



Trend Focus

류마티스 관절염 치료제의 최신 동향

저자 김수연
 서울아산병원 약제팀
 약학정보원 학술자문위원

개요

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 만성 자가면역질환이며, 치료하지 않을 경우 관절의 파괴 및 기능장애에 이를 수 있다. RA는 아직까지 일부 환자에 대해서는 치료 성공률이 높지 않고 완전 관해에 도달하기 어렵다. RA에 대한 병태생리학적 이해가 높아질수록 많은 생물학적 물질들이 RA와 관련하여 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있다. RA 생물학적 표적물질은 크게 사이토카인, 케모카인, 그 외 단백질(소분자 억제제 등)로 나눌 수 있다. 이들은 RA의 선천면역 및 적응면역에 관여하여 염증반응을 촉진하거나 억제하며 RA 치료제로 연구되고 있다. 그 외에도 자기 항원에 반응하지 못하도록 하는 면역관용 유도 치료법, 전신 부작용을 낮추기 위한 국소적인 약물전달시스템 등 새로운 관점의 치료제들이 시도되고 있다. 본고에서는 RA의 생물학적 표적들을 분류하고 기존에 개발된 RA 표적 치료제 및 새롭게 개발되는 치료제들에 대해 소개하고자 한다.

키워드

류마티스 관절염, 표적 치료제, DMARDs, Kinase 억제제, 면역관용 유도, 약물전달시스템

서론

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 만성 자가면역질환으로 상당한 통증, 관절 기형 및 기능 장애를 유발한다. 주로 손과 발의 작은 관절에서 시작해서 큰 관절로 진행하는데, 관절 활막의 염증을 시작으로 관절과 뼈를 손상시켜 변형을 유발하고 치료하지 않을 경우, 궁극적으로 관절이 파괴될 수 있다. 또한 관절 외 장기(예: 심장, 폐, 눈, 혈관)에 영향을 미칠 수 있으며 수명을 단축시킬 수 있다.

RA의 치료 목표는 염증을 감소시켜 환자 증상을 조절하며, 질병의 진행 속도를 늦춰 환자들의 삶의 질을 유지하는데 있다. 임상적으로 조기에 RA를 진단하여 DMARDs(질병조절 항류마티스제)로 치료를 시작하는 것이 중요하며, 주로 methotrexate (MTX)가 1차 치료제로 사용된다. MTX 요법 후에도 질병이 진행된 경우, 표적 치료제가 고려되며, 여기에는 생물학적 DMARDs 및 소분자 억제제(표적 합성 DMARDs)가 속한다. 생물학적 DMARDs에는 TNF 억제제(infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), IL-6 수용체 억제제(tocilizumab), T세포 활성 조절제(abatacept), B세포 활성 조절제(rituximab) 등이 있고, 소분자 억제제에는 가장 최근 개발된 JAK 억제제가 있다.

현재까지 많은 치료제들이 개발되었지만 일부 환자에게 효과가 없거나 주요한 부작용들을 유발하는 단점이 있으므로 RA 치료제에 대한 연구는 계속 되고 있다. 아래에서는 지금까지 연구되어온 생물학적 표적들을 분류하고 임상에서 쓰이고 있거나 새롭게 개발되는 RA 표적 치료제 및 새로운 개념의 치료법에 대해 살펴보고자 한다.

단백질 표적

현재까지 다양한 단백질 표적을 겨냥한 많은 치료제들이 연구되어 왔고 몇몇 치료제들은 RA 환자 치료를 위해 사용 중이다. 사이토카인(cytokine) 및 케모카인(chemokine) 표적뿐만 아니라 JAK, IRAK-4, BTK 등과 같은 중요한 단백질들이 염증성 세포 경로에서 역할을 하고 있다.

1. 사이토카인(Cytokine) 표적

사이토카인은 호르몬 유사 당단백질로서 면역세포들이 서로 소통할 수 있도록 하는 수용성 전달물질이다. 사이토카인은 RA 진행과정에서 직접적으로 관련되기 때문에 RA 치료를 위한 잠재적 타겟으로 오랜 기간 연구되어 왔다. 사이토카인은 항원에 대한 반응에 따라 전염증성(pro-inflammatory, 염증 촉진성) 또는 항염증성(anti-inflammatory, 염증 억제성) 사이토카인으로 분류된다. 전염증성 사이토카인에는 TNF (tumor necrosis factor)- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-15, IL-18, IL-23, IFN (interferon)- γ , GM-CSF가 있으며, RA 환자의 활막(synovium), 활막액(synovial fluid), 혈청, 말초 혈액에서 이러한 사이토카인들의 농도가 증가되었다. 많은 표적 치료제들이 사이토카인 억제제로 작용하는데, 전염증성 사이토카인 반응을 차단하여 RA 증상과 통증을 감소시킨다. 반면 IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 같은 몇몇

