

제112회 한림원탁토론회

# 유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향


2017년 8월 3일(목), 15:00  
프레스센터 프레스클럽(20층)



# 2017 한국과학주간 Korea Science Week 2017

과학기술 분야 민간외교 확대를 위해 노력해 온 우리 한국과학기술한림원은 올해 전 세계 과학자들과 국내 석학뿐 아니라 신진연구자들과 이공계 학생, 일반대중들까지 참여하는 열린 행사를 마련합니다. 오는 10월 30일(월)부터 11월 1일(수)을 ‘Korea Science Week 2017’로 명명하고, 노벨과학상 수상자를 비롯해 국내외 세계적인 석학들을 대거 초청, 자유롭고 혁신적인 교류와 토론의 장을 마련하여 우리나라 과학문화 발전에 기여하고자 합니다.

## Ⅰ 행사 개요 Ⅰ

행사명	 Nobel Prize Dialogue	 IASSF	 KAST
일 시	10.30(월)	10.31(화)~11.1(수)	11.1(수)
장 소	코엑스	더플라자 호텔	
주 제	The Age to Come	Science and Technology in Health Care	Next Revolution for Better Living
주요인사	노벨상 수상자 5인 등 세계적 석학 30여명	각국 한림원 대표단 및 세계적 석학 30여명	젊은 석학 2인 및 Y-KAST 회원 70여명
특 징	발전적이고 융합적인 석학대담회	과학기술 이슈와 정책적 대안 제시	젊은 과학자가 제안하는 과학기술의 미래

한국과학주간(Korea Science Week) 공식홈페이지 [www.KoreaScienceWeek.org](http://www.KoreaScienceWeek.org) 와 한국과학기술한림원 홈페이지 [www.kast.or.kr](http://www.kast.or.kr) 를 통해 각 행사별 홈페이지로 방문이 가능하며, 각 홈페이지 상에서 행사별 일정과 연사, 주제 등 세부 내용을 확인 할 수 있습니다. 모든 행사는 9~10월 홈페이지를 통해 참가 신청을 접수할 예정입니다.

한국과학기술한림원 공식홈페이지



한국과학주간 공식홈페이지



※ 휴대전화에서 QR코드 애플리케이션을 활용하시면 공식 홈페이지로 바로 연결됩니다.

## Nobel Prize Dialogue Seoul 2017

한림원과 스웨덴 노벨미디어(Nobel Media)가 공동 개최하는 ‘노벨프라이즈 다이얼로그 서울’은 노벨과학상 수상자 5명을 비롯해 30여명의 세계적인 석학들이 인류의 현황과 미래에 대해 대담하는 과학행사로, 스웨덴에서 노벨상 시상식 주간에 개최되는 ‘노벨위크 다이얼로그(Nobel Week Dialogue)’와 동일한 형태다.

올해 서울에서 개최하는 이번 행사는 ‘The Age to Come’을 주제로, 우리가 곧 마주할 고통사회를 과학뿐만 아니라 사회, 문화 그리고 철학적인 관점에서 탐구해 볼 예정이다.

참가신청은 행사 개최 한 달 전부터 온라인 홈페이지를 통해 받을 예정이며, 접수 비용은 무료다. 행사는 전일 진행되며, 청중들에게는 동시통역 서비스와 가벼운 점심이 제공된다.



Nobel Week Dialogue 2013 ©Bengt Oberger

## 2017 세계과학한림원서울포럼 (Inter-Academy Seoul Science Forum 2017)

올해 6회를 맞이하는 IASSF는 한림원의 대표적인 국제행사로서 저명한 연구자뿐 아니라 각국의 과학기술계 리더들이 참여해 세계적인 과학기술 이슈와 정책 등을 논의한다. 한림원대표단회의(Inter-Academy Plenary Panel)와 병행세션 등이 마련되며, 각국 한림원 대표단이 참여한 패널 토론을 비롯해 기초과학 분야 국내외 우수과학자들의 최신 연구성과 발표가 진행될 예정이다. 특히 올해는 독일, 폴란드, 싱가포르, 호주, 캐나다 등 7개국의 한림원 대표단이 이번 행사의 주제인 헬스케어 분야와 젊은 과학자 지원(Support for Young Scientists)을 주제로 심도 깊은 토론을 진행할 계획이다.

또한 지난해부터는 국제적인 학술지에 논문을 게재한 잠재력 높은 젊은 과학자 그룹을 초청해서 석학들의 연구발표를 직접 듣고 이야기를 나누는 기회를 제공한다.



2016년 IASSF 행사 전경 ©한국과학기술한림원

## Young Scientists Talk 2017

더 나은 삶을 위한 새로운 혁명(Next Revolution for Better Living)’을 주제로 열리는 이번 행사는 지난 2월 말 출범한 한국차세대과학기술한림원 (Young Korean Academy of Science and Technology, 이하 Y-KAST)의 첫 대규모 국제행사로서 차세대회원 73명이 한자리에 모여 소통하고 교류하는 Y-KAST 총회이자, 미래 과학기술을 위한 젊은 과학자들의 생각과 의견을 제안하는 연구정책 국제포럼으로 개최될 예정이다. 행사는 기조강연, 그룹토론, 패널토론, 스케치세션 등으로 나뉘어 진행하며, 오전의 그룹토론에서는 차세대 회원들이 융합(Convergence), 창의 (Creativity), 미래(Future) 등 다양한 주제로 각자가 그리는 미래비전에 대한 스케치(sketch)를 발표하는 자리가 마련된다.



2017년 한국차세대과학기술한림원 출범식 ©한국과학기술한림원



제112회 한림원탁토론회

# 유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향

2017년 8월 3일(목), 15:00  
프레스센터 프레스클럽(20층)







## 초대의 글

의학측면에서 제4차 산업혁명은 유전체 및 단백질 분석에 기반한 빅데이터와 인공지능 분석을 통한 질병의 진단 및 치료로 대표할 수 있습니다.

진단의 측면에서는 환자별로 특정 분자 이상을 확인하는 것이고 치료의 측면에서는 ‘유전자 가위’를 이용한 ‘유전자교정’ 기술을 통해 이상 유전자를 교정하여 질병을 치료하는 ‘정밀의학’의 실현에 중요한 요소로 판단되고 있습니다.

그렇지만, 이런 기술에 대한 국내의 법·제도는 기술적 발전에 충분히 반영하지 못하고 있고 다른 국가에 비해 과도한 규제로 치우친 경향이 있습니다.

이에, 동 토론회에서는 유전자교정 기술의 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향에 대해 한림원 회원분들과 전문가들을 모시고 서로 의견을 교환하고 다각적으로 논의 할 예정입니다.

바쁘시더라도 이번 ‘유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향’을 주제로 진행되는 제 112회 한림원탁토론회에 많이 참석하시어 고견을 개진하여 주시기 바랍니다. 감사합니다.

2017년 8월

한국과학기술한림원 원장 이 명 철

한림원탁토론회는 국가 과학기술의 장기적인 비전과 발전전략을 마련하고 국가사회 현안문제에 대한 과학기술적 접근 및 해결방안을 도출하기 위해 개최되고 있습니다.





# PROGRAM

제112회 한림원탁토론회 '유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향'

사회: 채종일 한림원 출판담당부원장(서울대학교)

15:00~15:10

개 회

인사말

이명철 한국과학기술한림원장

15:10~15:40

주제발표 I

김정훈 한림원 Y-KAST 회원(서울대학교)

15:40~15:45

단상정리

15:45~16:35

지정토론 II(5인)

• 좌 장

이동수 한림원 의약학부 정회원(서울대학교)

• 토론자

김연수 충남대학교 교수

(가나다 順)

김옥주 서울대학교 교수

김진수 한림원 이학부 정회원(서울대학교)

박규형 분당서울대학교병원 교수

정진호 한림원 의약학부 정회원(서울대학교)

16:35~17:00

청중토론

17:00~

맺음말 및 만찬



# CONTENTS

제112회 한림원탁토론회 '유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법·제도 개선방향'

## I. 주제발표

- 김정훈 한림원 Y-KAST 회원(서울대학교) ..... 1  
CRISPR 시대에 유전자교정 임상적용 실현을 위한 제언(提言)  
'A Toe in the Door for Clinical Application of Genome Editing  
in the Era of CRISPR'

## II. 지정토론 (좌장: 이동수 한림원 의약학부 정회원(서울대학교))

- 김연수 충남대학교 교수 ..... 29
- 김옥주 서울대학교 교수 ..... 35
- 김진수 한림원 이학부 정회원(서울대학교 교수/IBS 단장) ..... 41
- 박규형 분당서울대학교병원 교수 ..... 45
- 정진호 한림원 의약학부장(서울대학교) ..... 61



# I

## CRISPR 시대에 유전자교정 임상적용 실현을 위한 제언(提言)

‘A Toe in the Door for Clinical Application of Genome  
Editing in the Era of CRISPR’

김 정 훈

한림원 Y-KAST 회원, 서울대학교



## 발제자 약력

성 명	김 정 훈	
소 속	서울대학교 의과대학 의과학과, 안과	
1. 학 력		
기 간	학 교 명	전 공 및 학 위
1992~1998 2001~2006	서울대학교 의과대학 서울대학교 의과대학	의학사 의학박사(안과학, 석박통합)
2. 주 요 경 력		
기 간	기 관 명	직위, 직책
1998~1999 1999~2003 2003~2006 2006~2007 2007 2007~현재 2010~현재	서울대학교병원 서울대학교병원 안과 경기도청 2청사 이동진료반 서울대학교병원 안과 일본뇌심혈관연구센터 서울대학교병원 안과 서울대학교 의과대학	수련의(인턴) 전공의 공중보건의(안과전문의) 임상강사(소아안과) 방문연구원 임상교수(소아안과) 조교수/부교수 (의과학과, 임상 의과학과, 안과)





## 주제발표 1

# CRISPR 시대에 유전자교정 임상적용 실현을 위한 제언(提言)

'A Toe in the Door for Clinical Application of Genome Editing in the Era of CRISPR'

...

김 정 훈

한림원 Y-KAST 회원(서울대학교)

## **A Toe in the Door for Clinical Application of Genome Editing in the Era of CRISPR**

**Jeong Hun Kim, MD, PhD**

➤ **Fight against Angiogenesis-Related Blindness (FARB) Laboratory,  
Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital**

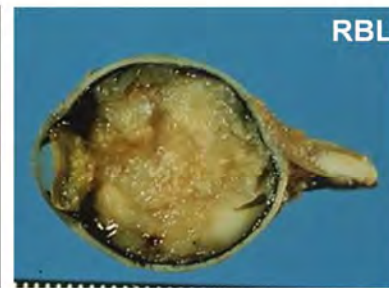
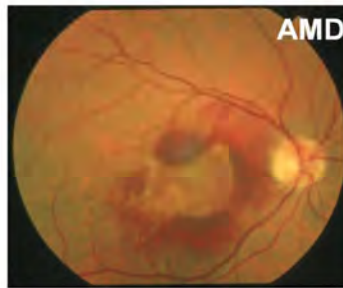
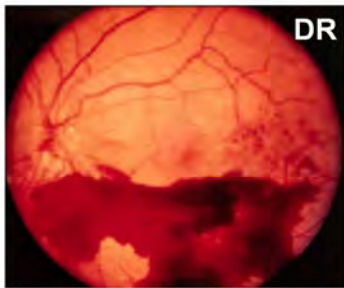
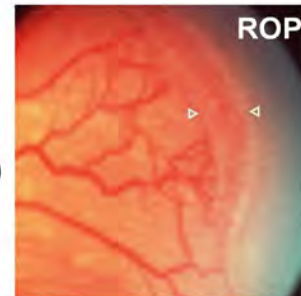
➤ **Tumor Microenvironment Research Center,  
Global Core Research Center, Seoul National University**

➤ **Department of Ophthalmology,  
College of Medicine, Seoul National University**

