

Tyrosine Kinase inhibitors

저자 최 선
가톨릭중앙의료원 연구윤리사무국 피험자보호팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

Tyrosine kinase inhibitor(TKI)는 인류가 정복해야 할 질병 중 부동의 1위를 차지하고 있는 암에 대한 선택적 치료 능력을 갖추어 표적치료제 혹은 2세대 항암치료제로도 알려져 있다. 실제로 2000년대 초반 최초의 TKI인 imatinib이 개발된 후로 암환자의 치료는 괄목할 만한 발전을 보였다. 이에 Tyrosine kinase inhibitor를 중심으로 이 약물치료제들이 속해있는 protein kinase inhibitor 약물군의 주요 특징과 최근 개발 동향 등을 최근 발표된 저널 자료를 중심으로 살펴보고자 한다.

키워드

protein kinase, tyrosine kinase, tyrosine kinase inhibitor

1. 개요

Tyrosine kinase inhibitor가 표적으로 하는 Kinase는 세포 활성의 신호 전달 체계나 조절에 있어서 핵심적인 역할을 수행하는 체내 효소 중 하나이다. 이들 중 protein kinase는 세포의 대사, 손상 반응, 적응, 성장 및 분화에 관여하는 세포 신호 전달 체계에서 중요한 역할을 수행하는 세포내 또는 세포 표면에 존재하는 단백질을 일컫는다. 이들은 그 생리학적 중요성으로 인해 다양한 형태의 질병 치료에 대한 표적 치료제 개발 대상의 하나로 자리매김해오고 있으며, 그 주요 작용은 단백질에 인산기를 추가하는 인산화 작용을 통해서 특정한 단백질 또는 효소를 활성화시킴으로써 이뤄진다. 사람은 500개 이상의 protein kinase를 가지고 있으며 이들을 구성하는 아미노산의 특이성에 따라 (1) tyrosine, (2) serine-threonine 또는 (3) 비특이적(두 종류 모두)으로 분류한다. 이러한 protein kinase는 앞서 언급한 바와 같이 세포 성장, 증식 및 분화에 특이적으로 관여하기 때문에, 이들의 돌연변이는 세포내에서 조절되지 않는 비정상적인 성장이나 증식을 가져올 수도 있다. 이러한 비정상적인 성장은 암세포에서 나타나는 주요 특성이기도 하며 실제로 이러한 원리가 kinase inhibitor가 표적 치료제로서 효과적으로 자리매김하게 된 주요 이유이기도 하다. 따라서, 이러한 돌연변이성 protein kinase는 표적항암치료제 개발의 주목표가 되었으며 실제로 2001년 미국 FDA에서 필라델피아 양성 만성골수성 백혈병 치료제로 imatinib(Gleevec(R))이 승인을 받음으로써 표적항암치료제의 새로운 시대가 열리게 되었다. 대부분의 kinase inhibitor는 항종양제로 개발되었지만 일부는 황반변성 (pegaptanib), 류마티스성 관절염 (tofacitinib) 및 특발성 폐 섬유증 (nintedanib)과 같은 양성 질환에도 사용되기도 한다.

2. Protein Kinase 저해제 개발 동향

1) Kinase inhibitor의 개발 동향

Kinase inhibition에 대한 개념은 1950년~1960년대에 이미 시작되었으며, 실제로 약물 개발 전략으로 이어진 것은 1980년대 후반 대표적인 tyrosine kinase에 속하는 표피성장인자 수용체(epidermal growth

factor receptor, EGFR)에 대한 연구가 시작되면서 부터이다. 이후 kinase inhibitor들의 약리학적 특성에 대한 수많은 연구 결과가 발표되었으며, 이 계열 약물개발이 계속되어 최근 2018년 Bhullar et al 등의 발표 자료에 따르면 미국 FDA에서 승인받은 kinase inhibitor들은 총 35개 이다. 대부분의 kinase inhibitor들은 항암치료제로 사용되고 있으며 실제로 미국 FDA 허가를 받은 35개 약물 중 31개가 항암치료제이다(표1).

아래 그림이나 표에서도 나타나있듯이 kinase inhibitor 중 초기부터 개발되어 사용 약물 중 가장 많은 비율을 차지하고 있는 것이 tyrosine kinase inhibitor(TKI)이다.