사이토카인은 RA에서 항염증 효과를 나타내는데, 이러한 항염증성 사이토카인과 이들의 작용제는 RA 치료제로 쓰일 수 있다. 임상시험에서 IL-10 작용제인 dekavil은 RA 환자에서 상당한 효능을 나타냈다.

TNF(tumor necrosis factor) 억제제는 첫 번째로 개발된 생물학적 DMARDs로서 MTX와 같은 고전적 DMARDs에 반응하지 않을 때 일차적으로 고려되는 생물학적 치료제이다. Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab이 있으며 정맥주사 또는 피하주사로 투여되고, 주로 MTX와 병용한다. TNF는 육아종 발생에 중요한 역할을 하므로 TNF 억제제 사용 시 결핵균에 대해 방어를 하지 못해 결핵 발생 위험이 높아질 수 있다. 따라서 사용 전 잠복결핵검사 시행이 권고된다.

그 외에 국내 승인된 항 사이토카인 약물로 IL-6 수용체 억제제인 tocilizumab이 있다. Tocilizumab은 인간 유래 단클론 항체로 IL-6 수용체에 결합하여 염증반응을 억제한다. Tocilizumab은 정맥 주사 또는 피하 주사로 투여하며, 고전적 DMARDs에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 RA 환자에서 단독 또는 병용 요법으로 쓰일 수 있다. 흔한 부작용으로 간수치 상승, 백혈구 및 혈소판 수치 감소, 콜레스테롤 수치 증가가 있으며 장 천공 및 연부조직 감염이 보고되므로 주의가 필요하다.

아래 표 1에 RA 치료제로 개발 및 연구 중인 사이토카인 표적들과 그 역할에 대해 정리하였으며, 전염증성 사이토카인을 억제하는 연구가 많은 비중을 차지하고 있다.

표 1. 사이토카인 표적과 관련 치료제들

분류	표적	단계	성분	표적 사이토카인의 역할
억제제	TNF	국내승인	Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab	TNF- α 는 신호전달 경로를 거쳐 FLS와 활막 세포(synovial cell)의 증식을 유도하며, IL-6, MMP (matrix metalloproteinases)와 같은 염증 매개체들을 분비시켜 염증반응을 촉진함
		국외승인	Certolizumab(국내취하)	
	IL-1R	국외승인	Anakinra	IL-1 β 는 MMP 분비 및 RA FLS로 백혈구 이동을 촉진함
	IL-1	국외승인	Canakinumab, Gevokizumab	
	IL-6R	국내승인	Tocilizumab	IL-6는 MMP와 RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 수용체의 생산을 유도하여 골흡수와 연골 분해를 유발함
	IL-6 항체	국외승인	Sarilumab, Clazakizumab, Olokizumab, Sirukumab	
	IL-15	2상	AMG-714	IL-15는 대식세포에서 MHC (major histocompatibility complex)-II를 증가시켜 CD4+T세포의 증식을 촉진함

	IL-17	3상	Secukinumab	IL-17는 helper T (Th)세포에 의해 생산되며, RANKL 발현을 상승시킴
		2상	Ixekizumab	
	IL-18	1상	rhIL-18BP	IL-18은 IL-12와 같이 상승작용을 하는데, T세포의 IFN- γ 생산을 촉진시켜서 활막 대식세포가 TNF- α 및 IL-1 β 를 생산하도록 자극하여 관절의 염증 및 연골의 파괴를 유발함
	IL-23	2상	STA 5326 mesylate	IL-23은 활액 염증을 유발하여 JAK-SAT, 티로신 인산화효소 등을 활성화시킴
	GM-CSF	3상	Otilimab	GM-CSF는 Th1세포에서 분비되며, 항원을 제시하는 수지상세포를 증가시킴
		2상	Namilumab, Mavrilmumab	
		1상	Gimsilumab	
작용제	IL-10	1상	Dekavil	IL-10은 항염증성 인자로 regulatory T (Treg) 세포에 의해 분비되며, CD4+ T세포 중에서 Th17세포를 억제하고 Treg세포를 촉진시켜 염증 반응을 감소시킴

