

REVIEW ARTICLE

다발경화증 치료제로서의 브루톤타이로신인산화효소 억제제

신제영^a 안석원^b한림대학교 동탄성심병원 신경과^a, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 신경과^b

Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Multiple Sclerosis

Je-Young Shin, MD, Suk-Won Ahn, MD, PhD^aDepartment of Neurology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea^aDepartment of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS) with a chronic and often progressive disease course. The current disease-modifying treatments (DMTs) limit disease progression primarily by controlling immune cell activity in the peripheral blood or inhibiting their migration from the periphery into the CNS. However, approved therapies are less effective at slowing disability accumulation in patients with MS, and new therapies are needed to target CNS immunopathology, which is a key driver of disability progression in MS. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is an intracellular signalling molecule involved in the regulation of maturation, survival, migration and activation of B cells and microglia, therefore BTK inhibitors target both adaptive and innate mechanisms that contribute to the immunopathology of MS on both sides of the blood-brain barrier. This article reviews the preclinical researches and therapeutic roles of Bruton's tyrosine kinase inhibitors as promising DMTs to target cells of the adaptive and innate immune system outside and within the CNS in the MS.

Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(1):9-14, 2023

Key Words: Multiple sclerosis; Inflammation; Immunology; Demyelination; Disease modifying therapies

Received

June 4, 2023

Accepted

June 10, 2023

I 서론

다발경화증(multiple sclerosis, MS)은 중추신경계(central nervous system, CNS)를 침범하는 자가면역 염증에 의한 탈수초성(demyelinating) 병변이 특징적이고, 이차적으로 신경아교증(gliososis) 및 신경축삭변성(axonal degeneration)까지

나타날 수 있는 질환이다.¹ 전통적으로 MS는 주로 T세포에 의해 매개되는 것으로 여겨져 왔지만, B세포와 선천면역 체계에 관련된 거의 모든 면역세포들이 MS의 발생과 재발 및 진행 모두에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.² 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과한 말초혈액 내의 면역세포들은 MS의 재발 및 국소 탈수초판(plaque)의 형성을 유도하는데, 미세아교세포(microglial cell), 대식세포(macrophage) 및 별아교세포(astrocyte)와 같은 내피세포 및 선천면역세포뿐만 아니라 사이토카인(cytokine), 케모카인(chemokine), 흥분독소, 산화독소 생성 및 보체의 활성화를 통해 중추신경계에서 염증 및 신경변성 발생에 기여하는 것으로 생각된다.^{3,4}

Address for correspondence: Suk-Won Ahn, MD, PhD

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-3163, Fax: +82-2-6299-3163

E-mail: icandr@cau.ac.kr

다발경화증의 면역기전이 밝혀지고 치료에 대한 연구가 활발해지면서, 재발형 MS에 대한 효과적인 치료제들의 개발은 상당한 진전이 있었지만, 이 치료제들의 진행형 MS 환자들에 대한 효과는 불명확하고 제한적이다. 진행형 MS는 병리학적으로 미세아교세포 및 대식세포의 광범위한 활성화, 별아교세포증, 뇌막 응집체에서의 지속적인 림프구 활동 및 CNS 실질의 침범 및 분산, 피질 탈수초화 증가, 재생초화 결핍, 만성 활성 병변, 미만성 신경축삭 손상 및 백질 및 회백질 위축이 두드러진 것으로 알려져 있다.⁵ 현재 MS에 허가된 치료제들은 주로 말초혈액의 면역세포 반응을 조절하여 질병이 재발하거나 악화되는 것을 예방하지만, CNS에 존재하는 면역세포들에 의해 매개되는 면역염증 작용들에는 효과가 부족하고 불분명하다.