**FARB Lab.**

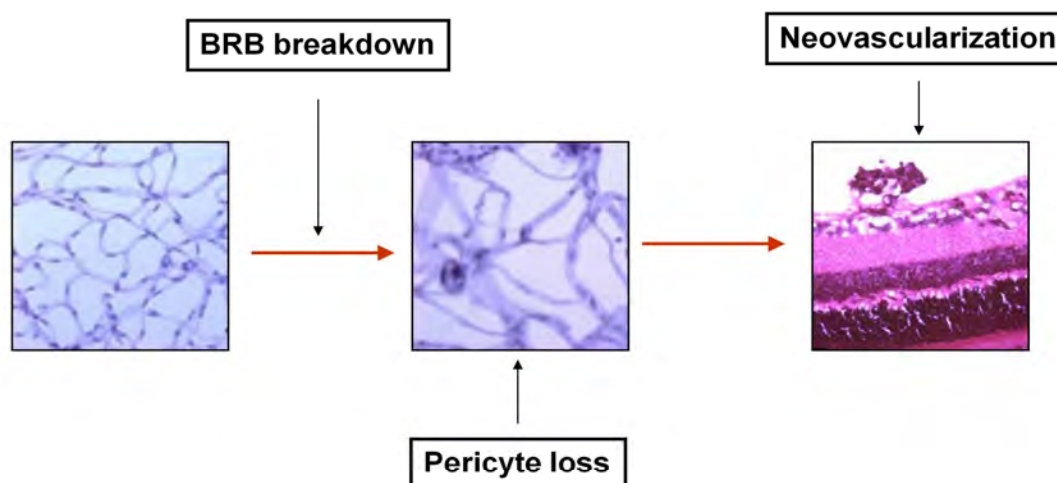
## Major Causes of Blindness

- Retinopathy of prematurity (ROP)
- Diabetic retinopathy (DR)
- Age-related macular degeneration (AMD)
- Retinoblastoma (RBL)



**FARB Lab.**

## Pathogenesis of ARB



ARB, Angiogenesis-related blindness

**FARB Lab.**

## Currently Available VEGF inhibitors

- Pegaptanib (Macugen®): a RNA aptamer
- Bevacizumab (Avastin®): a humanized monoclonal antibody
- Ranibizumab (Lucentis®): an antibody fragment
- Aflibercept (Eylea™): a fusion protein

**MACUGEN®**  
PEGAPTANIB SODIUM INJECTION  
Wet AMD treatment that makes sense

**AVASTIN®**  
bevacizumab  
Reach beyond convention

**LUCENTIS®**  
ranibizumab

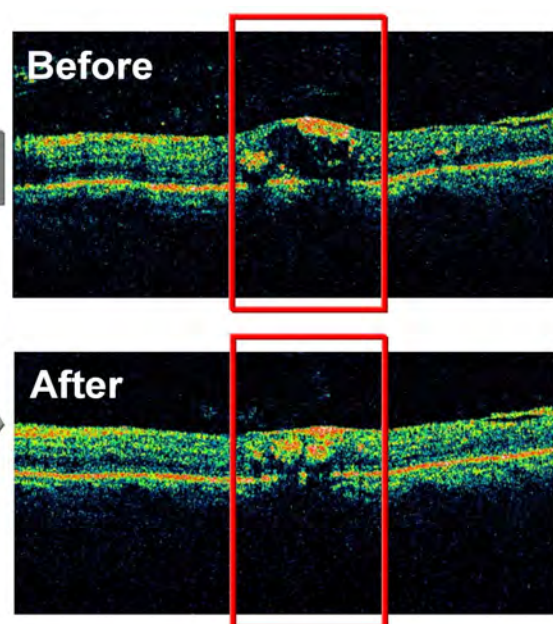
**EYLEA™**



VEGF, vascular endothelial growth factor

**FARB Lab.**

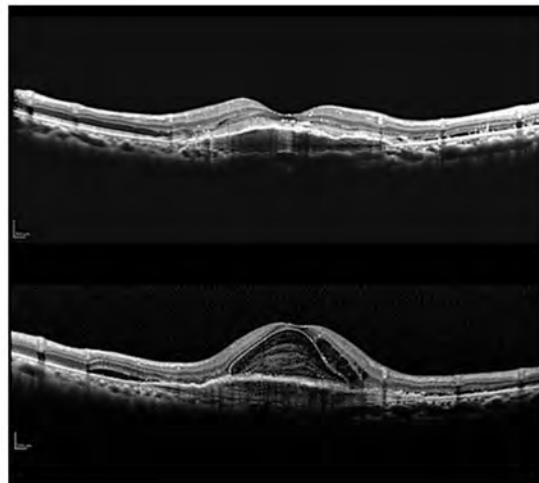
## Anti-VEGF Antibody! The Only Drug?



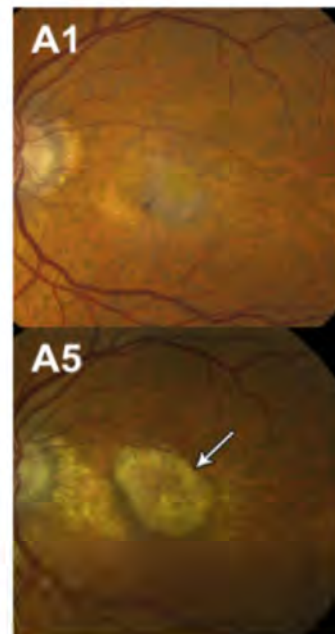


FARB Lab.

## Failure of Anti-VEGF Antibody?



Before



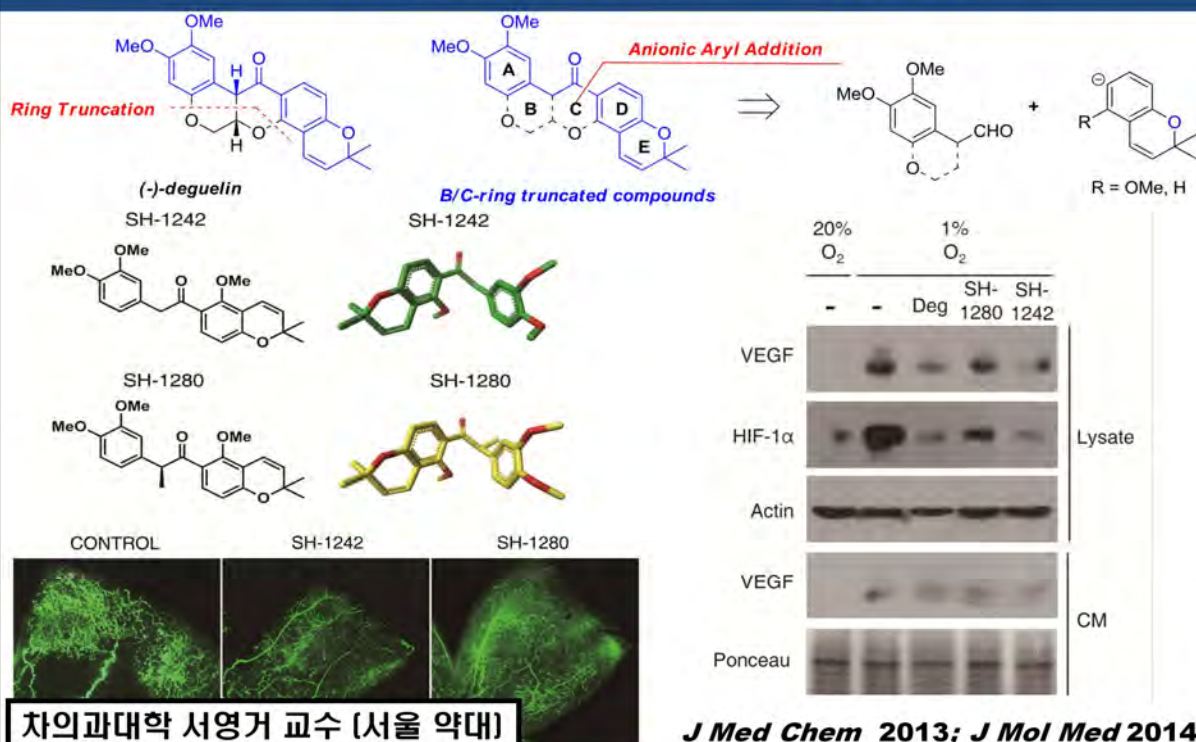
After

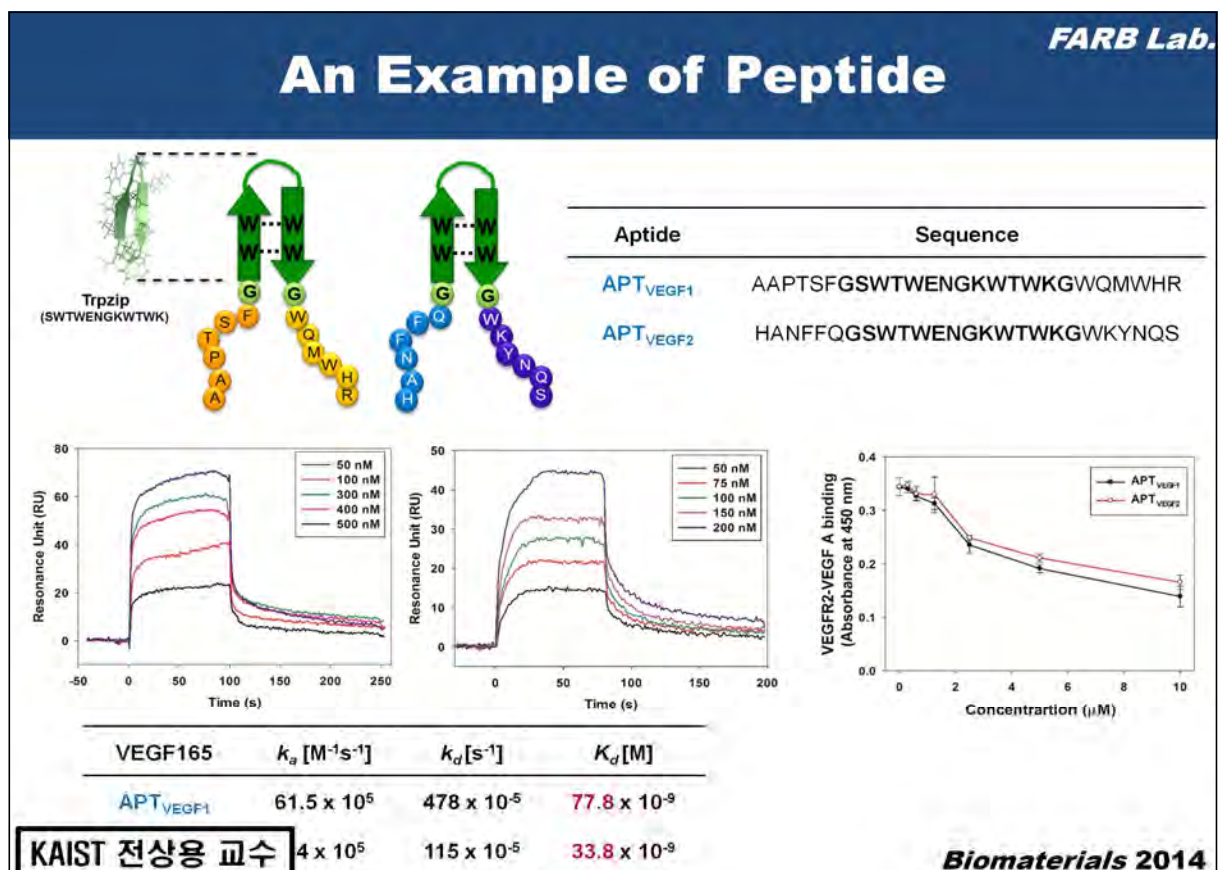
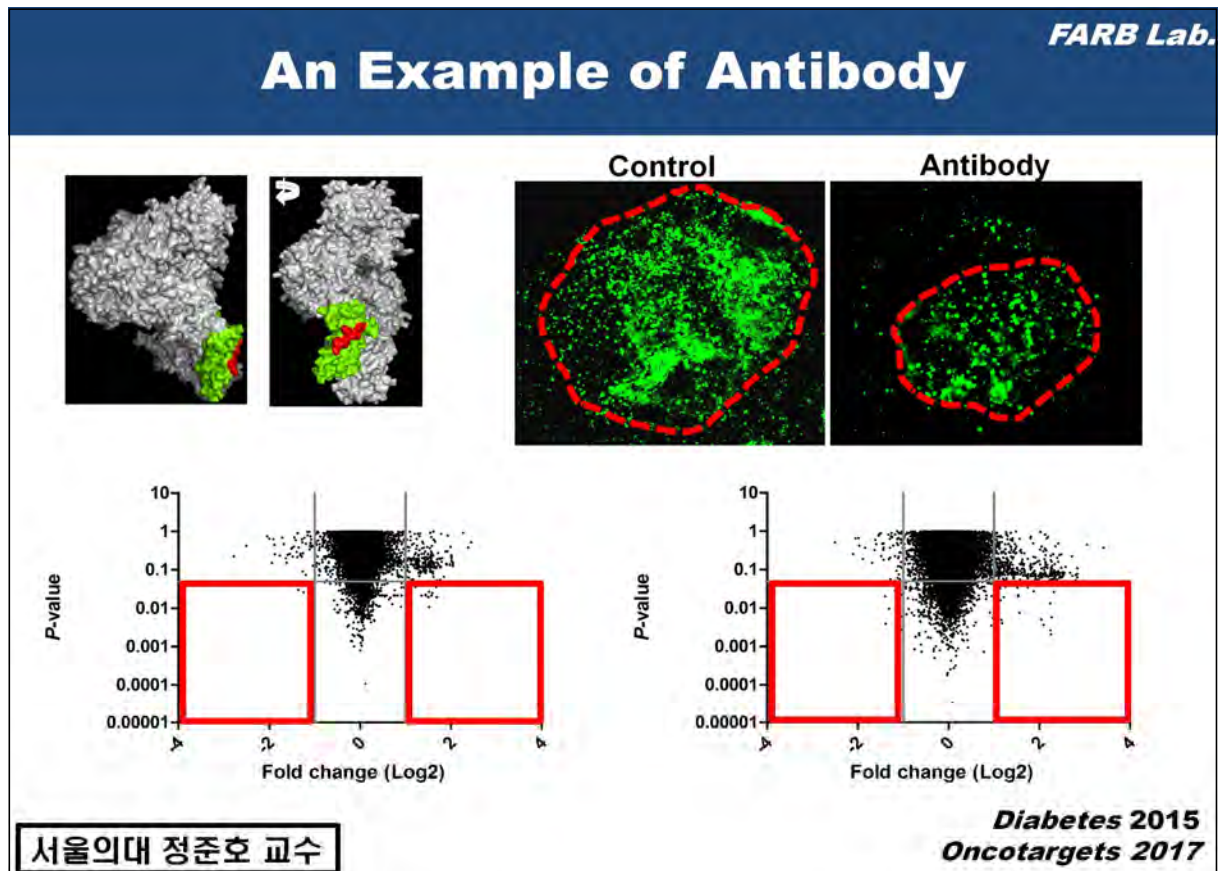
Suzuki M et al. *Br J Ophthalmol* 2014