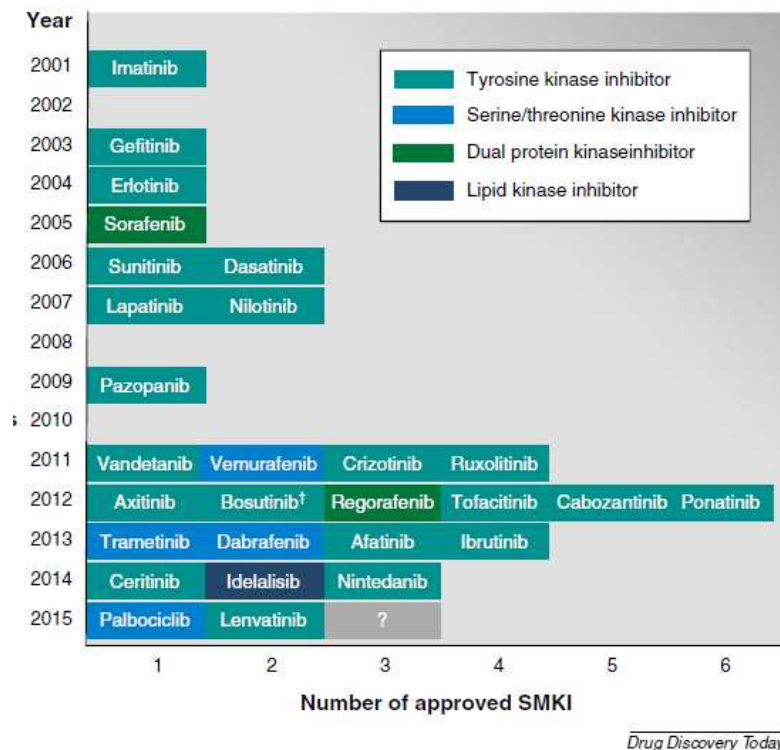


그림1. 2001년부터 2015년 6월까지 승인된 SMKI(small molecule kinase inhibitor) 약물들(Ref2.에서 발췌 번역)

표1. FDA 승인된 kinase inhibitor들과 표적 kinase(Ref1.)

Drug target	Protein substrate	Drug
ALK	Tyrosine	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib
BCR-Abl	Tyrosine	Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib
B-Raf	Serine/threonine	Vemurafenib, Dabrafenib
BTK	Tyrosine	Ibrutinib
CDK family	Serine/threonine	Palbociclib, Sorafenib, Ribociclib
c-Met	Tyrosine	Crizotinib, Cabozantinib
EGFR family	Tyrosine	Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, Osimertinib
JAK family	Tyrosine	Ruxolitinib, Tofacitinib
MEK1/2	Dual specificity	Trametinib
PDGFR α/β	Tyrosine	Axitinib, Gefitinib, Imatinib, Lenvatinib, Nintedanib, Pazopanib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib
RET	Tyrosine	Vandetanib
Src family	Tyrosine	Bosutinib, Dasatinib, Ponatinib, Vandetanib
VEGFR family	Tyrosine	Axitinib, Lenvatinib, Nintedanib, Regorafenib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib

2) Protein Kinase의 분류 및 암발생에 관여하는 주요 kinase

암세포의 발생, 분화, 생존에는 수백종류의 다양한 kinase가 관여하기 때문에 이들을 기능적으로 정확히 분류하는 것은 어려운 일이지만, 암에서의 주요 작용에 따라 각 kinase inhibitor 군은 몇가지 특징을 가진다. 이들의 표적이 되는 kinase 들 중 암의 발생이나 암세포의 성장에 관여하는 주요 kinase들의 분포는 그림1과 같다.

이들 중 Tyrosine kinase 그룹만 좀더 살펴보면, CTK에 속하는 kinase에서의 돌연변이는 다양한 종양 발생의 조건으로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 특히 PI3K계열의 돌연변이의 경우는 대장암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 간암등과 같이 인간에서 발생하는 주요 암의 30~50%에 관련되는 것으로 밝혀지고 있다.

또한 종양발생과 별개로 kinase들은 종양 세포 성장과 증식에도 필수적인 역할을 수행하는 것으로 알려지고 있는데 대표적인 것이 RTK 계열의 EGFR이다. EGFR의 발암성 돌연변이는 약 45%가 tyrosine부위에서 발생하며, 이러한 돌연변이는 암세포의 과잉 증식을 억제하는 부위의 기능을 저하시킴으로써 암세포의 과잉증식이라는 결과를 가져오는 것으로 알려져 있다.