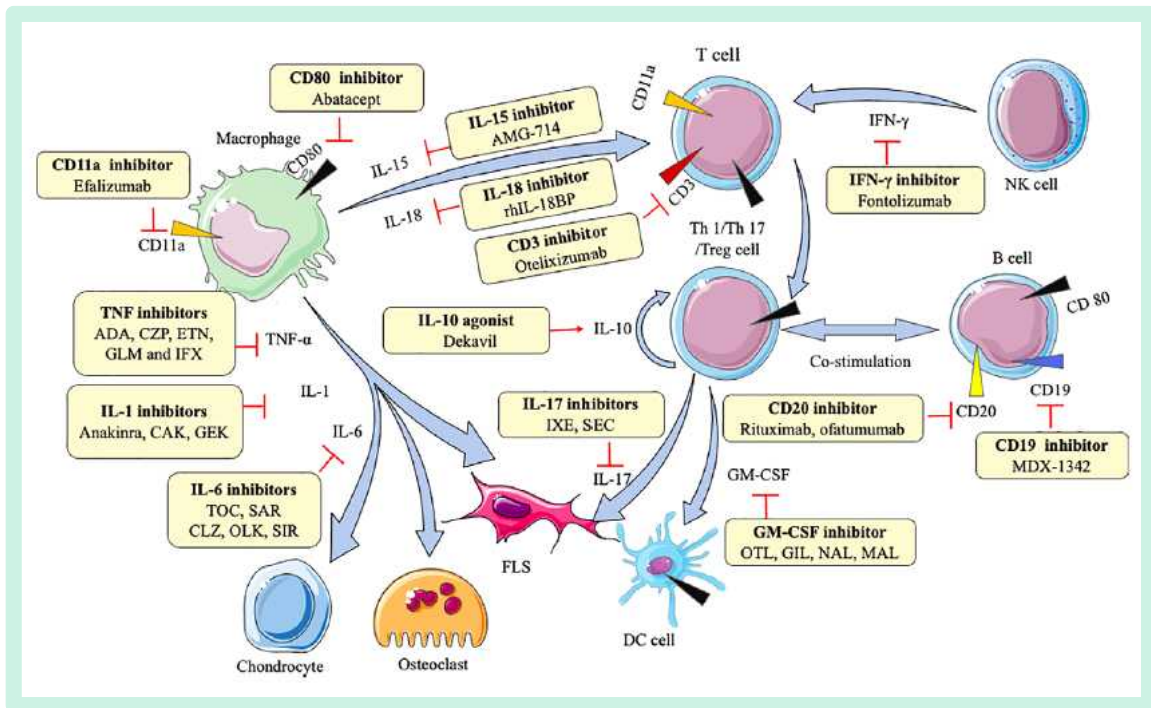


그림 1. RA 치료제에서 사이토카인 약물 표적(자료: Front. Immunol., 09 July 2021)

* 약어: ADA, adalimumab; CZP, certolizumab; ETN, etanercept; GLM, golimumab; IFX, infliximab; CAK, canakinumab; GEK, gevokizumab; TOC, tocilizumab; SAR, sarilumab; CLZ, clazakizumab; OLK, olokizumab; SIR, sirukumab; OTL, otelixizumab; IXE, ixekizumab; SEC, secukinumab; OTL, otilimab; GIL, gimsilumab; NAL, namilumab; MAL, mavrilmumab

2. 케모카인(Chemokine) 표적

케모카인은 사이토카인의 한 종류인데, 면역 세포들의 이동을 유도하는 화학주성 활성(chemotatic activity)을 가진 사이토카인을 말한다. 케모카인은 백혈구를 이동시키고 혈관신생에 영향을 미쳐서 RA 발생에 관련된 것으로 보고되었다. 케모카인은 구조에 따라서 4가지 카테고리(CXC 케모카인, CC 케모카인, XC 케모카인, CX3C 케모카인)로 분류된다.

몇몇 케모카인들과 이들의 수용체들이 RA 환자의 활막액, 혈장 등에서 비정상적으로 발현됨이 관찰되었으며, 이러한 표적들을 억제하는 치료제들이 동물실험 및 임상시험에서 좋은 결과를 얻고 있다. 현재 CXCL10, CCL2, CCR1/2/5, CX3CL1가 임상시험 중이며 RA 환자에서 좋은 성과를 얻을 것으로 기대된다.