Daniel E et al. *Ophthalmology* 2014

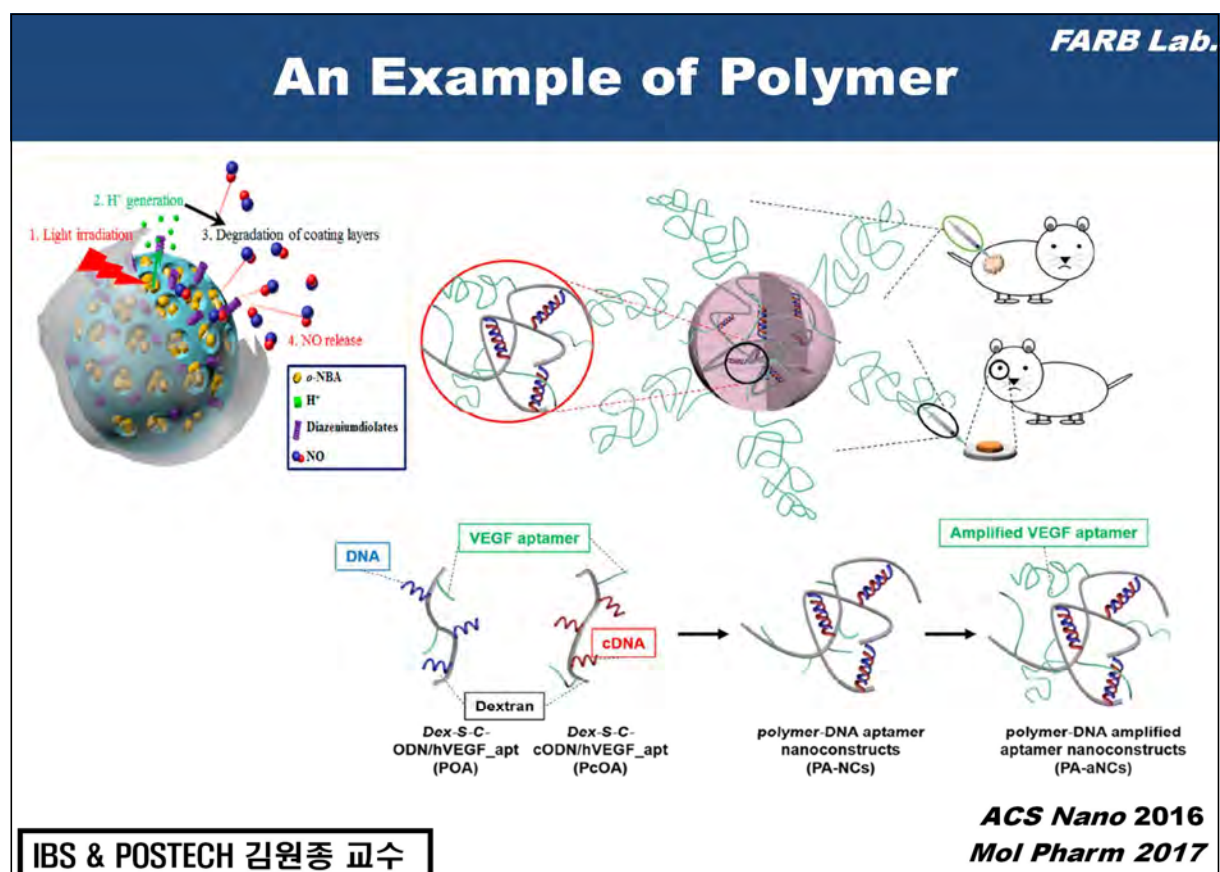
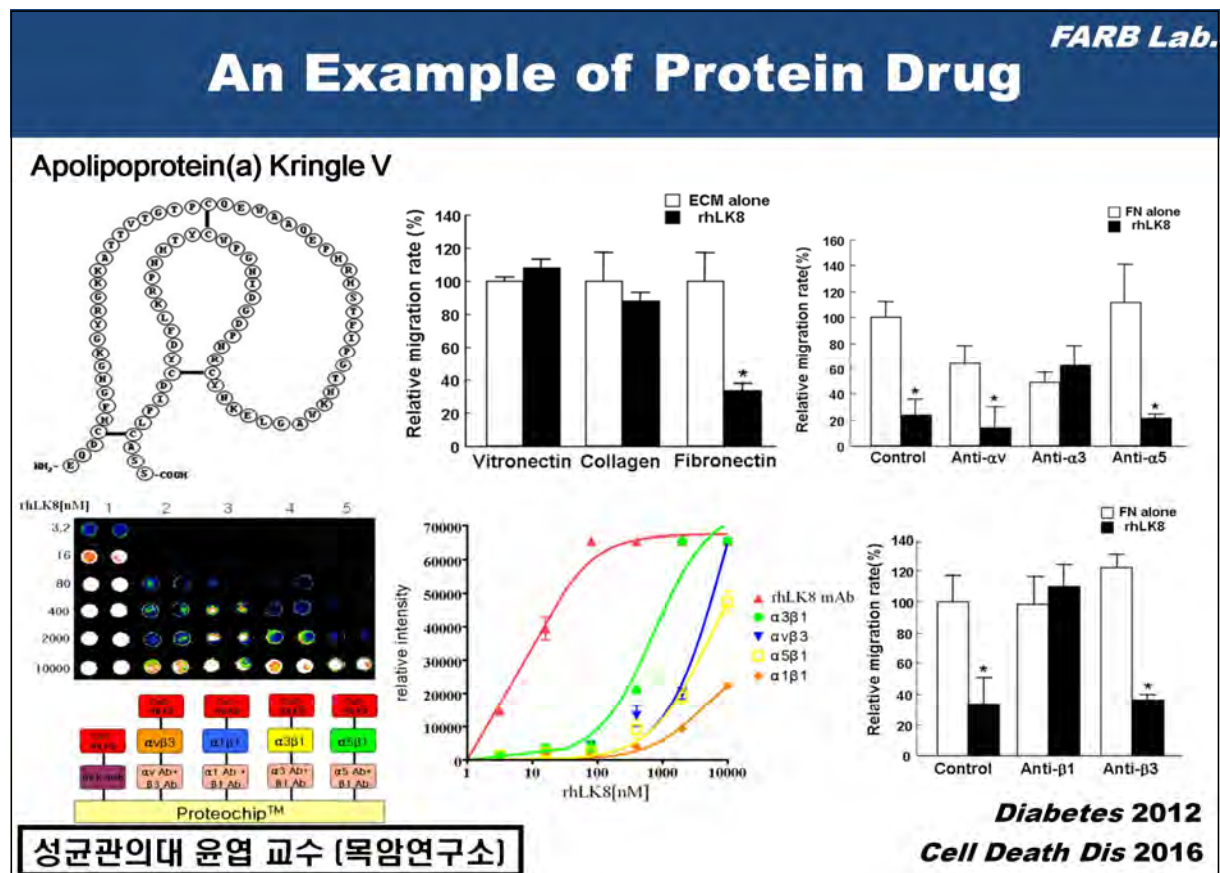
FARB Lab.