최근 들어, 다발경화증에서 기존의 말초혈액내 B세포억제 항체요법의 한계를 극복하고, 중추신경계 면역 염증 작용의 효과를 기대하기 위해 브루톤타이로신인산화효소(Bruton's tyrosine kinase, BTK) 억제제에 대한 연구가 활발하다. BTK는 주로 B세포에서 분비되지만 자연살해세포(natural killer cell) 및 완전히 분화된 형질세포(plasma cell)를 제외한 대부분의 조혈 계통(단핵구, 대식세포, 미세아교세포, 비만 세포 및 호중구 등)의 세포에서도 생성되는 세포내 신호 분자이다. BTK는 B세포 성숙, 생존 및 활성화뿐만 아니라 다양한 사이토카인 생성 및 T세포의 항원 의존성 자극을 제어하는 B세포 수용체(B cell receptor, BCR)의 여러 신호 경로의 필수 구성 요소이다.⁶

BTK는 B세포뿐만 아니라 대식세포, 미세아교세포 및 비만세포(mast cell)들의 활성화, 비만세포의 탈과립을 통한 히스타민의 분비 및 염증 활성화, 사이토카인의 분비 및 염증조절복합체(inflammasome) 활성화에도 작용한다. 또한, BTK는 중추신경계 내에서도 신경세포(neuron) 및 별아교세포를 포함하는 신경 기원의 여러 세포들에서 생성되는데, 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)는 BTK를 생성하지 않는다.⁷ 따라서 CNS를 침투하는 BTK 억제제의 개발은 MS 재발을 일으키는 말초혈액의 면역세포와 CNS 내에서의 면역 관련 염증세포들을 동시에 표적으로 하는 새로운 MS 치료제로 기대되고 있다. 이 종설에서는 다발경화증에서 중요한 것으로 간주되는 B림프구 및 기타 면역세포의 신호전달경로에서 BTK의 역할, MS 치료제로서의 BTK 억제제의 과학적 근거를 제시하는 실험적 결과들에 대해 살펴보고자 한다.

I 본론

BTK 억제제 개발 과정

1952년 소아과 의사 Ogden C. Bruton이 처음으로 X-연관 무

감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia, XLA)을 기술한 이래로 1990년대 초 BTK 유전자가 XLA 환자의 주요 돌연변이 부위로 확인되었고, BTK는 항원결합 후 BCR 신호전달경로에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.⁸ BTK가 발견된 후 BCR 매개 BTK 신호전달을 필요로 하는 B세포와 연관된 악성 종양의 치료제로서 여러 가지의 BTK 억제제가 개발되었다. 특히, 선택적 BTK 억제제에 대한 연구 결과로 2007년에 이브루티닙(ibrutinib)이 개발되었고, 현재까지 이브루티닙은 만성림프구백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL), 소림프구림프종(small lymphocytic lymphoma), 외투세포림프종(mantle-cell lymphoma, MCL), 발덴스트룀고분자글로불린혈증(Waldenström macroglobulinaemia), 변연부 림프종 및 만성 이식편대숙주병(graft-versus-host disease) 치료제로 승인되었다.⁹

또한, 아칼라브루티닙(acalabrutinib)은 CLL, 소림프구림프종, MCL의 치료제로, 자누브루티닙은 MCL의 치료제로 승인되었다. BTK 억제제는 또한 여러 다른 혈액학적 장애(악성 종양 및 기타 림프증식성 장애) 및 비혈액학적 악성 종양(흑색종, 유방 신 생물, 전립선암, 비뇨생식기 암종, 위장 선암종, 폐, 췌장 및 신장)의 선암종, 교모세포종)의 치료제로도 개발되었다. 또한, BTK 억제제는 류마티스관절염, 쇼그렌증후군, 전신홍반루푸스, 심상성 물집증(pemphigoid), 만성 자발성 두드러기 및 천식을 포함한 자가면역질환들에 대한 잠재적인 치료제로 연구되었거나 연구가 진행 중이다. 자가면역질환들에 대한 BTK 억제제 치료법의 개발은 BTK의 B세포 특이적 과발현이 생쥐에서 전신 자가면역을 유도한다는 연구 결과와 류마티스관절염 또는 쇼그렌증후군이 있는 사람의 B세포에서 BTK 활성이 상향 조절된다는 연구 결과들에 의해 더 활발하게 이어지고 있다.¹⁰ 현재까지 자가면역질환에서 BTK 억제제의 연구 결과는 다양한데, 쇼그렌증후군 및 전신홍반루푸스 등에서는 아직 큰 효과가 없는 것으로 보이나, 다발경화증에서는 긍정적인 효과를 보여주는 다양한 연구 결과들이 있다.