3. 그 외 단백질 표적(소분자 억제제 등)

위에 소개된 사이토카인, 케모카인 표적 외에도 많은 단백질들이 RA 발생에서 중요한 역할을 하고 있다. 기존에 개발된 약제에는 세포 활성 조절제로서 T세포 활성화를 억제하는 abatacept, B세포 활성화를 억제하는 rituximab이 있다. Abatacept는 항원제시세포의 CD80 및 CD86과 결합하여 T세포 활성화에 관여하는 이차신호를 억제한다. 정맥주사 또는 피하주사로 투여되고, 흔한 합병증에는 두통, 상부호흡기감염, 인후두염 및 오심이 있다. 동물실험에서 결핵 관련 부작용이 보고되지는 않았지만, 실제 임상에서 TNF 억제제와 동일하게 치료 전 잠복결핵에 대한 검사 및 예방치료를 시행한다. Rituximab은 B세포에만 선택적으로 발현하는 CD20에 반응하여 B세포를 억제하는 단클론 항체이며, TNF 억제제에 반응하지 않는 환자에게 단독 또는 MTX와 병용한다. 정맥주사로 투여되며 주사 관련 반응이 흔하게 나타날 수 있고, 드물게 다초점 뇌백질증후군이 발생할 수 있다.

또한 최근에 개발된 의약품으로 JAK(janus kinase) 억제제가 있는데, 소분자 억제제 또는 표적 합성 DMARDs로 분류된다. 국내에서 허가 받은 JAK 억제제에는 tofacitinib, baricitinib, upadacitinib이 있으며, 경구 복용하고 단독 또는 비생물학적 DMARDs와 병용할 수 있다.

JAK 억제제와 같은 kinase 억제제는 RA를 포함한 많은 질병에서 주목받는 치료 표적이다. Kinase 억제제는 세포 활성화를 유도하는 세포내 신호전달 과정을 방해하며 대부분 경구로 복용할 수 있는 장점이 있다. 표 2에는 단백질 표적과 관련된 치료제들에 대해 정리하였는데, 이 중에서 JAK 억제제 및 최근 개발 중인 kinase 억제 기전을 갖는 몇 가지 약물들에 대해 자세히 알아보려고 한다.

표 2. 그 외 단백질 표적과 관련 치료제들

분류	표적	단계	성분	표적 단백질의 역할
세포 활성화 억제	CD80/86	국내승인	Abatacept	CD80, CD86은 T세포의 공동자극에 관여함
	CD20	국내승인	Rituximab	CD20은 특정한 효과적인 B세포의 감소와 관련 있음
		3상	Ofatumumab	
소분자 억제제	JAK	국내승인	Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib	JAK은 JAK/STAT 신호전달을 이루며, 이 경로가 지속적으로 활성화되면 RA 환자의 활막액 관절에서 MMP 및 연골세포 사멸이 증가됨
		국외승인	Peficitinib(국내취하), Filgotinib	
		3상	VX-509	
		2상	Ruxolitinib, Itacitinib, Tasocitinib, INCB018424	
신약 후보 약물	IRAK-4	2상	PF-06650833, CA-4948	IRAK-4는 TLR 및 IL-1R 신호전달과정을 통해 국소적인 사이토카인(IL-1, IL-6, TNF) 방출 및 병원체 인식을 매개하는 필수적인 단백질 인산화효소임. 또한 RA와 같은 Th17 매개 자가면역질환에서 Th17 분화과정과 관련됨
		1상	BAY1834845, BAY1830839	
	BTK	2상	CC-292, M2951	BTK 활성화는 B세포의 생존, 증식, 분화를 유발함
		1상	ICP-022, HM71224, GS-4059	
	CD3	1상	Otelixizumab	CD3는 성숙한 T세포 및 흉선세포에서 발현되어 T세포 신호전달을 활성화하고 TCR (T cell receptor)-CD3 복합체를 형성하여 TCR 발현을 조절함
	CD11a	2상	Efalizumab	CD11a는 활막 조직으로 T세포의 이동을 촉진함
	CD19	1상	MDX-1342	CD19는 Lyn 및 Src-계 단백질 티로신 인산화효소의 활성을 증폭시킴으로서 B세포 항원 수용체에 의해 생성된 신호를 향상시켜 B세포의 발달, 활성화 및 분화를 조절함
	MMP-9	2상	Andecaliximab	MMP는 세포외기질의 모든 구성요소를 분해하여 연골과 뼈를 파괴함
	p38 MAPK	2상	RO4402257, PH-797804, VX-702, BMS-582949, SCIO-469, SB-681323	p38 MAPK는 활막에서 주로 발견되고, MAPKK에 의해 활성화 되어 전염증성 사이토카인(TNF, IL6, IL-1)에 영향을 미치며, 특히 MAPKAP2를 인산화 함
		1상	ARRY-371797	
TLR4	2상	NI-0101	TLR4는 IL-6 및 IL-17 같은 전염증성 사이토카인과 케모카인의 생산을 촉진, 연골의 염증 및 분해를 촉진함	