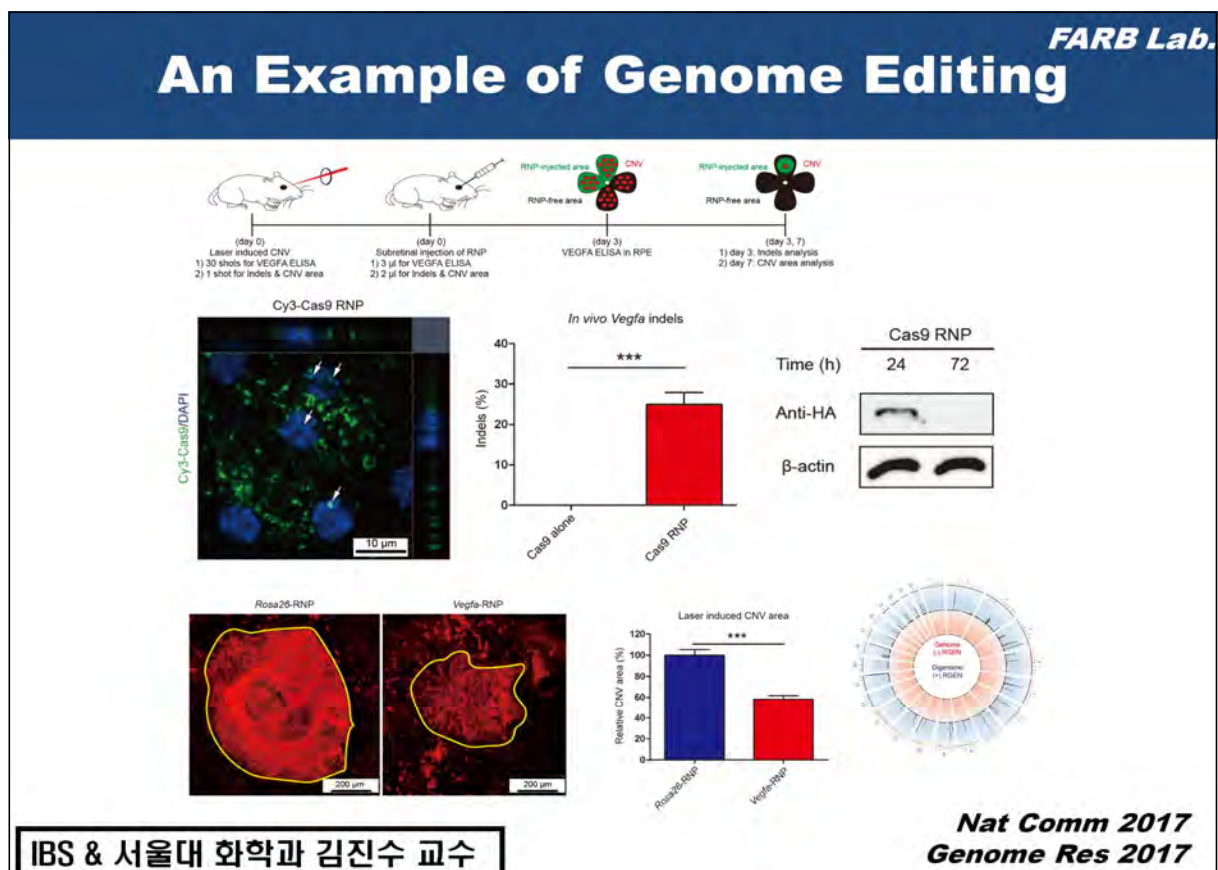
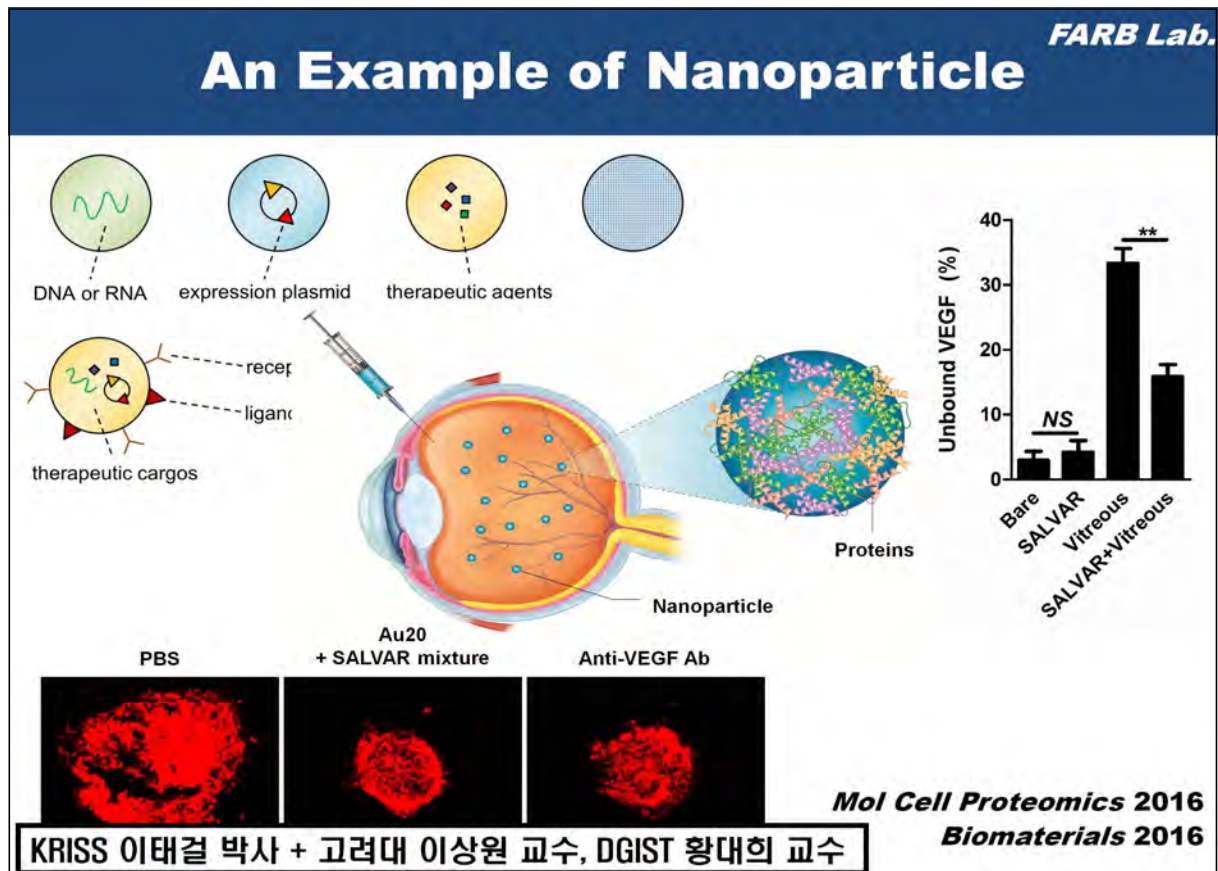
## An Example of Small Molecule













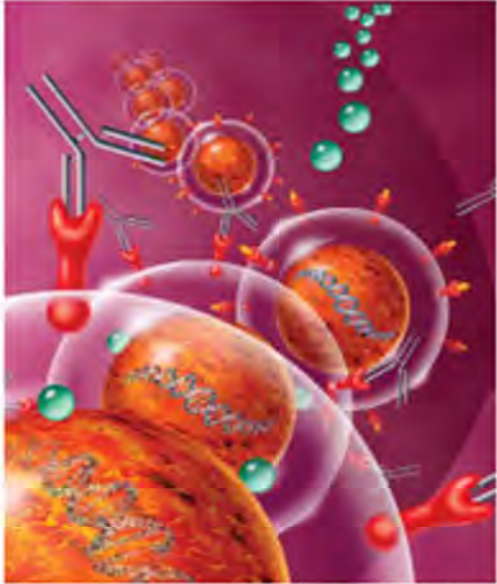
**FARB Lab.**

## Therapeutic Options in FARB Lab.

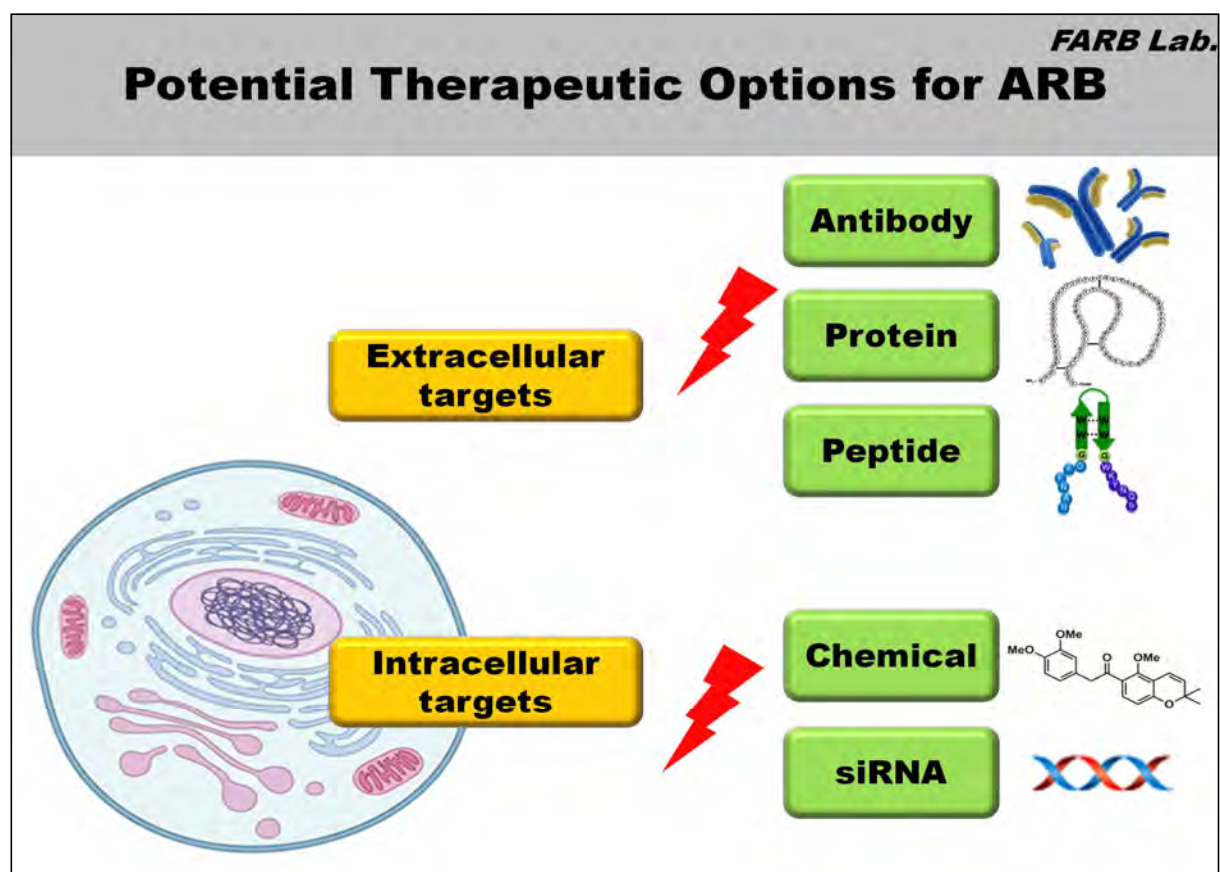
**Targets**

- **Growth factor:** peptide, antibody, nanoparticles
- **Complement system:** antibody
- **Interaction with ECM:** protein & peptide, antibody
- **Receptor binding:** small molecules, antibody
- **Receptor kinase & signaling:** small molecules
- RNA: RNAi
- DNA & Transcription factor: CRISPR/Cas9 system

**Molecular Platform**



Cartoons from [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com)

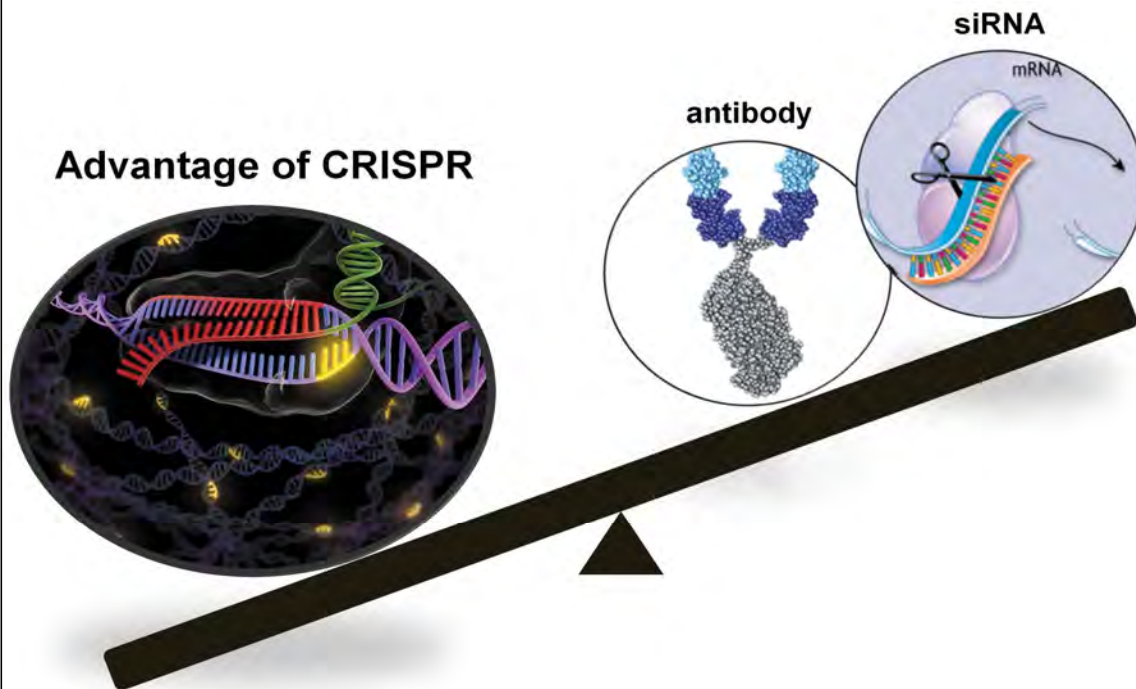




**FARB Lab.**

## Why **CRISPR**?

### Advantage of CRISPR

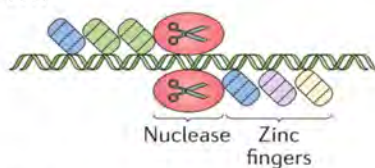


**FARB Lab.**

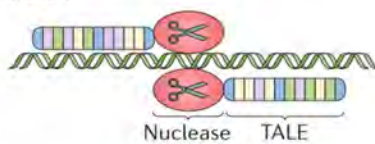
## Genome Editing

### Genome editing

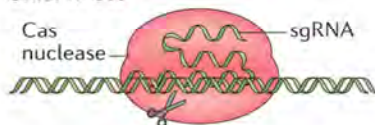
ZFN



TALEN

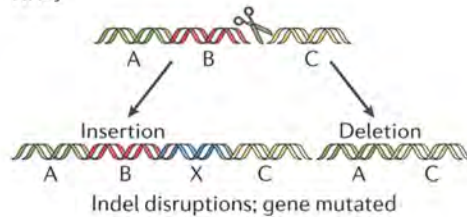


CRISPR-Cas

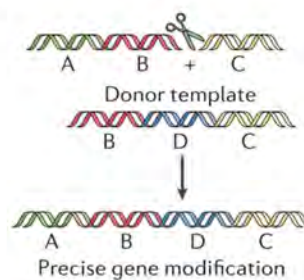


### DSB repair

NHEJ



HDR



Yin H et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017

FARB Lab.