면역세포 신호전달에서 BTK의 역할

BTK는 interleukin (IL)-2 유도성 T세포 인산화효소, 휴식 림프구 인산화효소, 간세포암종에서 발현되는 타이로신 인산화효소 및 골수 발현 인산화효소와 함께 비수용체 단백질 타이로신 인산화효소 계열로, B세포와 골수세포 및 이와 연결된 세포들(미세아교세포, 대식세포, 단핵세포, 비만세포, 호염기구, 호중구 및 가지돌기세포 등)의 신호 경로에 관여함으로써, 세포의 성장, 분화, 대사, 생존 및 세포자멸사를 포함한 다양한 세포 과정

을 조절하고 제어하는 역할에 필수적이다.¹¹

또한, BTK는 골수, 이차 림프조직 및 말초혈액 내에서 B세포 발달 및 성숙에 중요하다. 예를 들어, BTK의 5개 구조 영역에 분포된 돌연변이로 인해 발생하는 XLA 환자들은 B세포(말초혈액 총 림프구의 2% 미만)와 형질세포의 결핍 현상이 뚜렷하고, 이와 대조적으로 X-연관 면역결핍(X-linked immunodeficiency, XID)이 있는 마우스에서 BTK의 PH 도메인을 인코딩하는 *Btk* 과오돌연변이는 B세포를 부분적으로 억제하여, 실제로 순환하는 B세포 숫자도 덜 심각하게 영향을 받는다. 골수에서 B세포 발달의 초기 단계에서 BTK는 IL-7에 의해 유도된 큰 pre-B세포의 증식과 작은 pre-B세포로의 전이를 조절하고, 면역글로불린 가벼운사슬 유전자 발현을 조절함으로써 pre-B세포가 미성숙 B세포로 진행되는 것을 제한한다.¹²

또한, 골수 외부에서 인테그린 유전자 발현 제어를 통해 소포 이동(follicular migration) 및 B세포의 성숙에 참여하고, BTK는 B세포의 기억B세포 또는 형질세포로의 활성화 및 최종 분화를 조절한다. B세포 신호전달에 관여하는 것 외에도 BTK는 대식세포와 미세아교세포의 immunoglobulin (Ig) G 특이적 Fc 수용체(Fcγ receptor, FcγR)와 비만세포의 IgE 특이적 Fc 수용체(Fc epsilon receptor, FcεR)에 의해 매개되는 신호전달에 중요한 역할을 한다. 이러한 Fc 수용체와의 상호작용을 통해 BTK는 골수세포에서 탈과립화, 히스타민 및 염증성 사이토카인의 방출, 반응산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성 및 염증조절복합체 활성화를 조절한다.¹³

B세포 신호전달에서 BTK의 역할

BCR은 2개의 무거운사슬, 2개의 가벼운사슬 및 Igα 및 Igβ의 이종이합체(각각 CD79a 및 CD79b라고도 함)를 포함하는 막결합 면역글로불린으로 구성된다. Igα와 Igβ는 둘 다 면역수용체 타이로신기반활성화모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMs)를 포함하는 세포질 꼬리를 가지고 있으며, 이는 BCR의 세포내 신호전달에 필요하다. BCR에 대한 항원결합은 BCR 및 BCR 공동수용체 CD19의 세포내 꼬리에 있는 ITAM에 위치한 타이로신 잔기의 인산화를 유도하고, 이러한 인산화 현상은 각각 비장 타이로신인산화효소(spleen tyrosine kinase, SYK)와 포스포이노시타이드 3-인산화효소(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)의 활성을 유도하게 된다. BCR 자극 시 BTK(일반적으로 세포질에 위치)는 원형질막으로 동원되고, 동시에 CD40가 SYK를 통해 BTK를 활성화시켜 BCR과 시너지 효과를 낸다.¹⁴