1) JAK (Janus kinase) inhibitor

JAK 억제제는 DMARDs에서 가장 최근에 개발된 RA 치료제이다. JAK 억제제는 ATP의 adenosine을 흉내내어 JAK tyrosine kinase domain에서 ATP와 경쟁적으로 결합한다. 따라서 JAK 인산화와 활성을 억제하고 결과적으로 STAT 인산화 및 활성을 억제하여 사이토카인 생성 및 면역반응이 감소한다.(그림 2)

JAK family에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 아형(subunit)이 있는데, JAK 억제제마다 타겟 아형에서 차이가 있다. 제일 처음 개발된 tofacitinib은 JAK1/JAK3에 선택성을 보이며, baricitinib은 JAK1/JAK2에 선택성을 나타내고 upadacitinib은 JAK1에만 작용한다. JAK 억제의 선택성이 높을수록 약 효능의 손실 없이 용량 관련 독성과 부작용을 줄일 수 있다.

MTX에 반응을 보이지 않는 RA 환자 대상으로 MTX와 baricitinib 또는 upadacitinib을 병용하였을 때, adalimumab+MTX보다 더 높은 치료 반응률(ACR20)을 나타냈다. 반면 herpes zoster virus 감염 위험성을 평가하였을 때, MTX+baricitinib 조합이 감염 위험성이 가장 높았으며, JAK1 선택적 억제제인 filgotinib+MTX는 2번째로 안전했다. 치명적 부작용 또는 위험성 측면에서 adalimumab+MTX 병용이 가장 안전했으며, baricitinib+MTX는 위험성이 가장 높았다. 또한 시판 후 조사에서 tofacitinib을 비롯한 JAK 억제제의 혈전 위험성이 제시되었으므로 심장질환, 뇌졸중, 혈전 환자에게 사용 시 주의가 필요하다.

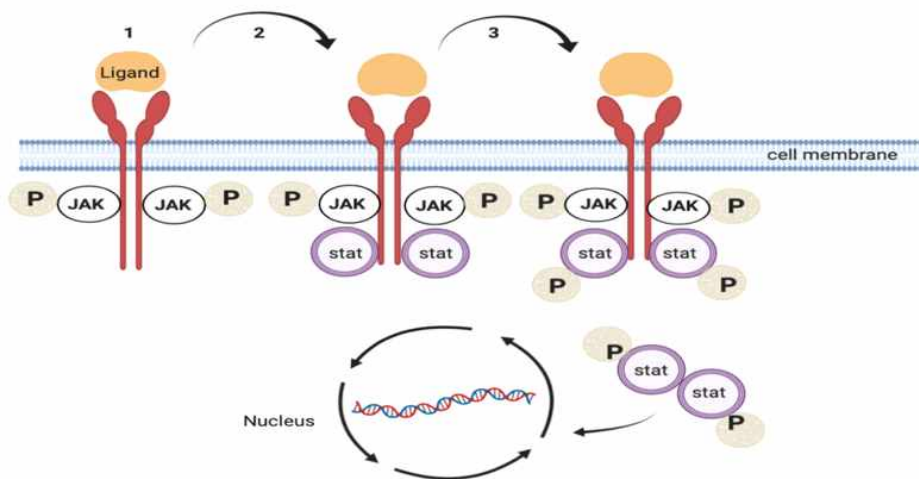


그림 2. JAK/STAT 신호전달 경로(자료: J Inflamm Res. 2020)