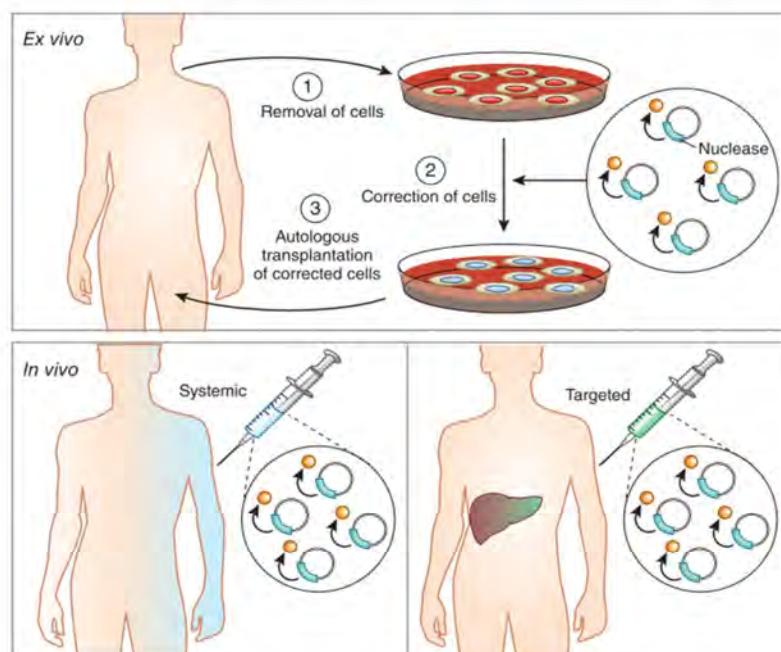
## Programmable Nuclease Platforms

	Zinc finger nuclease	TALEN	Cas9	Meganuclease
Recognition site	Typically 9–18 bp per ZFN monomer, 18–36 bp per ZFN pair	Typically 14–20 bp per TALEN monomer, 28–40 bp per TALEN pair	22 bp (20-bp guide sequence + 2-bp protospacer adjacent motif (PAM) for <i>Streptococcus pyogenes</i> Cas9); up to 44 bp for double nicking	Between 14 and 40 bp
Specificity	Small number of positional mismatches tolerated	Small number of positional mismatches tolerated	Positional and multiple consecutive mismatches tolerated	Small number of positional mismatches tolerated
Targeting constraints	Difficult to target non-G-rich sequences	5' targeted base must be a T for each TALEN monomer	Targeted sequence must precede a PAM	Targeting novel sequences often results in low efficiency
Ease of engineering	Difficult; may require substantial protein engineering	Moderate; requires complex molecular cloning methods	Easily re-targeted using standard cloning procedures and oligo synthesis	Difficult; may require substantial protein engineering
Immunogenicity	Likely low, as zinc fingers are based on human protein scaffold; FokI is derived from bacteria and may be immunogenic	Unknown; protein derived from <i>Xanthomonas</i> sp.	Unknown; protein derived from various bacterial species	Unknown; meganucleases may be derived from many organisms, including eukaryotes
Ease of <i>ex vivo</i> delivery	Relatively easy through methods such as electroporation and viral transduction	Relatively easy through methods such as electroporation and viral transduction	Relatively easy through methods such as electroporation and viral transduction	Relatively easy through methods such as electroporation and viral transduction
Ease of <i>in vivo</i> delivery	Relatively easy as small size of ZFN expression cassettes allows use in a variety of viral vectors	Difficult due to the large size of each TALEN and repetitive nature of DNA encoding TALENs, leading to unwanted recombination events when packaged into lentiviral vectors	Moderate: the commonly used Cas9 from <i>S. pyogenes</i> is large and may impose packaging problems for viral vectors such as AAV, but smaller orthologs exist	Relatively easy as small size of meganucleases allows use in a variety of viral vectors
Ease of multiplexing	Low	Low	High	Low

Cox DB et al. *Nat Med* 2015

FARB Lab.

## Clinical Application of Genome Editing



Cox DB et al. *Nat Med* 2015



FARB Lab.

## Potential Applications of Genome Editing

### Establishment of HIV-1 resistance in CD4<sup>+</sup> T cells by genome editing using zinc-finger nucleases

Elena E Perez<sup>1,2</sup>, Jianbin Wang<sup>3</sup>, Jeffrey C Miller<sup>3</sup>, Yann Jouvenot<sup>3,4</sup>, Kenneth A Kim<sup>3</sup>, Olga Liu<sup>1</sup>, Nathaniel Wang<sup>3</sup>, Gary Lee<sup>3</sup>, Victor V Bartsevich<sup>3</sup>, Ya-Li Lee<sup>3</sup>, Dmitry Y Guschin<sup>3</sup>, Igor Rupniewski<sup>3</sup>, Adam J Waite<sup>3</sup>, Carmine Carpenito<sup>3</sup>, Richard G Carroll<sup>1</sup>, Jordan S Orange<sup>2</sup>, Fyodor D Urnov<sup>3</sup>, Edward J Rebar<sup>3</sup>, Dale Ando<sup>3</sup>, Philip D Gregory<sup>3</sup>, James L Riley<sup>1</sup>, Michael C Holmes<sup>3</sup> & Carl H June<sup>1</sup>



Perez EE et al. *Nat Biotechnol* 2008

### Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection

Justin Eyquem<sup>1\*</sup>, Jorge Mansilla-Soto<sup>1\*</sup>, Theodoros Giavridis<sup>1</sup>, Sjoukje J. C. van der Stegen<sup>1</sup>, Mohamad Hamieh<sup>1</sup>, Kristen M. Cunnanan<sup>2</sup>, Ashlesha Odak<sup>1</sup>, Mithat Gönen<sup>2</sup> & Michel Sadelain<sup>1</sup>



Eyquem J et al. *Nature* 2017

### In vivo genome editing restores haemostasis in a mouse model of haemophilia

Hojun Li<sup>1</sup>, Virginia Haurigot<sup>1</sup>, Yannick Doyon<sup>2</sup>, Tianjian Li<sup>2</sup>, Sunnie Y. Wong<sup>2</sup>, Anand S. Bhagwat<sup>1</sup>, Nirav Malani<sup>3</sup>, Xavier M. Anguela<sup>4</sup>, Rajiv Sharma<sup>1</sup>, Lacramiora Ivanciu<sup>1</sup>, Samuel L. Murphy<sup>1</sup>, Jonathan D. Finn<sup>1</sup>, Fayaz R. Khazi<sup>1</sup>, Shangzhen Zhou<sup>1</sup>, David E. Paschon<sup>1</sup>, Edward J. Rebar<sup>2</sup>, Frederic D. Bushman<sup>1</sup>, Philip D. Gregory<sup>2</sup>, Michael C. Holmes<sup>2</sup> & Katherine A. High<sup>1,4</sup>



Li H et al. *Nature* 2011

FARB Lab.

## Potential Applications of Genome Editing

### Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy

Chengru Long<sup>1,2,3,4</sup>, Leonela Amoasi<sup>1,2,3,4</sup>, Alex A. Mireault<sup>1,2,3</sup>, John R. McAnally<sup>1,2,3</sup>, Hui Li<sup>1,2,3,4</sup>, Efrain Sanchez-Ortiz<sup>1,2,3</sup>, Samadrita Bhattacharyya<sup>1,2,3</sup>, John M. Shelton<sup>1</sup>, Rhonda Bassel-Duby<sup>1,2,3</sup>, Eric N. Olson<sup>1,2,3,4</sup>



### In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy

Christopher E. Nelson<sup>1,3</sup>, Chady H. Hakim<sup>3</sup>, David G. Ousterout<sup>1,3</sup>, Pratiksha I. Thakore<sup>1,3</sup>, Eirik A. Moreb<sup>1,3</sup>, Ruth M. Castellanos Rivera<sup>4</sup>, Sarina Madhavan<sup>1,3</sup>, Xiufang Pan<sup>2</sup>, F. Ann Ran<sup>5,6</sup>, Winston X. Yan<sup>6,7,8</sup>, Aravind Asokan<sup>8</sup>, Feng Zhang<sup>5,9,10,11</sup>, Dongsheng Duan<sup>3,12</sup>, Charles A. Gersbach<sup>1,3,13,14</sup>

### In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells

Mohammadsharif Tabeibordbar<sup>1,2,3</sup>, Kexian Zhu<sup>1,2,4</sup>, Jason K. W. Cheng<sup>1</sup>, Wei Leong Chew<sup>2,4</sup>, Jeffrey J. Widrick<sup>2</sup>, Winston X. Yan<sup>6,7</sup>, Claire Maesmer<sup>1</sup>, Elizabeth Y. Wu<sup>1</sup>, Ru Xiao<sup>6</sup>, F. Ann Ran<sup>6,7</sup>, Le Cong<sup>6,7</sup>, Feng Zhang<sup>6,7</sup>, Luk H. Vandenberghe<sup>8</sup>, George M. Church<sup>5</sup>, Amy J. Wagers<sup>2,3</sup>

Long C et al. *Science* 2016; Nelson CE et al. *Science* 2016; Tabeibordbar M et al. *Science* 2016

### CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease


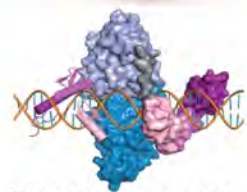
Su Yang<sup>1</sup>, Renbao Chang<sup>1,2,3</sup>, Huiming Yang<sup>1</sup>, Ting Zhao<sup>1</sup>, Yan Hong<sup>1</sup>, Ha Eun Kong<sup>1</sup>, Xiaobo Sun<sup>4</sup>, Zhaohui Qin<sup>5</sup>, Peng Jin<sup>1</sup>, Shihua Li<sup>1</sup> and Xiao-jiang Li<sup>1,6</sup>





Yang S et al. *J Clin Invest* 2017

<div>FARB Lab.</div> <div>Clinical Trials of Genome Editing</div>							
	Platform	Disease applications	Target	Strategy	Edited cells	Delivery	Trial number
Ex vivo	ZFN	HIV	CCR5	NHEJ	CD4 <sup>+</sup> T cells	AdV or mRNA	NCT00842634
							NCT01044654
							NCT01252641
							NCT01543152
							NCT02225665
							NCT02388594
							NCT02500849
	TALEN	Leukemia (B-ALL)	CCR5	NHEJ	CD34 <sup>+</sup> cells	mRNA	NCT02808442
							NCT02793856
	CRISPR-Cas	Solid tumors	PDCD1	NHEJ	T cells	DNA	NCT02867345
							NCT02863913
							NCT02867332
In vivo	ZFN	Hemophilia B	ALB, F9	HDR	Hepatocytes	AAV	NCT02695160
		Mucopolysaccharidosis I (MPSI)	ALB, IDUA	HDR	Hepatocytes	AAV	NCT02702115
		HPV-induced cervical precancerous lesions	HPV E7	NHEJ	Epithelial cells	DNA	NCT02800369

Cornu TI et al. *Nat Med* 2017

Zinc-finger nuclease

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

BRIEF REPORT

Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/  
Delta32 Stem-Cell Transplantation

Hütter G et al. *N Engl J Med* 2009

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 6, 2014 VOL. 370 NO. 10

Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells  
of Persons Infected with HIV

Tebas P et al. *N Engl J Med* 2014



FARB Lab.