B세포 연결단백질(Src homology 2 domain-containing

leukocyte protein of 65 kDa [SLP65]라고 알려짐)과 관련하여 BTK가 완전히 활성화되면 BTK는 2차 전령인 이노시톨 1,4,5-삼인산(IP3) 및 다이아실글리세롤(diacylglycerol)을 활성화시키는데, IP3는 그것의 수용체를 통해 세포내 저장소로부터의 칼슘 유입을 동원하고 이것은 칼모둘린(calmodulin)-칼시뉴린(calcineurin) 경로를 자극하여 T세포의 핵인자(nuclear factor of activated T cell, NFAT)를 활성화시키고, 다이아실글리세롤은 증가된 칼슘 유입과 함께 차례로 단백질인산화효소 Cβ를 활성화한다. 이 효소는 IκB 인산화효소복합체를 활성화하고, IκB 인산화효소복합체의 활성화는 핵인자-κB (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells, NF-κB)가 핵으로 들어갈 수 있도록 하는 IκB의 분해를 자극한다. 결국 이런 과정을 통해 NFAT 및 NF-κB 전사인자는 B세포 생존, 증식, 내성, 면역글로불린 클래스 전환 및 케모카인 및 사이토카인 방출에 필수적인 유전자의 발현을 조절한다.¹⁵

NF-κB 경로를 활성화하는 것 외에도 단백질인산화효소 Cβ와 다이아실글리세롤은 유사분열촉진제활성단백질인산화효소(mitogen-activated protein kinase) 신호전달을 자극하여 세포외신호조절 단백질인산화효소(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 1과 2의 활성화와 핵자리움김(nuclear translocation)을 유도하는데, ERK1과 ERK2는 pre-B세포 생존과 증식에 중요하게 관여한다.

BTK는 또한 BCR 활성화 후 발생하는 세포골격 리모델링에 필수적이다. 이 과정은 CD19에 의해 활성화되고 SLP65를 통해 BTK에 연결되는 VAV 단백질을 포함한다. BTK는 톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR)의 Toll 및 IL-1 수용체(TIR) 영역과 TLR을 단백질인산화효소에 연결하는 연결단백질(adaptor protein)과 상호작용한다. 예를 들어 BTK는 연결단백질 골수성 분화인자 88(MyD88)과 상호작용하여 IL-1 수용체연관인산화효소의 동원을 통해 NF-κB 및 사이토카인 생산의 종양괴사인자수용체연관인자6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 의존성 활성화를 유발한다. TRAF6도 NF-κB를 활성화하기 위해 BCR에 의해 모집되기 때문에 이 두 가지 신호 경로는 BTK가 이중 TLR 및 BCR 자극에 대한 협동적인 B세포 반응에 기여하는 핵심기전을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁶

선천면역세포(innate immune cell) 신호전달에서 BTK의 역할

BTK는 비만세포와 호염기구에서 FcεR 매개 신호전달을 포함하여 선천면역에 기여하는 신호망에 관여한다. FcεR과 관련

된 IgE 분자에 대한 항원결합은 FcεR β 및 γ 사슬에서 ITAM의 인산화를 유도한다. BCR 신호변환에서와 같이 FcεR ITAM의 인산화는 먼저 Lck/Yes연관새단백질인산화효소(Lck/Yes related novel protein kinase)를 모집하고 활성화한 다음 SYK를 활성화한다.¹⁷ 이 두 인산화효소는 T세포군 구성원 1의 활성화를 위한 링커(LAT)에서 다중 타이로신 잔기를 인산화하고 BTK, PLCγ1 및 PLCγ2로 구성된 신호복합체를 설정한다. BTK와 SYK는 PLCγ의 인산화를 통해 2차 전령 IP3와 다이아실글리세롤의 생성을 시작하는데, IP3에 의해 유도된 세포내 칼슘 방출과 다이아실글리세롤에 의해 매개되는 PKC 동형단백질의 활성화는 사이토카인 생산을 조절하는 NFAT 계열 구성원과 활성화제 단백질-1 복합체를 포함한 여러 전사인자의 탈과립 및 활성화를 초래한다.