2) IRAK (Interleukin-1 receptor-associated kinase)-4 inhibitor

IRAK-4 억제제는 RA에서 관절의 파괴와 염증 경로와 관련된 면역 신호전달 과정을 억제하기 위해 설

계된 신약 후보 물질이다. IRAK-4 억제제는 다른 표적 치료제와 달리 선천적 면역 체계가 표적이므로 흥미로운 치료 옵션이다. IRAK-4는 serine-threonine kinase 단백질이며, TLR (toll-like receptors)과 IL-1 수용체에 의해 시작되는 신호전달과정의 핵심 전달물질이다. 고전적인 신호전달 경로는 IRAK 복합체를 거쳐서 NF- κ B (nuclear factor-kappa of B cell)와 MAPK (mitogen-activated protein kinase)의 활성화를 초래한다. IRAK-4 억제제가 적용되면 IRAK 복합체 형성이 방해되어 IL-1 신호전달 및 사이토카인 생성이 감소된다.(그림 3)

유전적으로 IRAK-4가 결핍된 성인에서 심각한 감염 위험이 크게 증가하지 않으므로 IRAK-4 억제제가 다른 DMARD에 비해 감염성 합병증의 비율이 더 낮음이 입증된다면 유용한 치료제가 될 것이다. 또한 IRAK-4 억제제는 경구로 생체 이용 가능한 소분자라는 장점이 있다. 현재 4가지 IRAK-4 억제제 (PF-06650833, CA-4948, BAY1834845, BAY1830839)가 임상 시험 중이며, RA를 포함한 기타 자가 면역 질환 및 혈액암 치료제로서 연구 중이다. IRAK-4 억제제가 RA 치료제로서 명확한 역할을 취하기 위해 향후 IRAK-4 억제제의 효능을 예측할 수 있는 바이오마커를 정하는 것이 필요하다.

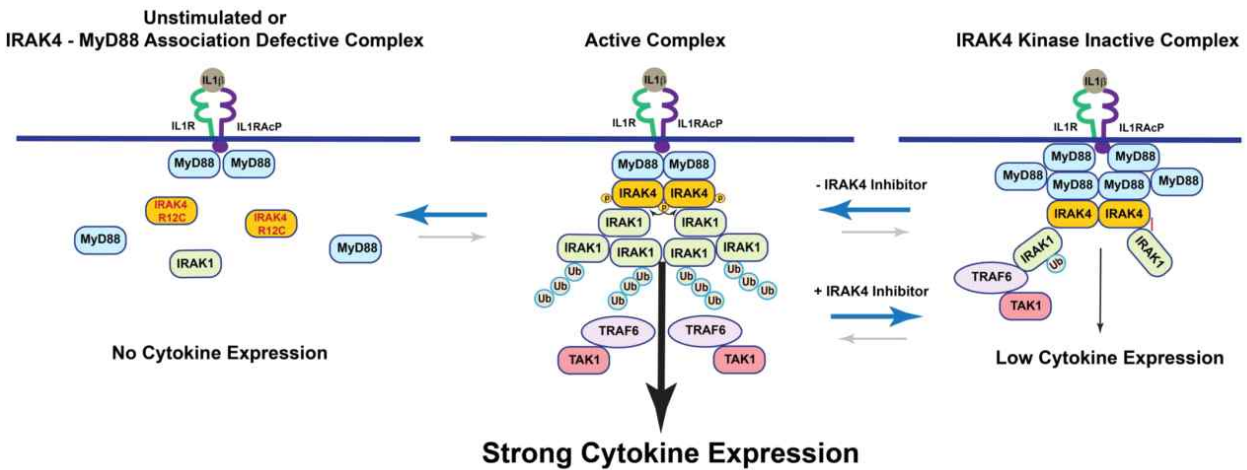


그림 3. IL-1 신호전달에서 IRAK-4 역할(자료: J. Biol. Chem. 2018)

3) BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) inhibitor

BTK는 주로 B세포, 호중구, 비만세포, 단핵구 및 대식세포에서 발현된다. BTK는 B세포 조절에서 중요한 역할을 하며, RA를 포함한 염증성 질환에서 중요한 B세포 표적이다. BTK 역할은 3가지로 나뉘는데, 첫 번째는 BCR(B cell receptor) 신호전달 과정에서 B세포 활성화이며, 두 번째는 단핵구와 대식세포 면역 복합체 활성화를 위한 Fc- γ 수용체 신호전달 경로에 관여하여 염증성 사이토카인(IL-1 β , IL-6, TNF- α)을 분비한다. 세 번째는 골세포 증식에 의한 골형성 경로이다.