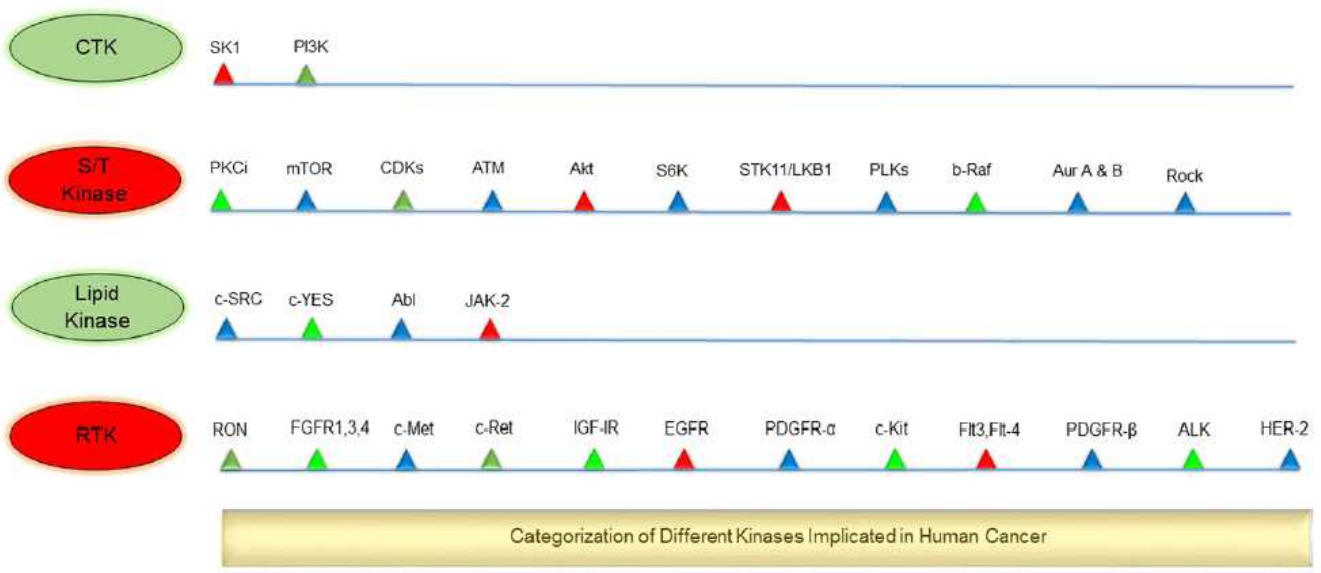


그림2 암 발생에 관여하는 kinase 군별 분포.(Ref1)

CTK: cytoplasmic tyrosine kinase, S/T Kinase: serine/threonine kinase, LK: lipid kinase, RTK: receptor tyrosine kinase.

SK1: Sphingosine kinase 1, PI3K: phosphoinositide 3-kinase, PKCi: Protein kinase Ci, mTOR: mammalian target of rapamycin, CDKs: cyclin-dependent kinases, ATM: Ataxia telangiectasia mutated, Akt: protein kinase B, S6K: ribosomal protein S6 kinase, STK11/LKB1: Serine/threonine kinase 11 or liver kinase B1, PLKs: Polo-like kinases, b-Raf: B-Raf proto-oncogene, Aur A & B: Aurora Kinase A & B, c-SRC: Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, c-YES: c-Yes proto-oncogene (pp62c-Yes), Abl: Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, JAK-2: Janus kinase 2, RON: Recepteur d'Origine Nantais, FGFRs: Fibroblast growth factor receptors, c-Met: c-MET proto-oncogene, c-Ret: c-RET proto-oncogene, IGF-IR: Insulin-like growth factor 1 receptor, EGFR: Epidermal growth factor receptor, PDGFR- α : Platelet-derived growth factor receptor α , c-Kit: proto-oncogene c-Kit or Mast/stem cell growth factor receptor, Flt3, Flt-4: Fms-like tyrosine kinase 3, 4, PDGFR- β : Platelet-derived growth factor receptor β , ALK: Anaplastic lymphoma kinase, HER-2: human epidermal growth factor receptor-2

3) Protein Kinase의 분류 및 암발생에 관여하는 주요 kinase

Kinase inhibitor를 나누는 방법은 몇가지가 있는데, tyrosine kinase라는 명칭은 일반적으로 Kinase inhibitor들은 표적으로 하는 kinase에 따라 아래 그림2와 같이 크게 구분할 수 있으며, 각 계열에 속하는 주요 약물들은 그림 3과 같다. 이중 Tyrosine kinase inhibitor는 표적 kinase가 receptor tyrosine kinase (RTK) 인지 혹은 cytosolic tyrosine kinase (CTK) 인지에 따라 다시 세분하기도 한다.

