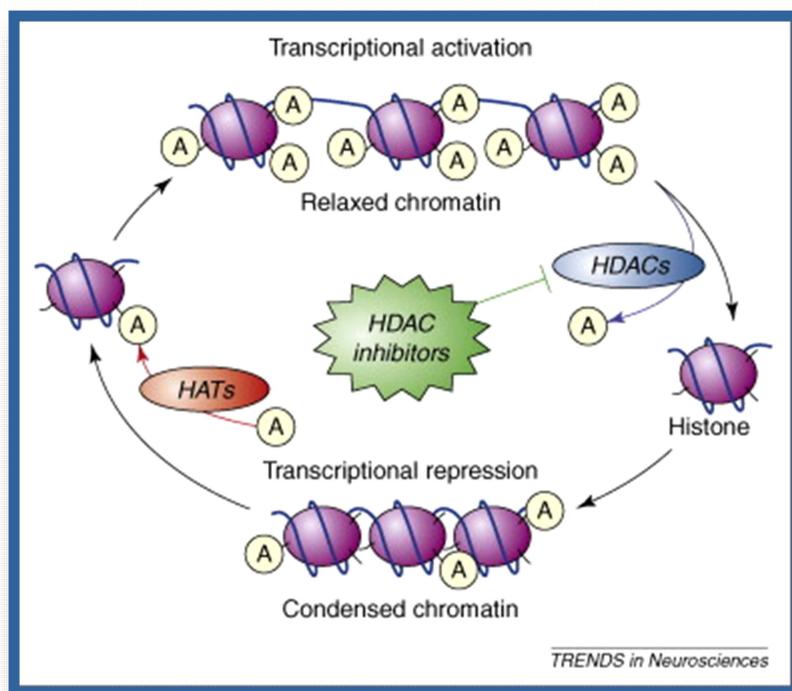
▲ Histone deacetylase (HDAC)

인체의 유전 정보는 DNA, histone 단백질 등으로 구성되어 있는 chromatin에 저장되어 있으며, nucleosome은 chromatin 구성의 기본 단위로서 DNA와 4개의 histone 단백질로 이루어져 있다. HAT (histone acetyltransferase)는 chromatin을 열게 하여 유전자 발현을 증가시킨다. 반면, 유전자 발현을 억제하는 HDAC (histone deacetylase)은 chromatin이 닫히게 하여 전사 인자의 DNA 결합을 억제하게 된다.

▲ 작용기전

Histone deacetylase 억제제는 histone의 deacetylation을 억제하여 histone acetylation을 촉진하는데,

chromatin의 uncoiling을 촉진하고 세포 주기의 정지, 분화 유도를 포함한 여러 세포 대사 과정에 관여하는 유전자의 복제를 촉진한다. 또한 암세포, 특히 백혈병 세포에서 p21을 유도하고 reactive oxygen species (ROS)를 생산하여 세포 자멸을 유도한다.



Histone Deacetylase Inhibitor (출처: www.neurowiki2014.wikidot.com)

▲치료약제

•보리노스타트(vorinostat, 제품명: 콜린자, Zolinza®)

Vorinostat는 2006년 미 FDA와 2012년 국내에서 HDAC 억제제 중 최초로 '진행성이거나 지속성 또는 재발성인 피부 T 세포 림프종(cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 환자의 피부 병변' 치료에 승인되었다.

결론

분자 생물학의 발전으로 여러 암을 분자 수준에서 이해하게 되면서 암 치료에 분자 수준의 많은 표적들이 대두되었으며, 이에 대한 많은 약제가 개발되었고 또한 계속 개발 중이다. 그러나 신호 전달 체계의 특성 때문에 다른 신호 전달 체계와의 신호 혼선 등으로 그 효과가 기대에 미치지 못하는 경우가 많으며, 표적이 발현된 대상만을 치료하기 때문에 상대적으로 독성이 낮아 단독 치료보다는 다른 항암치료법과 병합하여 치료효과를 향상시키는 데 큰 역할이 있는 것으로 판단된다.

정리해 보면, 표적치료제는 먼저 단일요법으로는 효과가 부족하다. 표적치료제는 항암화학요법제와 함께 투여되는 경우 항암화학요법제만 투여하는 경우보다 질병 진행을 늦추고 일부에서 생존 기간을 연장시킬 수 있는 효과가 있다. 둘째, 표적치료제들은 기존의 항암제와 달리 독성이 전혀 없는 것이 아니라 항암제와 비교하여 발생하는 부작용이 다를 뿐이다. 셋째, 표적을 정확히 알기 위해서는 암 표지자(marker) 검사가 필요하다. 마지막으로, 무엇보다도 이들 약제의 가장 큰 단점은 고가라는 점이다.

향후 표적에 대해 효과적으로 억제할 수 있는 강력한 방법의 개발과 함께, 하나의 표적이 아닌 여러 표적을 동시에 억제할 수 있는 치료제가 암 치료에 주된 치료법으로 확고한 자리를 차지하게 될 것으로 예상해 본다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

대한내과학회지: 제88권 제4호 2015

J Lung Cancer 2010;9(2):77-84

Hanyang Med Rev 2014;34:37-44

www.wikipedia.org

www.drugs.com

기타 인터넷 자료