골수세포에 대해 현재까지 알려진 바로는 BTK가 Fc 수용체 신호전달을 통해 골수세포 활성화, 성숙, 이동, 생존, 포식작용 및 염증성 사이토카인 생산에 참여한다고 알려져 있다. 세포표면 Fc 수용체 중에서 FcγR (FcγRIII)이 BTK를 통해 신호를 보내는 것으로 알려져 있다. FcγRIII는 Fcγ 사슬의 세포내 부분에 IgG 결합시 인산화되는 2개의 ITAM을 포함하는데, 앞에서 설명한 BCR 신호전달 경로에서와 같이 ITAM의 인산화는 SYK, BTK 및 PI3K 매개 포스파타이딜이노시톨(3,4,5)-삼인산염(phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate [PtdIns(3,4,5)P₃]) 생성을 통해 세포 활성화를 초래한다.

선천면역세포 반응에서 BTK의 관여는 또한 주조직적합복합체(MHC) 클래스 II 분자에 의한 TLR 조절을 포함하는 TLR 신호전달에 의해 매개된다. BTK는 선천면역세포에서 MyD88 및 TIR-영역함유연결기분자1 (TIR domain-containing adapter molecule 1, TICAM1)과 상호 작용하여 NF-κB 활성화 및 인터페론-베타 생성을 유도하는 TLR 신호전달 경로를 촉진한다. BTK와 MyD88 및 TICAM1의 상호작용은 대식세포와 가지돌기세포에서 세포내 주요 MHC II 분자에 의한 TLR 신호의 상향 조절에 필수적이다.¹⁸

다발경화증에서 BTK의 역할

재발완화형 다발경화증(relapsing-remitting MS) 또는 이차 진행형 다발경화증(secondary progressive MS, SPMS) 환자의 혈액에서 분리한 기억B세포에서 분석한 변형되지 않은 BTK 단백질에 대한 인산화된 BTK의 비율(BTK 활성화 수준을 나타냄)이 건강한 대조군에 비해 높게 측정되었다. SPMS 환자의 뇌 부검 표본에서 BTK+ 세포의 발현이 병변 가장자리에서 증가하였고, 뇌 조직의 면역염색은 BTK단백질이 미세아교세포에 존

재하며, 정상으로 보이는 백질과 비교하여 병변의 BTK+ CD68+ 세포 농도가 현저하게 증가한다는 것을 보여주었다.¹⁹ MS 환자의 뇌 표본에서 BTK 유전자의 발현을 평가하였을 때, 주변의 건강한 조직과 비교하여 원발성 진행성 MS 병변 및 SPMS 병변에서 BTK mRNA 수준이 현저하게 증가한 것을 알 수 있었다. 마지막으로 비재발성 진행형 MS (non-relapsing progressive MS, PMS) 환자와 건강한 대조군 개인의 뇌 표본의 미세아교세포에서 볼 때 BTK mRNA와 BTK 활성화 정도가 환자군에서 높은 수준의 농축을 보여주었다.

다발경화증 환자에서 B세포는 말초혈액과 CNS 내에서 자가반응 도움T세포(T helper cell) 1형(T_H1) 및 T_H17의 분극화를 유도하고 대식세포를 활성화하는 다양한 염증 활성 사이토카인을 방출함으로써 CNS 손상을 간접적으로 촉진할 수 있다. 특히, CNS 내에 존재하는 B세포는 PMS의 면역병인에서 주요 인자 중 하나로 여겨지고 있는데, CNS 내 B세포가 엑소좀(exosome) 및 병원성 미세소포(microvesicle)의 분비, CNS 장벽에서 T세포 재활성화 및 항체의 방출을 통해 CNS를 직접 손상시킬 수도 있고, 미엘린에 보체침착 및 포식작용 증가, 막공격복합체(membrane attack complex) 형성 및 다른 B세포 활성화가 강화될 수도 있다.²⁰ 그동안 다발경화증의 치료제로 승인받은 항-CD20 B세포 억제제가 MS 환자의 CNS에 상주하는 B세포에는 효과가 없는 것으로 추정되는데, 주목할 점은 연구에서 BTK 억제제가 말초혈액 및 중추신경 내에서의 상주하는 B세포의 활성을 억제하였다. 따라서 이러한 구획화된 B세포를 조절하여 CNS 내에서의 자가면역 염증 및 손상을 약화시키는 BTK 억제제의 잠재력은 MS 환자에게 분명한 이점을 제공할 수 있다.