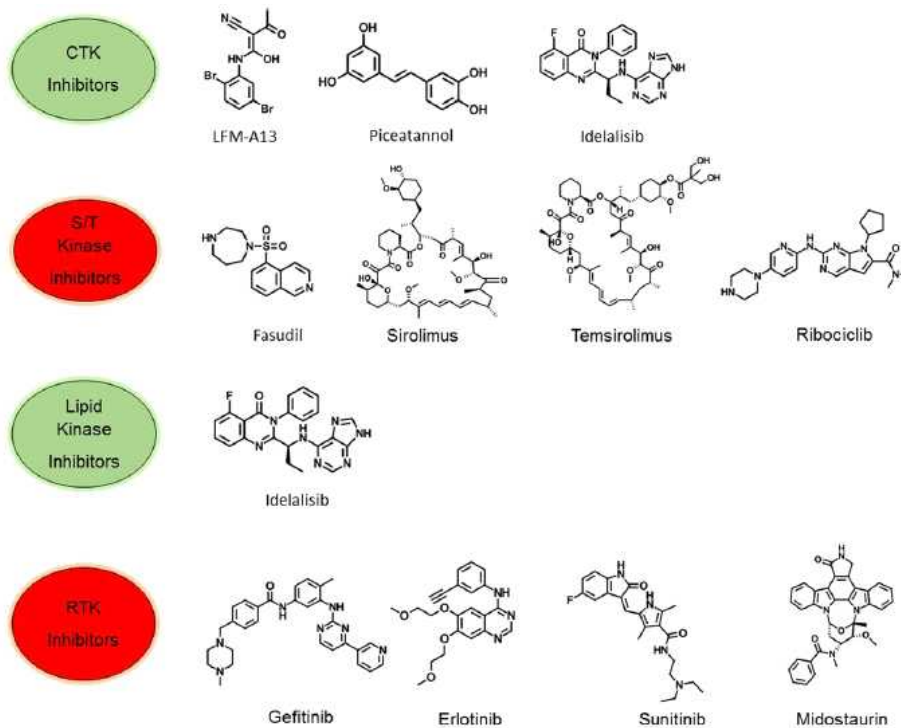
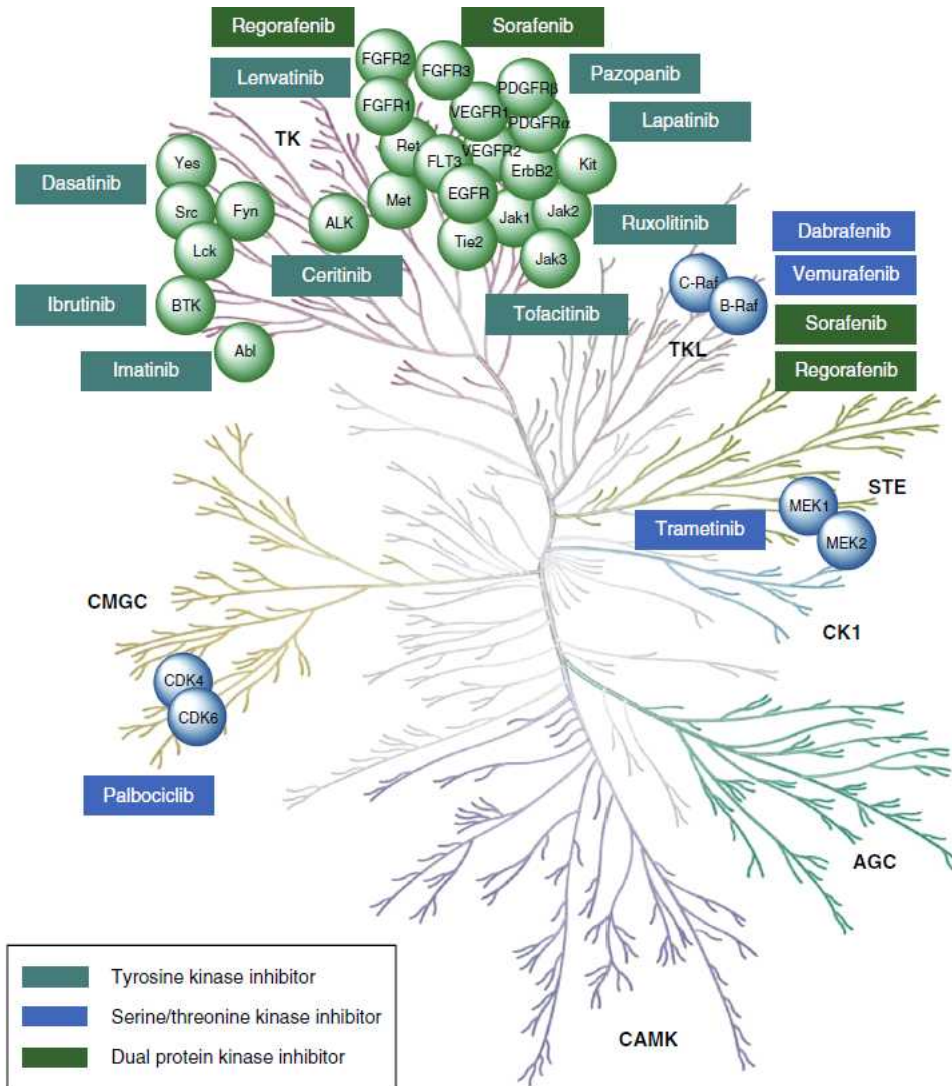


