

RESEARCH UPDATE

활동성 크론병에서 구강 SMAD7 안티센스 약제의 효과 및 안전성

서검석

원광대학교 의과대학 내과학교실, 소화기질환연구소

Efficacy and Safety of an Oral SMAD7 Antisense Drug for Active Crohn's Disease

Geom Seog Seo

Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Article: Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease (N Engl J Med 2015;372:1104-1113)

요약: 활동성 크론병을 치료하기 위한 면역억제제 및 항 tumor necrosis factor- α 제제(anti-TNF- α agent)의 사용으로 인해 점막 치유율이 증가하고 있지만, 아직도 1/3의 환자에서는 치료에 반응이 없고, 시간이 경과함에 따라 효과가 감소되며, 질병의 자연 경과를 변화시키지 못하고, 기회 감염 및 암 발생이 증가한다는 문제점을 가지고 있어 추가적인 새로운 약제 개발에 대한 요구가 있어 왔다. 전에 GED0301로 명명되었던 SMAD7 안티센스 올리고핵산(antisense oligonucleotide)인 Mongersen을 사용한 이번 연구¹는, 166명의 활동성 크론병 환자를 대상으로 2주간 Mongersen의 치료 효과를 알아보고자 하였고, 2상 이중맹검 위약 대조군 연구로 진행되었다. 적어도 등록 1주 또는 그 이상 Crohn's disease activity index (CDAI)가 중등도 및 중증도를 가지는 18-75세 남녀 크론병 환자를 대상으로 하였고, 환자들은 등록 1년 전에 염증을 확인하기 위한 대장내시경 및 영상의학 검사를 시행 받았다. Mongersen은 말단 회장 및 우측대장에서 효과를 나타내기 때문에 위, 근위부 소장, 횡행결장 또는 좌측 대장에 병변이 있는 환자들, 임신 중이거나 수유중인 경우, 수술로 인한 단장증후군(short-bowel syndrome), 심각한 정도의 심전도 및 혈액학적 검사 이상을 가진 환자의 경우 연구에서 제외되었다. 연구에 등록이 된 환자들은 2주 동안 프레드니솔

론(하루 40 mg 이하), 부테소나이드(하루 9 mg 이하), 메살라민 및 azathioprine 등과 같은 면역조절제도 연구 기간 동안 복용이 허용되었지만, 항 TNF- α 제제는 연구시작 전 90일 이내, 항생제는 3주 이내에 사용하지 않은 경우를 대상으로 하였다. 일차 결과 변수(primary end point)는 2주 후 임상관해, CDAI의 150점 이하 유지, 안전성 유지로 하였고, 이차 결과 변수는 28일 후 CDAI가 등록 시보다 100점 이상 감소하는 경우로 정의하였다. 환자는 위약군, Mongersen 10 mg, 40 mg, 160 mg (42명:41명:40명:43명)의 4군으로 배정되었고, 2주 사용 후 임상관해는 각각 10%:12%:55%:65%였으며, 28일 후 임상 반응은 각각 17%:37%:58%:72%를 나타내었다. 약제 관련 부작용은 각 군에서 관찰되지 않았으며, 6명의 환자에서 발생한 9건의 심각한 부작용은 크론병 관련 합병증이나 증상과 관련된 내용이었다. 결론으로 이 연구는 중등도 및 중증 크론병 환자에서 Mongersen이 위약군에 비하여 더 높은 임상관해를 가져오고, 부작용을 증가시키지 않는다는 것을 입증해주고 있다.

해설: 장관 염증 발생에 있어 친 염증성 사이토카인인 TNF- α 의 역할이 중요하고, 또한 이를 표적으로 하는 약제들을 임상에서 광범위하게 사용하고 있다. 한편 장관 염증의 조

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 서검석, 570-749, 익산시 익산대로 460, 원광대학교 의과대학 내과학교실, 소화기질환연구소

Correspondence to: Geom Seog Seo, Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan 570-749, Korea. Tel: +82-63-859-2565, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medsgs@wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