BTK가 B세포를 증식하는 기전은 다음과 같다. 항원이 BCR에 결합하면 BTK가 활성화되고, PLC- γ (phospholipase- γ)가 NF- κ B 및 MAPK 경로를 활성화시켜 B세포의 활성화 및 증식, CD40, CD69 및 CD86의 발현을 유도한다. 따라서 BTK를 억제하면 B세포 증식 및 염증성 사이토카인 형성이 감소된다. RA 환자들의 말초 B세포에서 인산화된 BTK 농도가 일반인 대비 높았으며, 인산화된 BTK의 농도는 류마티스 인자 역가와 관련성이 있다.

현재 개발 중인 BTK 억제제는 경구로 복용 가능하며 가역적 억제제와 비가역적 억제제가 연구 중이다. 임상시험에서 BTK 억제제의 안전성은 확인되었으나, 효능은 기대했던 만큼 강력하지 않았다. 추가적인 임상 시험을 통해 특정 RA 환자군에서 유용할지 아니면 다른 치료법과 병용할 때 효과적일지 등에 대해 연구가 필요하다. 현재 B세포와 관련된 치료제는 rituximab이 유일하며, RA를 조절하는데 일정 부분 기여하고 있다. 따라서 BTK 억제제가 추가적으로 개발 될 경우 RA 치료제에서 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

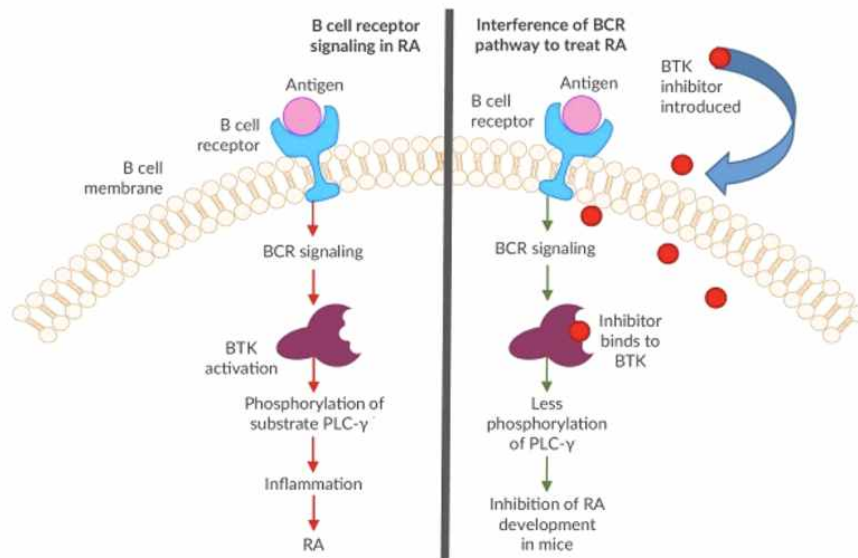


그림 4. RA에서 BTK 억제 기전(자료: Immunotargets Ther. 2021)

새로운 치료법

1. 면역관용유도(Tolerization)-수지상세포 백신

자기 항원에 의해 반응하는 RA와 같은 자가면역질환에서 면역관용유도를 이용하여 치료하는 방법이 연구 중에 있다. 과거에는 경구로 복용하여 면역 관용을 유도하는 내성유도법이 관심을 받았다면 최근에는

생체 외에서 수지상 세포(dendritic cell)를 조작하는 방법에 대해 초점을 두고 연구 중이다.

Rheumavax는 처음으로 RA 환자를 대상으로 연구된 면역 관용 수지상 세포를 이용한 임상시험용 백신이다. RA환자의 70%는 혈청에서 ACPA(시트룰린화된 항원에 특이적인 자가 항체)가 발견되며, HLA (조직적합항원)에서 유전적 연관성을 나타낸다. 따라서 ACPA를 갖는 특정 RA 환자군을 대상으로 임상시험이 진행되었다. 수지상 세포는 항원 제시 세포로서, 말초 조직에서 림프절로 이동하여 T세포에게 항원을 제시하여 면역반응을 유도하는데, NF- κ B는 수지상세포가 항원을 제시하는 과정에 관여한다. Rheumavax는 환자군에서 채취한 수지상세포를 실험실 환경에서 비가역적으로 NF- κ B를 억제하여 자기 항원에 반응하지 못하도록 한 후, 환자의 몸에 주입하도록 설계되었다. 18명 환자를 대상으로 진행되었으며, 각 9명에게 저용량(1×10^6 수지상세포)과 고용량(6×10^6 수지상세포) Rheumavax를 1회만 투여하였다. 그 결과, 대조군 대비 면역반응을 유발하는 T effector 세포 감소, 면역억제 효과를 갖는 T regulatory 세포 증가, 전염증성 사이토카인(IL-15, IL-29 등)은 감소하였다. 안전성 측면에서 주요한 부작용은 관찰되지 않았으며, 외부 독소(tetanus toxoid) 관련 T세포의 반응이 대조군과 차이가 없었으므로 특정 항원에 대한 면역조절 가능성을 보여줬다. 아직은 소규모 환자 대상으로 연구한 결과이기 때문에 추가적인 안전성과 효과를 확인하기 위한 대규모 환자 대상 임상시험이 필요하다.