다발경화증 전임상시험

시험관내 및 생체내 전임상 연구는 MS 모델에서 BTK 억제제의 치료 가능성을 입증하였으며 치료에 관계되는 것으로 추정되는 작용 기전에 대한 설명도 보고되고 있다. 대부분의 전임상 결과는 공유결합 BTK 억제제인 에보브루티닙(evobrutinib)과 톨레브루티닙(tolebrutinib)에 대한 연구에서 보고되고 있다. B세포는 MS의 재발 및 진행 모두에 연관되어 있다. BTK 억제제는 B세포 기능을 변경하지만 B세포를 억제하는 기존의 치료제와 달리 B세포 생존력과 생존을 보존한다. BTK 억제제 치료는 림프절 및 골수 미세환경에서 인테그린 매개 보유 및 악성 B세포 활성을 제어하는 병리학적으로 강화된(BCR 유도 및 케모카인 유도) 신호 과정을 해결하였다.²¹

또한, BTK 억제제의 면역억제 기능은 BTK 억제제 BIIB091의 전임상(시험관내) 및 I상(생체내) 약력학 연구에서 보고되었

고, BTK 억제제는 B세포와 골수세포에서 몇 가지 초기 신호 전달 과정과 후속 과정으로 진행되는 세포 작동 기능(effector function)을 억제하였다. B세포의 활성화, 증식 및 분화, 호중구에 의한 Fc 수용체유발 ROS 생성, 단핵구에 의한 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 분비 및 호염기구 탈과립이 BTK와 관계가 있고 B세포, 호염기구, 호중구, 단핵구 및 미세아교세포를 포함한 여러 면역세포 유형에서 BTK 의존성 염증 작용의 광범위한 억제는 톨레브루티닙의 초기 시험관내 연구에서도 보고되었다.

MS의 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)이 있는 마우스에 대한 연구는 B세포가 MS에서 BTK 억제제의 중요한 치료표적이 될 수 있음을 시사한다. 에보브루티닙과 톨레브루티닙 모두 B세포 의존적 및 T세포 의존적 EAE 모델에서 용량 의존적 방식으로 질병 중증도를 개선하였다. B세포 의존적 EAE가 있는 마우스에서 BTK 억제제에 의해 유발된 질병 중증도의 감소는 항원에 의한 B세포 활성화 및 성숙의 억제, BCR 유발 전 염증성 사이토카인 분비 억제, B세포의 CNS로의 침투 억제 및 B세포 의존적 항원 제시의 감소 등이 밝혀졌다.

BTK 억제제에 의해 유발된 T세포 의존성 EAE 마우스의 치료효과의 기본 기전에 B세포가 관련되어 있음을 시사하는 몇 가지 증거가 제시되고 있으나 아직 완전히 이해되지는 않고 있는데, BTK 억제제는 아마도 B세포와 T세포 사이의 상호작용을 표적으로 삼는 것으로 보고 있다. 미세아교세포와 대식세포는 MS의 병인, 특히 면역침윤, 탈수초화 및 신경변성을 촉진하여 질병 진행을 일으키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 대식세포에 대한 BTK 고갈의 잠재적 효과는 T_H1 의존성 EAE가 있는 XID 마우스에서 추가로 뒷받침되었다. 정상 마우스에 비해 이 마우스에서 더 느린 질병의 발현이 있었고 질병 중증도도 감소하는 것으로 관찰되었다.²²