## First Clinical Trial on CRISPR



BIO-MEDICINE

### First trial of CRISPR in people

Chinese team approved to test gene-edited cells in people with lung cancer.

BY DAVID CYRANOSKI

Chinese scientists are on the verge of being first in the world to inject people with cells modified using the CRISPR-Cas9 gene-editing technique.

A team led by Lu You, an oncologist at Sichuan University's West China Hospital in Chengdu, received ethical approval to test the cells in people with lung cancer on 6 July, and plans to start the trial next month.

That timeline puts the proposal ahead of a planned US trial to test CRISPR-Cas9-modified cells, also for the treatment of cancer.

"It's an exciting step forward," says Carl June, a clinical researcher in immunotherapy at the University of Pennsylvania in Philadelphia.

Last month, the US trial was approved by an advisory panel of the US National Institutes of Health (NIH) but had yet to receive a green light from the US Food and Drug Administration (FDA) and a university review board. There have also been a number of human clinical trials using an alternative gene-editing technique, including one led by June, that have helped patients to combat HIV — but none so far has used CRISPR.

The Chinese trial will enrol patients who

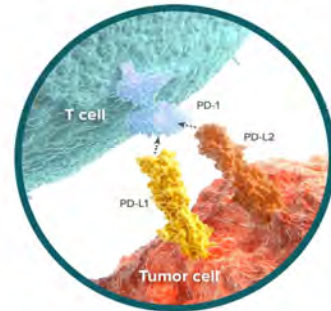
have metastatic non-small cell lung cancer and for whom chemotherapy, radiation therapy and other treatments have failed. "This technique is of great promise in bringing benefits to patients," says Lu.

#### CHROMOSOME SNIP

Lu's team will extract immune cells called T cells from the participants' blood, and use CRISPR-Cas9 technology — which pairs a molecular guide able to identify specific genetic sequences on a chromosome with an enzyme that can snip the chromosome at that spot — to knock out a specific gene in the



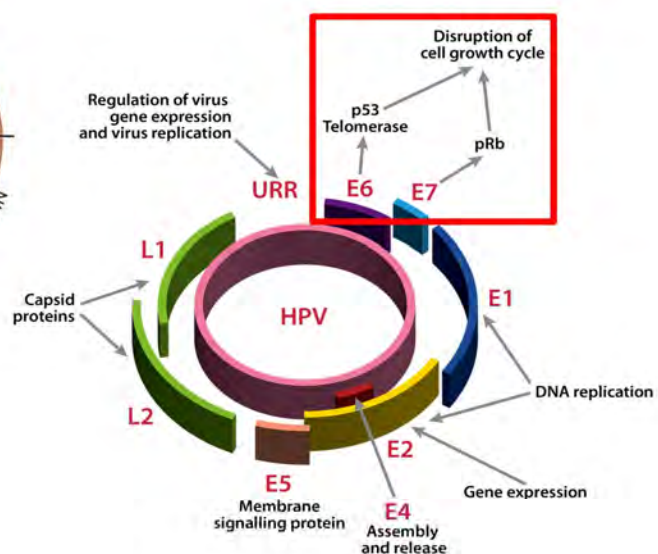
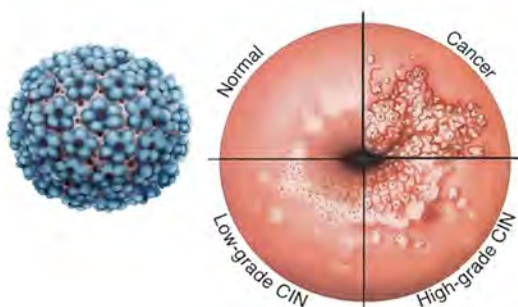
WEST CHINA HOSPITAL, SCU  
WEST CHINA SCHOOL OF MEDICINE, SCU



476 | NATURE | VOL 535 | 28 JULY 2016

FARB Lab.

## First Clinical Trial on *In Vivo* CRISPR



## 생명윤리 및 안전에 관한 법률

### 제47조(유전자치료)

① 인체 내에서 **유전적 변이를 일으키는 일련의 행위에 해당하는 유전자 치료에 관한 연구**는 다음 **각 호의 모두에 해당하는 경우에만** 할 수 있다. <개정 2015.12.29.>

1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증, 그 밖에 생명을 위협하거나 심각한 장애를 불러일으키는 질병의 치료를 위한 연구

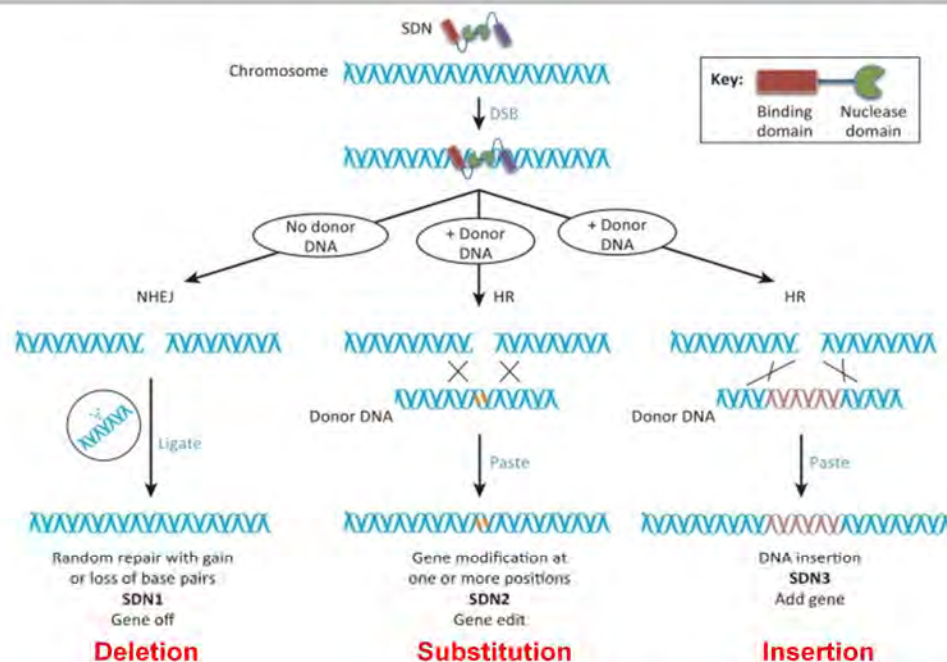
2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 유전자치료의 효과가 다른 치료법과 비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료를 위한 연구

② **유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료에 관한 연구**는 **제1항제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만** 할 수 있다.

<신설 2015.12.29.>

③ 유전자치료는 배아, 난자, 정자 및 태아에 대하여 시행하여서는 아니 된다. <개정 2015.12.29.>

## Site-Directed Nuclease (SDN)



Podevin N et al. *Trends Biotechnol* 2013



FARB Lab.

## International Summit on Genome Editing



### Clinical Use: **Germline**

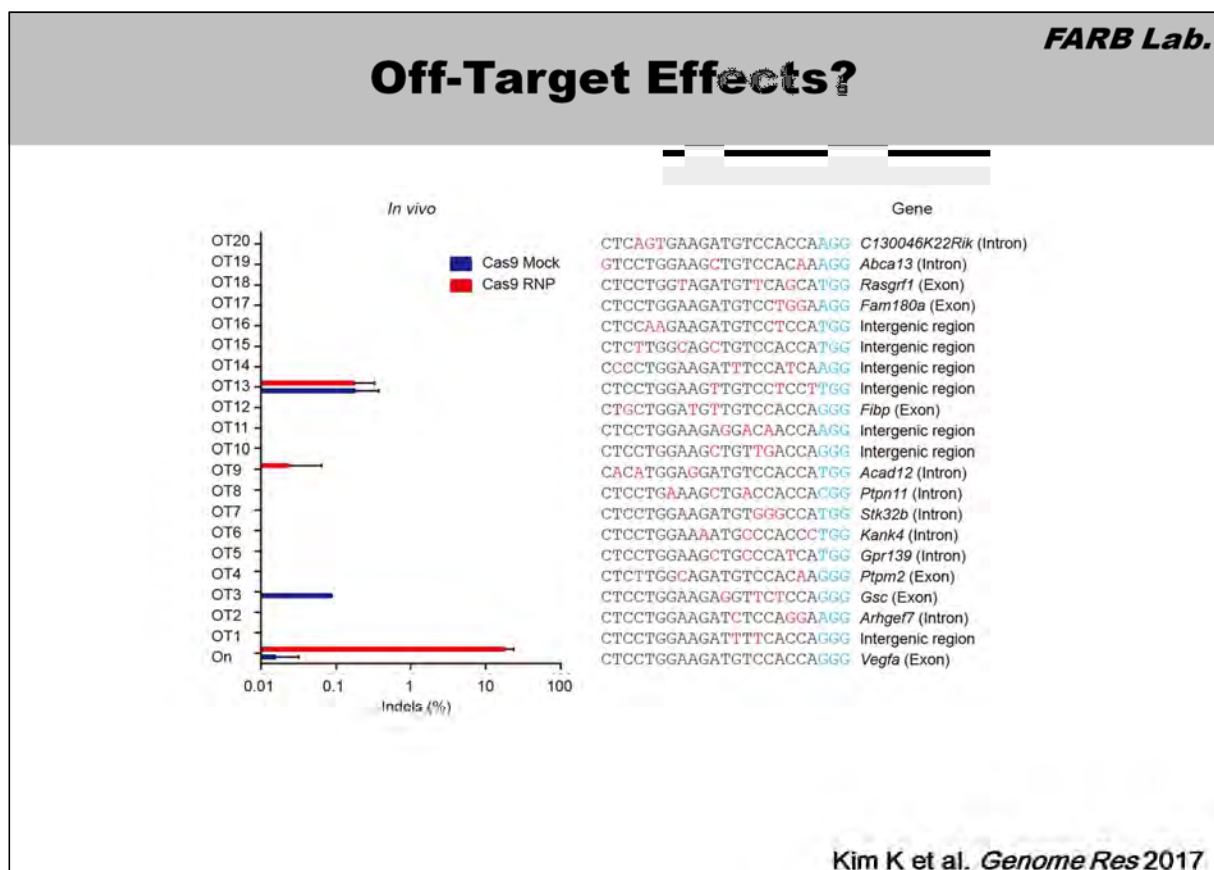
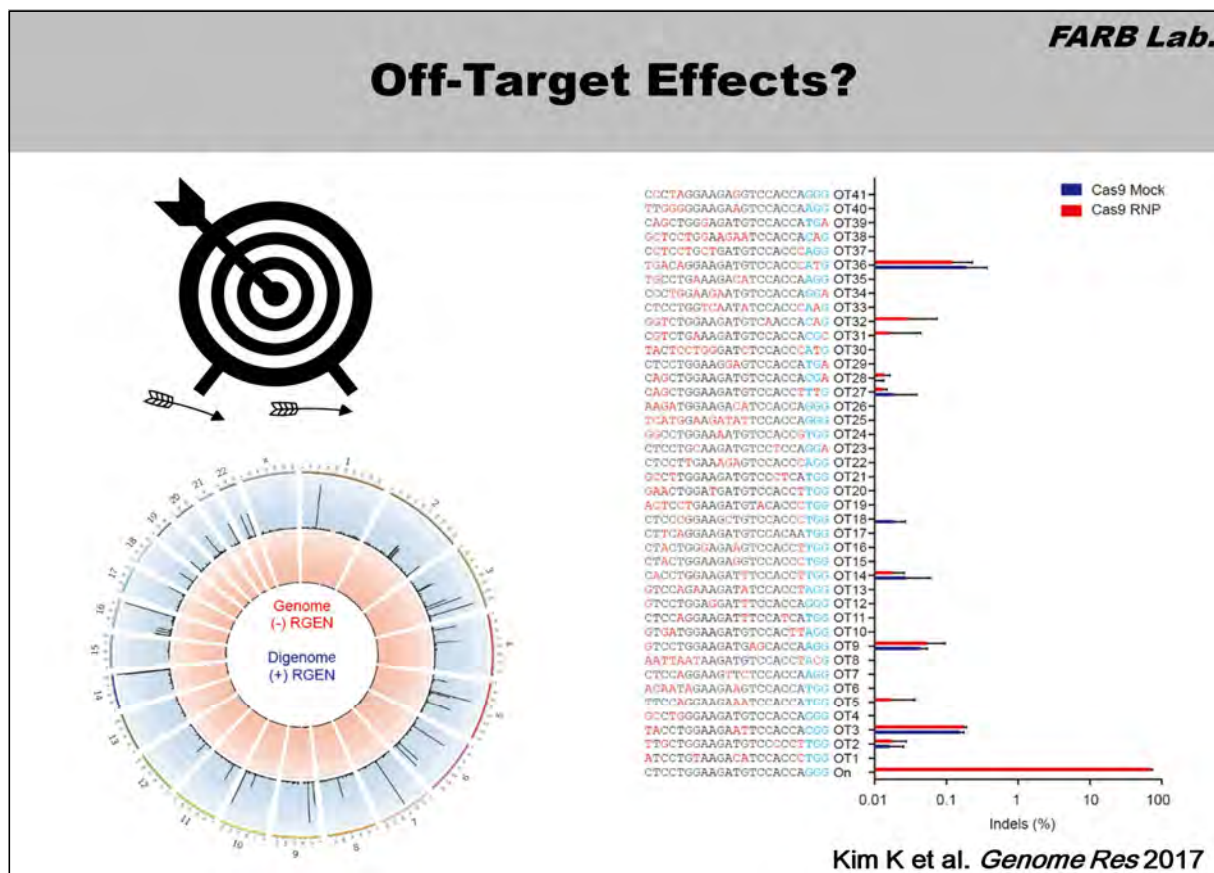
It would be irresponsible to proceed with any clinical use of germline editing unless and until (i) the relevant safety and efficacy issues have been resolved, based on appropriate understanding and balancing of risks, potential benefits, and alternatives, and (ii) there is broad societal consensus about the appropriateness of the proposed application. Moreover, any clinical use should proceed only under appropriate regulatory oversight. At present, these criteria have not been met for any proposed clinical use: the safety issues have not yet been adequately explored; the cases of most compelling benefit are limited; and many nations have legislative or regulatory bans on germline modification. However, as scientific knowledge advances and societal views evolve, the clinical use of germline editing should be revisited on a regular basis.