절에 관여하는 면역억제 사이토카인인 transforming growth factor (TGF) β -1의 일반적인 역할은 T 세포의 증식, 분화 억제 및 대식세포의 활성화(macrophage activation) 및 수지상 세포의 성숙(dendritic-cell maturation)을 감소시키는 것으로 알려져 있고, 실제 장관 면역 측면에서도 중요한 역할을 담당한다. 예를 들어 TGF β -1유전적 결손^{2,3} 중화(neutralization)⁴에 의해서 심한 장염의 발생이 초래되고, 역으로 TGF β -1을 주입하게 되면 장염의 발생을 억제할 수 있다고 하였다.⁵ 크론병에서 TGF β -1의 활성도를 감소시키는 요인으로는 세포내 단백질인 SMAD7의 높은 수치와 관련이 있는데, SMAD7에 의해 TGF β -1 및 SMAD 관련 신호전달이 차단되기 때문이다.⁶ Mongersen은 21개의 염기를 가진 단일 가닥 포스포로티오에이트(single-strand phosphorothioate) 올리고핵산으로, RNase H (DNA와 hybrid를 이룬 RNA 가닥을 분해하는 효소)를 활성화하여 SMAD7 mRNA를 분해함으로써 효과를 나타내게 된다. 동물 실험⁷에서 장염의 소실을 보여주었고, 크론병 환자를 대상으로 한 1상 연구에서는 임상적 반응^{8,9}을 확인할 수 있었다. 거의 대부분 이탈리아 소재 16개 병원에서 환자 등록이 이루어진 이번 연구는 Mongersen의 투여 용량을 10 mg, 40 mg, 160 mg군으로 하였는데, 2주 후 임상 관해율을 알아 보았을 때 40 mg, 160 mg군이 10 mg군보다 임상 관해율이 더 높았고($p < 0.001$), 이러한 효과는 28일 후 측정된 임상 반응률에 있어서도 160 mg군이 10 mg군에 비해 더 높았다($p = 0.001$).

40 mg과 160 mg 사용군에서 보여준 놀라운 성적은 infliximab의 SONIC 연구(6주에 32.5%의 임상 관해)¹⁰ 및 adalimumab의 CLASSIC-I 연구(4주에 36%의 임상 관해)¹¹에 비해 효과가 더 우수하다고 생각할 수 있지만, 여기에 대해서는 논란의 여지가 있다. 첫째, 대상이 되는 환자를 선정할 때 내시경 소견과 같은 보다 객관적인 자료 없이 CDAI만을 기준으로 하였다는 점, 둘째, 대상이 되는 환자들의 CRP 수치가 다른 연구에 비해 낮았고, 심지어는 39%에서 정상이었다는 점, 셋째, 결과 변수의 결정에 있어서 점막치유, CRP 및 calprotectin 검사와 같은 객관적 자료가 제시되지 못하였다는 점 등이 이 연구의 제한점이 될 수 있다.¹² 그렇지만 약제를 2주만 사용하였음에도 불구하고 160 mg군에서는 84일째까지도 임상적 관해를 유지할 가능성이 67%였다는 점은 매우 흥미롭고 관심을 가져야 할 것이다.

향후 많은 수의 환자를 대상으로 Mongersen의 적절한 투여 용량 결정, 치료 기간 설정, 점막 치유율, 장기적 관점에서 안전성에 대한 추가 자료의 구축이 필요하며, 또한 TGF

β -1은 콜라겐, 파이브로넥틴의 합성을 유도하기 때문에 Mongersen 사용에 의한 장관 섬유화 및 협착의 가능성 유무도 살펴보아야 할 것이다.

REFERENCES

- Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015;372:1104-1113.
- Kulkarni AB, Karlsson S. Transforming growth factor-beta 1 knockout mice. A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol* 1993;143:3-9.
- Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. *Immunity* 2000;12:171-181.
- Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Presky DH, Waegell W, Strober W. Experimental granulomatous colitis in mice is abrogated by induction of TGF-beta-mediated oral tolerance. *J Exp Med* 1996;183:2605-2616.
- Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OM, Usui T, Strober W. Treatment of experimental (Trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. *J Exp Med* 2000;192:41-52.
- Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT. Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2001;108:601-609.
- Baird M, Pallone F, Di Giacinto C, et al. Inhibition of Smad7 with a specific antisense oligonucleotide facilitates TGF-beta1-mediated suppression of colitis. *Gastroenterology* 2006;131:1786-1798.
- Zorzi F, Calabrese E, Monteleone I, et al. A phase 1 open-label trial shows that smad7 antisense oligonucleotide (GED0301) does not increase the risk of small bowel strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:850-857.
- Monteleone G, Fantini MC, Onali S, et al. Phase I clinical trial of Smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active Crohn's disease. *Mol Ther* 2012;20:870-876.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
- Vermeire S. Oral SMAD7 antisense drug for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015;372:1166-1167.