그림3. 다양한 암 치료제로 사용되는 대표적인 kinase inhibitor들(Ref1. 발췌 편역)

CTK: cytosolic tyrosine kinase; S/T :serine/threonine; RTK: receptor tyrosine kinase

이들 약제들은 주로 길항하는 kinase종류에 따라 적응증에 다소 차이가 있다. HER1/EGFR을 표적으로 하는 erlotinib과 gefitinib의 경우에는 EGFR발현이 높게 나타나는 고형암인 폐암이나 유방암 치료에 주로 사용되며 erlotinib의 경우는 췌장암 치료에 사용되기도 한다. HER1/EGFR과 HER2를 동시에 표적으로 하는 afatinib, lapatinib의 경우에는 유방암 치료에 주로 사용되고 sunitinib과 sorafenib은 multiple receptor tyrosine kinase를 표적으로 하여 platelet-derived growth factor(PDGF)와 VEGF 수용체를 억제함으로써 암세포 분화 및 혈관 형성을 억제하는 효과를 보인다. Sunitinib은 위장관 기질 종양 치료제로도 사용되며 sorafenib의 경우는 간암 치료에 주로 사용되며 이외에 췌장암이나 신장암에도 사용된다.

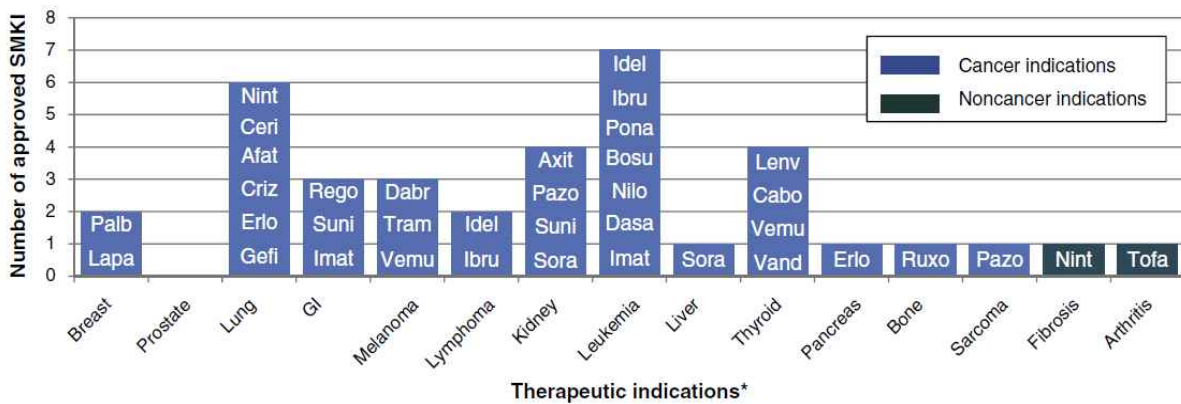


Drug Discovery Today

그림 4. 시판 승인된 주요 Kinase inhibitor(Ref2)

그림에서 초록색 동그라미로 표시되어 있는 것이 Tyrosine kinase이며 이를 저해하여 약효를 나타내는 tyrosine kinase inhibitor 약제들이 함께 표시되어 있다.

TK, tyrosine kinase; TKL, tyrosine kinase-like; STE, homologs of yeast Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20 kinases; CK1, Casein kinase 1; AGC, containing PKA, PKG, PKC families; CaMK, calcium/ calmodulin-dependent protein kinase; CMKC, containing CDK, MAPK, GSK3, CLK families.