FARB Lab.

## International Summit on Genome Editing



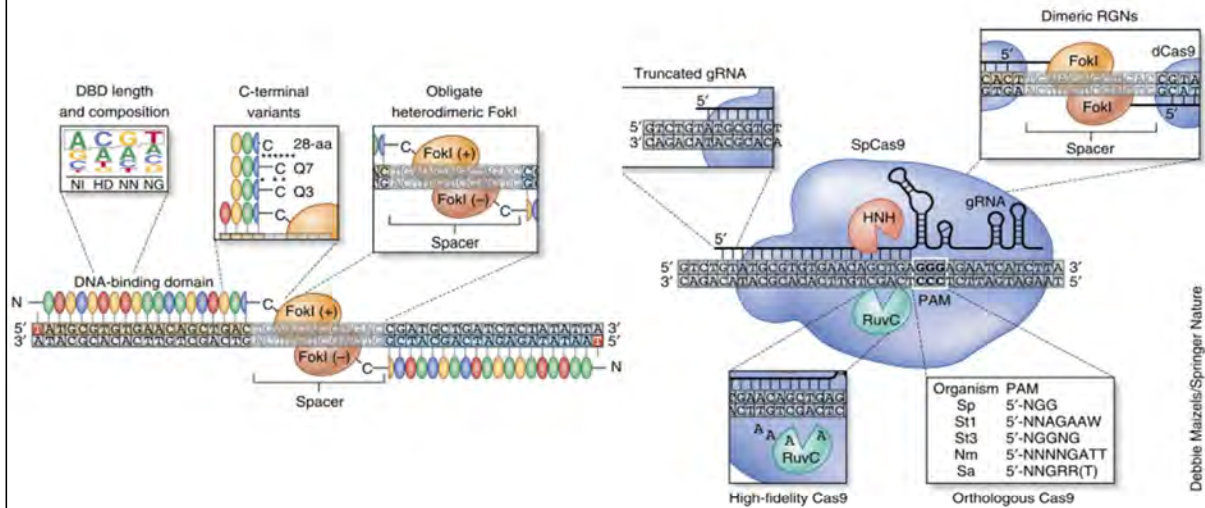
Clinical Use: **Somatic**. Many promising and valuable clinical applications of gene editing are directed at altering genetic sequences only in somatic cells – that is, cells whose genomes are not transmitted to the next generation. Examples that have been proposed include editing genes for sickle-cell anemia in blood cells or for improving the ability of immune cells to target cancer. There is a need to understand the risks, such as inaccurate editing, and the potential benefits of each proposed genetic modification. Because proposed clinical uses are intended to affect only the individual who receives them, they can be appropriately and rigorously evaluated within existing and evolving regulatory frameworks for gene therapy, and regulators can weigh risks and potential benefits in approving clinical trials and therapies.





**FARB Lab.**

## Improving Specificity of Genome Editing

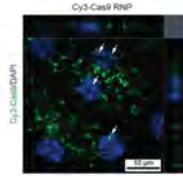
Cornu TI et al. *Nat Med* 2017

**FARB Lab.**

## Genome Editing in Retinal Diseases

### Genome surgery using Cas9 ribonucleoproteins for the treatment of age-related macular degeneration

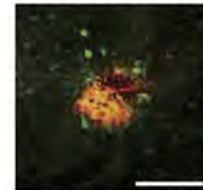
Kyoungmi Kim,<sup>1,6</sup> Sung Wook Park,<sup>2,3,6</sup> Jin Hyoung Kim,<sup>3</sup> Seung Hwan Lee,<sup>1</sup>  
Daesik Kim,<sup>1,4</sup> Taeyoung Koo,<sup>1</sup> Kwang-eun Kim,<sup>1,4</sup> Jeong Hun Kim,<sup>2,3,5</sup>  
and Jin-Soo Kim<sup>1,4</sup>



Kim K et al. *Genome Res* 2017

### *In vivo* genome editing with a small Cas9 orthologue derived from *Campylobacter jejuni*

Eunji Kim<sup>1,2,\*</sup>, Taeyoung Koo<sup>1,3,\*</sup>, Sung Wook Park<sup>4,5,\*</sup>, Daesik Kim<sup>1,6</sup>, Kyoungmi Kim<sup>1</sup>, Hee-Yeon Cho<sup>1</sup>,  
Dong Woo Song<sup>2</sup>, Kyu Jun Lee<sup>2</sup>, Min Hee Jung<sup>2</sup>, Seokjoong Kim<sup>2</sup>, Jin Hyoung Kim<sup>4,5</sup>, Jeong Hun Kim<sup>4,5,7</sup>  
& Jin-Soo Kim<sup>1,3,6</sup>



Kim e et al. *Nat Commun* 2017

### *Nrl* knockdown by AAV-delivered CRISPR/Cas9 prevents retinal degeneration in mice

Wenhan Yu<sup>1</sup>, Suddhasil Mookherjee<sup>1</sup>, Vijender Chaitankar<sup>2</sup>, Suja Hiriyanna<sup>1</sup>, Jung-Woong Kim<sup>2</sup>,  
Matthew Brooks<sup>2</sup>, Yasaman Ataeijannati<sup>1</sup>, Xun Sun<sup>2</sup>, Lijin Dong<sup>3</sup>, Tiansen Li<sup>2</sup>, Anand Swaroop<sup>2</sup>  
& Zhijian Wu<sup>1</sup>



Yu W et al. *Nat Commun* 2017

경청해 주셔서 감사합니다.

# II

## 지정토론



## 토론좌장 약력

성 명	이 동 수	
소 속	서울대학교	
1. 학 력		
기 간	학 교 명	전 공 및 학 위
1982 1990	서울대학교 서울대학교	학사 박사
2. 주 요 경 력		
기 간	기 관 명	직위, 직책
1982~1986	서울대학교병원	전공의
1986~1989	국군수도병원	육군군의관
1989~1990	서울대학교병원	전임의
1990~	서울대학교 의과대학	교수
2006~2014	서울의대핵의학교실	주임교수
2002~	Eur J Nucl Med Mol Imaging	편집위원
2003~	J Nucl Med	편집위원
2010~2012	대한핵의학	회장
2010~	J Nucl Cardiol	편집위원
2012~2014	대한나노의학	회장
2013~	분자의학바이오	제약학과장
2015~	서울대학교 생명공학공동연구원	연구원장



## 토론자 약력

성 명	김 연 수	
소 속	충남대학교 신약전문대학원	
1. 학 력		
기 간	학 교 명	전공 및 학위
1978~1982	서울대학교 자연대학 미생물학과	미생물학 이학사
1984~1989	서울대학교 자연대학 미생물학과	바이러스학 이학박사
1989~1994	Univ. of Wisconsin at Madison	Post-Doc
2. 주 요 경 력		
기 간	기 관 명	직위, 직책
1995~1998	연세의대 암연구소	조교수
1998~1999	한국생명공학연구원	책임연구원
2003~2015	인제대학교 식의약생명공학과/ 인당분자생물학연구소	교수/소장
2015~	충남대학교 신약전문대학원	교수
2011~2012	한국연구재단 생명공학단 신약개발분과	전문위원(RB)
2012~2014	한국연구재단 국책연구본부 생명공학단	단장
2011~2012	한국유전자세포치료학회	회장
2014~2015	한국생화학분자생물학회	학술위원회 위원장
2014~2015	범부처 전주기신약개발사업단	운영위원
2015~현재	미래부 바이오의료기술사업 추진위원회	위원
현재	KOBIC 운영위원회	위원
현재	식약처 유전자치료제 전문가협의체	전문위원
현재	식약처 중앙약심	위원
3. 연 구 분 야		
- virus-host interaction		
- development of viral vector system for gene therapy		
- functional genomics study using lentiviral RNAi/CRISPR system		





## 토론요약문

김 연 수

충남대학교 교수

유전자치료 임상연구가 처음 시도된 1990년 이후 20 여 년 동안 많은 기술의 발전에 힘입어 많은 종류의 불치병이나 난치병으로 여겨져 왔던 질환(선천성면역결핍증, 혈우병, 백혈병, 유전성 지질분해효소결핍증, 악성흑색종, 선천성 실명 등)들의 성공적인 임상시험결과들이 속속 발표되고 있다. 2012년부터는 선진국에서 유전자치료제들이 시판허가를 받고 있으며 글로벌 제약회사들이 유전자치료제 개발에 많은 자금을 투자하고 있다.

유전자치료제 개발 초기에는 바이러스벡터에 의한 유전물질의 도입 및 이에 따른 유전자 발현의 인위적 조절에 대한 막연한 불안감이 있어 상대적으로 관련법규나 가이드라인이 매우 엄격하게 제정 및 적용 되었으나, 25년간 2천 건이 넘는 임상시험자료 분석결과와 비약적인 과학기술의 발달로 인한 인체 유전체 관련 지식의 폭발적인 고도화를 통해 선진국들의 유전자치료 임상시험에 대한 규제 및 가이드라인들이 현재 과학기술 수준에 합당하게 수정 보완되고 있으며 유전자치료 및 유전자치료제에 대한 정의도 현실에 맞추어 개정되었다.

현재 2/3상 및 3상이 진행 중인 40건에 가까운 임상시험의 대상질환 및 임상시험에 허가받은 유전자 전달체를 분석해 보면 십여년 전에는 허가가 어려웠던 렌티바이러스벡터들이 대거 사용허가를 받고 사용되고 있으며, 대상질환도 종류를 제한하지 않고 치료제 개발의 필요성(현재 효과가 우수한 치료제가 없거나, 기존 치료제 보다 효과가 월등히 우수하다고 판단되는 경우)과 치료기전의 과학적 근거만 입증되면(전임상시험을 통해 안전성과 유효성이 확인되면) 임상시험에 진입할 수 있도록 제한을 두지 않고 있다는 것을 알 수 있다.