또한, EAE 마우스를 이용한 연구는 미세아교세포에 대한 BTK 억제의 중요한 생체내 효과에 대한 근거도 제시하였다. 마우스에서 수초희소돌기아교세포당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)로 면역화하여 EAE 유도 2일 전에 페네브루티닙 투여를 시작하면 페네브루티닙을 투여받지 않은 EAE 마우스에 비해 질병 중증도 점수가 감소하였다. 이 부분은 척수의 골수성 표지자 IBA1에 대한 면역조직화학적 염색으로 평가하였고, 미세아교세포 활성화 감소와 관련이 있다.²³ MOG 유도 EAE가 있는 쥐에서 질병 관련 미세아교세포와 연결된 여러 유전자가 EAE 유도 후 BTK 억제제로 치료할 경우 유전자의 발현이 감소하고 질병 중증도 점수도 감소하였다. 또한

EAE 마우스에서 에보브루티닙으로 전처치하면 미세아교세포에 의한 활성화 및 항원 제시에 관여하는 여러 질병관련 분자의 발현이 감소된 것을 확인할 수 있었다. 감소된 미세아교세포 활성화는 사이토카인 및 TLR 자극에 노출 후 시험관 내에서 에보브루티닙으로 처리한 일차 마우스 미세아교세포에서도 관찰되었다. 또 다른 시험관내 연구에서 BTK 의존성 전사 시그니처가 IgG로 자극된 1차 마우스 미세아교세포를 톨레브루티닙으로 처리하면 미세아교세포 유전자 발현이 변화되고 염증활성 유전자가 하향 조절되었다. 면역체계에 대한 BTK 억제효과 외에도 BTK 억제제가 신경조직 보호 및 복구에 잠재적으로 유익한 효과를 갖는다는 증거가 보고되고 있다. 피질 탈수초 마우스 모델에서 톨레브루티닙 유사 화합물인 PRN2675를 전처치하였을 때 수초분해와 미세아교세포의 탈수초 부위로의 이동을 억제하고 희소돌기아교세포와 수초 손상도 방지하였다고 보고하였다.²⁴

I 결론

그동안의 연구 결과를 볼 때, 기존에 MS에 대해 현재 승인된 치료제들과 달리, BTK 억제제가 RMS 및 PMS 환자의 진행을 표적으로 삼는 치료제로 허가될 가능성이 있음을 보여준다. 특히 BTK 억제제는 PMS의 치료에 중요한 것으로 간주되는 면역학적 치료 기전을 제시하고 있다. BTK 억제제는 BBB를 통과할 수 있는 작은 분자이므로 말초 및 CNS에서 동시에 적응 및 선천 면역시스템의 세포에 작용할 수 있다. BTK 억제제는 선천면역세포의 전염증성 잠재력을 약화시킬 수 있고 수초의 보호 및 복구를 촉진할 수 있다. 또한 BTK 억제제는 골수세포 기능을 조절하기 때문에 B세포 고갈 단클론항체에 비해 잠재적인 이점을 가질 수 있다. 물론 임상적으로 BTK 억제제의 효능이 B세포 고갈 단클론항체를 능가하는지 여부는 아직 확인되지 않았고 미세아교세포에 대한 BTK 억제제의 효과를 설명하는 많은 전임상 연구 결과는 이론적이고 실험적으로만 제시되어 임상에서의 치료 효과는 조금 더 신중하게 지켜봐야 한다.²⁵

따라서 향후 연구의 방향은 BTK 억제제가 말초혈액 및 중추 신경계의 B세포에 대한 임상에서의 치료효과를 기존의 B세포 억제제와 비교하는 연구가 중요하고, 또한 미세아교세포에 작용하는 BTK 억제제의 작용이 효과적이고 부작용이 없다는 점을 더 명확하게 밝히는 것이다. 또 BTK 억제제가 MS 치료에서 장점으로 부각되고 있는 산화스트레스 완화, 철분 제거 및 재수초화 촉진을 제공하는지 여부를 알기 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

그럼에도 불구하고 BTK는 B세포와 골수세포의 성숙, 증식, 생존 및 활성화를 조절하는 데 관여하는 중요한 세포내 신호분자로, BTK 억제제는 BBB를 통과함으로써 말초 및 중추신경계에서 적응 및 선천면역 체계에 동시에 작용할 수 있다는 점이 매력적인 기전으로 알려져 있다.²⁶ 또한 여러 전임상 연구에서 BTK 억제제가 B세포 활성화, CNS 림프구 침윤, 연수막 염증, 전염증성 미세아교세포 활성화 및 탈수초화를 포함한 MS의 주요 병리학적 특징을 전반적으로 억제할 수 있다고 알려져 있고 현재 임상 연구들이 활발히 진행 중으로 향후 BTK 억제제가 재발 및 진행형 MS의 유망한 치료제가 될 가능성이 높다.