2. Mesenchymal stem cell(중간엽 줄기세포) 약물 전달

현재 개발된 RA 치료제들은 오심, 구토, 두통과 같은 전신 부작용들을 갖고 있다. 국소적으로 작용할 수 있는 약물 전달 시스템이 있다면 용량 의존적인 부작용을 최소화하면서 염증 관절에 대한 효과를 최대화 할 수 있다. 여기에 염증 관절에 약물을 전달하는 도구로서 MSC (mesenchymal stem cell)를 활용할 수 있다. MSC는 골수, 지방조직 및 탯줄 조직과 같이 다양한 조직에서 얻을 수 있는데, 세포 자체에 항염증 성질이 있어서 염증성 질환에 효과가 있다. MSC는 주사 후 염증 부위로 이동하는 것이 관찰되는데, 이런 독특한 특성 때문에 약물 전달에 이용될 수 있다. MTX와 같은 항염증 약물을 천천히 방출되는 나노입자 제형에 적용하고 이 나노입자를 MSC 표면에 접합할 수 있다. 또한 MSC는 성장인자와 사이토카인을 분비하여 염증억제를 촉진하는 등 시너지 효과를 나타낼 수 있다. MSC는 아직 동물 실험에서 연구되고 있는 단계이지만 면역을 조절할 수 있는 효과 때문에 RA를 비롯한 자가면역질환에서 가능성이 기대되고 있다.

결론

최근 RA에 대한 병태생리학적 연구의 발전은 새로운 치료제의 개발을 가능하게 했다. JAK 경로를 억제하는 치료제는 이미 임상에서 사용 중이며, 추가적 JAK 억제제들도 개발 중이다. 또한 IRAK-4 억제제와 BTK 억제제 등 염증관련 신호전달 경로를 억제하는 치료제들이 개발 중에 있어 RA 환자들에게 다양한 치료 옵션이 될 수 있을 것이다. 그 외에도 수지상세포를 이용한 면역관용 유도법과 중간엽 줄기세포를 이용한 약물 전달 기술과 같은 새로운 접근의 치료법들이 연구 중인데, 아직은 초기 단계로서 가능성을 제시하고 있다. 향후 RA 치료는 투여 방법의 개선 또는 다양한 표적 치료법 등을 통해 더욱 발전될 것으로 기대된다.

약사 Point

- 가장 최근에 개발된 JAK 억제제는 기존 치료제 대비 효과가 우수하고 경구복용의 장점이 있으나, 감염 위험성 등 부작용 우려 때문에 2차적 치료제로 사용된다. JAK 선택성이 높을수록 부작용이 감소한다는 연구결과가 있으며 추가적인 JAK 억제제들이 개발 중이다.
- JAK 억제제 외에도 경구 복용 가능한 kinase 억제제로 IRAK-4 억제제, BTK 억제제 등이 개발 중이다.
- 그 외에도 면역관용 유도를 이용한 치료법, 중간엽 줄기세포를 이용한 약물전달 시스템같이 새로운 관점의 치료제들이 연구 중이다.

참고문헌

1. Front. Immunol., 09 July 2021 (doi: 10.3389/fimmu.2021.686155)
2. J Rheum Dis 2021; 28(2): 60-67.
3. Semin Immunopathol (2017) 39:487 - 500

4. J Ann Rheumatic Dis (2018) 77(Suppl 2):603 - 4.
5. J Korean Med Assoc 2020 July;63(7):422-430
6. Expert Opin Investig Drugs. 2020 May;29(5):475-482.
7. J. Biol. Chem. (2018) 293(39):15208 - 15220.
8. Immunotargets Ther. 2021;10:333 - 342.
9. J Inflamm Res. 2020 Sep 14;13:519-531.
10. Sci Transl Med. 2015 Jun 3;7(290):290ra87.
11. Biomater. Sci., 2019;7:2348-2357

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