Drug Discovery Today

그림5. 주요 Kinase inhibitor의 적응증(Ref2)

3. Tyrosine kinase inhibitor의 주요 부작용

기존의 고식적인 항암치료제에 비하여 대부분의 Tyrosine kinase inhibitor들은 경미한 부작용을 보이는 것으로 알려져 있다. 하지만 일부 sunitinib과 같은 일부 TKI 약물들은 간부전을 포함한 중대한 간기능 장애를 가져오는 것으로 보고되고 있으며, dasatinib의 경우 드문 심혈관계 부작용의 하나인 폐동맥고혈압을 유발의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 또 일부 TKI약제들은 우울증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 다음은 일반적으로 보고되고 있는 TKI의 주요 부작용이다.

1) 혈액학적 부작용

- 백혈구 감소로 인한 감염위험 증가
- 혈소판 감소로 인한 위장관 출혈 위험 증가, 흑변

2) 소화기계 장애

- 오심, 구토. 약물을 식사와 함께 복용하거나 충분한 양의 물과 함께 복용시 줄일 수있다.
- 설사

3) 피부과적 부작용

- 모낭염 및 탈모
- 피부건조증, 색소 침착 및 광과민증
- 비특이적 발진

4) 기타

- 흉부 작열감
- 두통
- 근육 경련
- 수분저류 및 부종. 특히 안구 주변 부종

4. Tyrosine Kinase inhibitor의 제한점 및 향후 방향

임상 의학분야의 기술적 발전에도 불구하고 TKI를 포함한 kinase inhibitor의 병태생리학이나 이들의 치료적 사용도 지속적으로 해결해야 할 과제들이 있다.

다른 항암치료제와 마찬가지로 kinase inhibitor의 투여는 표적의 대상이 되는 kinase mutation을 통해 암세포가 내성을 획득하게 된다는 점이다. 이러한 내성은 두가지 정도로 분류하는데 첫 번째는 초기 투여 후 치료반응을 이끌어 내는데 실패하고 해당 약제에 대한 내성이 생기는 경우(de novo resistance)이다. 여기에는 표적 kinase의 복합적인 기전, 저해제의 물리적 구조, 치료에 반응하는 종양이 가지는 유전학적 특징 등 다양한 요인이 작용하게 된다. 두 번째는 획득된 내성으로 초기 치료에는 반응하였던 암세포가 질병의 진행에 따라 해당 약제를 지속적으로 투여함에도 불구하고 치료에 대해 내성을 보이게 되는 경우(acquired resistance)이다. TKI에 대한 내성은 흥미롭게도 주로 두 번째 내성 범주에 해당하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 치료에 대한 내성은 저해제가 결합해야 하는 부위에 변화를 통해 저해제가 표적 kinase에 결합하지 못하도록 하는 기전을 통해 발생한다. 이러한 구조적 변이에 따른 내성 발생을 방지하기 위해 신약개발 단계에서 약물 구조 설계에 다양한 시도가 이뤄지고 있다.

또한 TKI 약제들의 향후 개발에 고려해야 할 핵심 사항 중의 하나는 kinase inhibitor와 관련된 예상하지 못한 이상 반응의 발생이다. 이를 방지하기 위해 부작용 발생 가능성이 있는 특정한 대사산물을 가져올 수 있는 구조라든가 임상 적용시 유의하여야 하는 표적 kinase 등에 대한 데이터 베이스화 작업 등이 이뤄지고 있다.

이를 통해 향후에는 보다 더 나은 선택성을 가진 TKI 약물이 개발될 것으로 기대해본다.



약사 Point

1. Tyrosine kinase inhibitor는 대표적인 표적 항암치료이다.
2. Tyrosine kinase inhibitor는 기존의 항암치료제에서 나타나는 치명적인 부작용은 드물지만, 상대적으로 고가의 약제이며 약제 내성 발현등의 한계점을 가지고 있다.
3. 새롭게 임상에 사용되거나 개발중인 항암제에 대한 정보 습득을 통해 표적치료제를 사용하여 항암치료를 받은 환자들에게도 적절한 복약지도가 가능해야 한다.

**■ 참고문헌 ■**

- 1) Bhullar et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Molecular Cancer* (2018) 17:48
- 2) Peng Wu, Thomas E. N, and Mads H.C(2016) Feature Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. *Drug Discovery Today*. 21(1), 5-10