I REFERENCES

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378:169-180.
2. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545-558.
3. Healy LM, Stratton JA, Kuhlmann T, Antel J. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression. *Nat Rev Neurol* 2022;18:237-248.
4. Minagar A, Maghzi AH, McGee JC, Alexander JS. Emerging roles of endothelial cells in multiple sclerosis pathophysiology and therapy. *Neurol Res* 2012;34:738-745.
5. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:3116.
6. Brunner C, Müller B, Wirth T. Bruton's tyrosine kinase is involved in innate and adaptive immunity. *Histol Histopathol* 2005;20:945-955.
7. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, Boschert U, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast* 2020;5:123-133.
8. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993;361:226-233.
9. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021;35:312-332.
10. Mano H. Tec family of protein-tyrosine kinases: an overview of their structure and function. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999;10:267-280.
11. Schaeffer EM, Debnath J, Yap G, McVicar D, Liao XC, Littman DR, et al. Requirement for Tec kinases Rlk and Itk in T cell receptor signaling and immunity. *Science* 1999;284:638-641.
12. Middendorp S, Dingjan GM, Hendriks RW. Impaired precursor B cell differentiation in Bruton's tyrosine kinase-deficient mice. *J Immunol* 2002;168:2695-2703.
13. Lünemann JD, Malhotra S, Shinohara ML, Montalban X, Comabella M. Targeting inflammasomes to treat neurological diseases. *Ann Neurol* 2021;90:177-188.
14. Haxhinasto SA, Bishop GA. Synergistic B cell activation by CD40 and the B cell antigen receptor: role of B lymphocyte antigen receptor-mediated kinase activation and tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation. *J Biol Chem* 2004;279:2575-2582.
15. Gerondakis S, Siebenlist U. Roles of the NF-kappaB pathway in lymphocyte development and function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a000182.
16. Rip J, de Bruijn MJW, Appelman MK, Pal Singh S, Hendriks RW, Corneth OBJ. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease. *Front Immunol* 2019;10:95.
17. Simon M, Vanes L, Geahlen RL, Tybulewicz VL. Distinct roles for the linker region tyrosines of Syk in FcepsilonRI signaling in primary mast cells. *J Biol Chem* 2005;280:4510-4517.
18. Liu X, Zhan Z, Li D, Xu L, Ma F, Zhang P, et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol* 2011;12:416-424.
19. Gruber R, Lee L, Dufault MR, Chretien N, Blazier AS, Proto J, et al. Evaluating the effect of BTK inhibitor tolebrutinib in human microglia. *Mult Scler J* 2021;27:376-377.
20. Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol* 2022;22:513-524.
21. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:2590-2594.
22. Mangla A, Khare A, Vineeth V, Panday NN, Mukhopadhyay A, Ravindran B, et al. Pleiotropic consequences of Bruton tyrosine kinase deficiency in myeloid lineages lead to poor inflammatory responses. *Blood* 2004;104:1191-1197.
23. Weber MS, Harp C, Goodyear A, Yuen TJ, Durk MR, Kappos L. Fenebrutinib reduces disease activity in a mouse model of inflammatory multiple sclerosis, which is associated with reduced microglial activation. *Mult Scler J* 2021;27:580.
24. Gruber RC, Blazier AS, Lee L, Ryan S, Chong A, Havari E, et al. Evaluating the effect of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor in a murine experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2022;28:244-245.
25. Correale J. BTK inhibitors as potential therapies for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;20:689-691.
26. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2022;18:40-55.