일본의 경우, 미국에서의 유전자치료 임상시험 허가를 기반으로 1993년 매우 엄격하고(미국의 가이드라인 보다 보수적으로) 까다로운 가이드라인을 제정하였으나, 교토대학 야마나카교수의 역분화 줄기세포 기술개발 이후 세포치료 및 유전자치료와 관련된 법규가 대폭 수정되어 현대 과학수준에 부합하는 수준에서의 임상연구는 가능하도록 개정하였다. 우리나라는 경우는 1999년 일본의 가이드라인과 거의 동일한 수준으로 유전자치료 가이드라인을 제정한 후, 글로벌

별 수준에 부합하는 내용으로 관련 가이드라인들이 수정 및 보완되고 있으나, 그 이후 2005년 제정된 생명윤리 및 안전에 관한 법률에서는 유전자치료에 대한 정의가 일반인 및 비전공자들에게는 자칫 부정적인 오해를 야기할 수 있는 (다른 국가의 규정에서는 사용하지 않는) 용어를 선택하여 유전자치료제 개발 연구에 걸림돌이 될 수 있는 근거를 제공하고 있다.

#### 제47조(유전자치료)

① 인체 내에서 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위에 해당하는 유전자 치료에 관한 연구는 다음 각 호의 모두에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <개정 2015.12.29.>

1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증, 그 밖에 생명을 위협하거나 심각한 장애를 불러일으키는 질병의 치료를 위한 연구

2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 유전자치료의 효과가 다른 치료법과 비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료를 위한 연구

② 유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료에 관한 연구는 제1항제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <신설 2015.12.29.>

③ 유전자치료는 배아, 난자, 정자 및 태아에 대하여 시행하여서는 아니 된다. <개정 2015.12.29.>

생명윤리법 제47조 유전자치료의 정의를 보면 인체 내에서 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위라고 규정되어 있다. 유전적 변이는 일반적으로 유전자 돌연변이(genetic mutation)를 지칭하는 용어로 인식되고 있다. 과학적 관점에서 보자면 유전자 돌연변이가 꼭 생명체에 해로운 것만은 아니지만, 일반인들의 생각에는 매우 부정적으로 인식되고 있는 용어이다. 다른 국가들의 관련 법규나 가이드라인에도 mutation을 유발하는 행위로 규정하지 않고 있다. 우리나라 식약처가 발행한 생물학적 제제 품목허가 심사규정(2조 15항)에 보면 유전자치료제에 대한 정의가 아주 정확하게 기술되어 있다.

2조 15항 : “유전자치료제”란 질병치료 등을 목적으로 인체에 투입하는 유전물질 또는 유전물질을 포함하고 있는 의약품을 말한다.

상기 유전자치료제의 정의는 미국 등 선진국들의 규정에 있는 것들과 거의 대동소이하다. 그러므로 생명윤리법의 유전자치료에 대한 정의도 유전적 변이라는 용어를 삭제하는 수정이 필요하다.

상기 법률 ①항의 유전자치료 정의에 포함된 “유전적 변이”라는 용어는 현재 많은 관심을 받고 있는 유전체 편집기술(우리나라에서는 유전자 가위기술로 더 많이 알려져 있는)을 사용하는 유전자치료를 규제하기 위한 선택이라고 이해된다. 유전체 편집기술 적용으로 일어나는 염색체 상의 변화는 일부 염기서열의 소실, 치환, 첨가, 교정 등이 보고되고 있다. 그러나 ②항에서 규

정하는 유전자치료에서도 사용하는 벡터의 종류에 따라 염색체 상에 염기서열의 첨가를 기반으로 하는 치료법도 포함된다. 실제 규정을 적용할 때 혼란이 예상되는 규정이다. 또한 2015년 12월 미국에서는 미국, 캐나다, 영국, 중국, 일본의 대표자들이 모여 합의한 결과 유전체편집기술을 활용하는 치료도 기존 유전자치료 범주에 포함되는 기술이라고 정의를 내린 바 있다. 물론 유전체편집기술을 포함하여 기존 유전자치료기술도 생식세포에 적용하여 인체에 시술하는 일체의 행위는 금지되어 있다. 우리나라 생명윤리법에서 유전체편집기술의 적용을 더욱 엄격히 규제하고자 하는 의도는 충분히 이해되는 바이나 해당 기술의 안전성(오프타겟 효과의 해결, 유전체 안전성 유지 증거 확보 등)이 과학적으로 증명되지 못하면 어느 나라 규제기관 및 심의위원회에서 임상시험 허가를 내어줄 리는 없다고 믿는다.

그러므로

①항의 유전자치료 정의 및 제한규정 문구를 ②항의 문구로 대신하고

유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료를 관한 연구는 제1항 아래 제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만 할 수 있다.

②항은 삭제하는 수정이 필요할 것으로 생각된다.

더불어 보다 전향적으로 수정하자면,

③항만 남겨 놓고 나머지는 삭제하는 것을 검토하는 것이 필요한 시점이라고 생각된다.



## 토론자 약력

성 명	김 옥 주		
소 속	서울대학교 의과대학 인문의학교실		
1. 학 력			
기 간	학 교 명	전 공 및 학 위	
1982~1989	서울대학교의과대학	의학 / 의학사	
1989~1992	서울대학교자연과학대학	과학사 / 석사	
1993~1998	미국미네소타대학교의과대학	의료윤리 및 의사학 / 박사	
2. 주 요 경 력			
기 간	기 관 명	직위, 직책	
1998~2001	미국 하버드대학교	박사후 연구원	
2003. 10~2004. 4	WHO, FERCAP, Western	International Fellow	
2004~현재	IRB	조교수(2004), 부교수(2008),	
2005~현재	서울대학교의과대학	교수(2014)	
		위원	
2008~현재	서울대학교 생명윤리심의위원회		
2011~현재	한국의료윤리학회	총무이사	
	서울대학교병원	센터장	
	임상연구윤리센터		
2005~현재	국가생명윤리위원회 전문위원회	위원	
	대한의사학회		
2015~현재	한국생명윤리학회	부회장	
2015~현재	유네스코 국제생명윤리위원회	부회장	
2016~현재		위원(한국대표)	



## 토론요약문

김 옥 주  
서울대학교 교수

# 유전자교정 기술 도입 및 활용을 위한 법제도 개선방안 (토론)

김옥주 서울대학교  
2017년 8월 3일

## Overarching Principles for Research on and Clinical Applications of Human Gene Editing

National Academy of Sciences. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance (2017.2)

1. Promoting well-being
2. Transparency
3. Due care
4. Responsible science
5. Respect for persons
6. Fairness
7. Transnational cooperation

### Principles of Biomedical ethics

- Beneficence and nonmaleficence.
- openness and sharing of information
- international and professional norms.
- Autonomy
- Justice (risks and benefits be equitably distributed)

"All people have equal moral value, regardless of their genetic qualities."

## The principle of transnational cooperation

- collaborative approaches to research and governance while respecting different cultural contexts.
- This principle includes
  - (1) respect for differing national policies
  - (2) coordination of regulatory standards and procedures whenever possible
  - (3) transnational collaboration and data sharing among different scientific communities and responsible regulatory authorities



## Regulatory Pathway for a Medical Product Created Using Genome Editing

STEP	Primary Regulatory Authorities (USA)	Primary Regulatory Authorities (Korea)
Laboratory research in cells and tissues	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institutional biosafety Committee (IBC)</li> <li>• Institutional review board (IRB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBC,</li> <li>• IRB</li> </ul>
Laboratory research in human embryonic stem cells or embryos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institutional embryonic stem cell research oversight committees (ESCROs) or embryo research oversight (EMRO) committees</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 생명윤리 및 안전에 관한 법률</li> </ul>
Preclinical animal studies	IACUC	IACUC
Clinical trials (Investigational New Drug [IND] application)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRB • IBC • NIH Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) (advisory)</li> <li>• U.S. FDA, Office of Tissues and Advanced Therapies, Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRB, IBC</li> <li>• 생명윤리 및 안전에 관한 법률</li> </ul>
New medical product application (Biologic Licensing Application)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA CBER</li> </ul>	Korea MKFDS

## Areas of Science, Ethics, and Governance

- Basic Research Using Genome Editing
- Somatic Genome Editing
- Heritable Genome Editing
- Enhancement

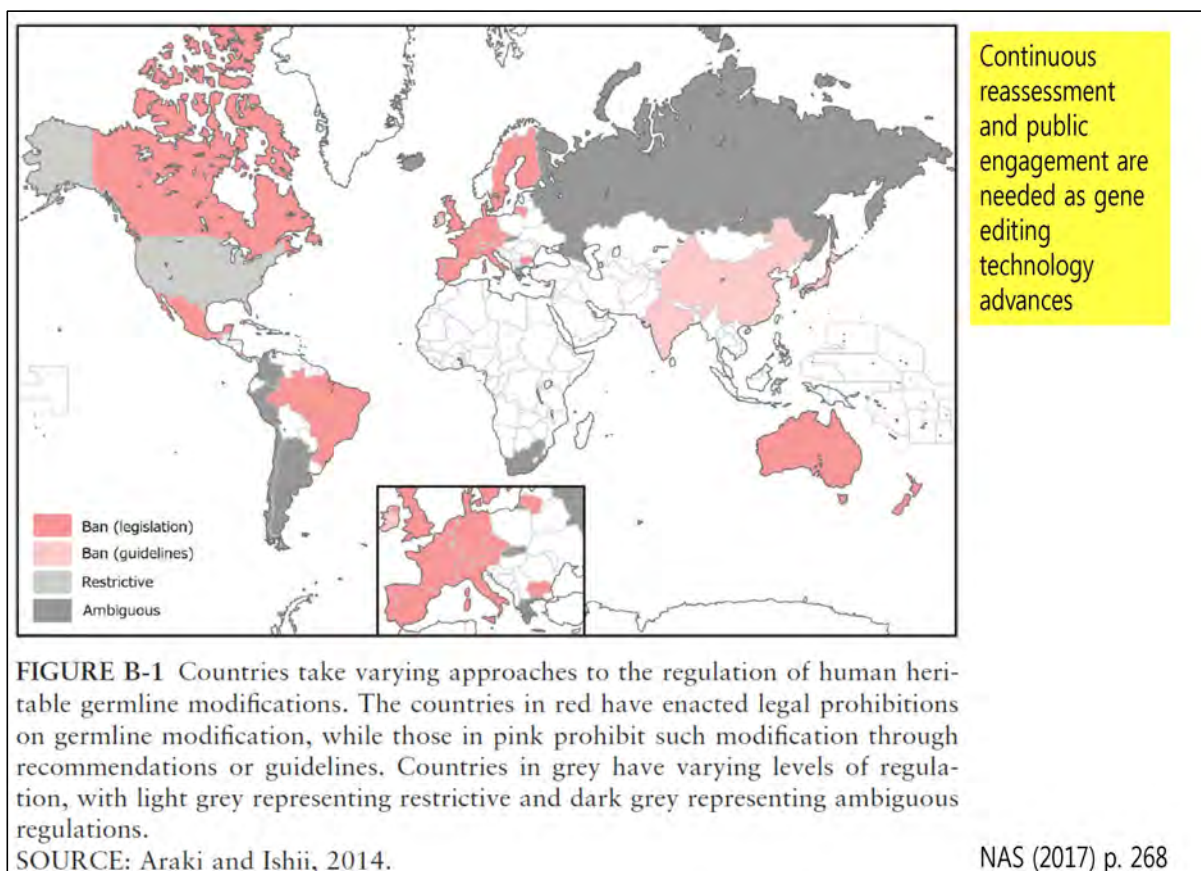
## Areas of Science, Ethics, Governance

Areas	Regulation Governance
Basic Research Using Genome Editing	Existing regulatory infrastructure and processes for reviewing and evaluating basic laboratory genome editing research with human cells and tissues should be used to evaluate future basic laboratory research on human genome editing.
Somatic Genome Editing	Existing regulatory infrastructure and processes for reviewing and evaluating somatic gene therapy to treat or prevent disease and disability should be used to evaluate somatic gene therapy that uses genome editing. * Beyond that, transparent and inclusive public policy debates should precede
Heritable Genome Editing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• within a robust and effective regulatory framework</li> <li>• with restrictions • continued reassessment of both health and societal benefits and risks, with broad ongoing participation and input by the public;</li> </ul>
Enhancement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatory agencies should not at this time authorize clinical trials of somatic or germline genome editing for purposes other than treatment or prevention of disease or disability.</li> </ul>

National Academy of Sciences. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance (2017.2.)

## 한국의 현행 법률 – 생명윤리 및 안전에 관한 법률

- 제47조(유전자치료) ① 인체 내에서 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위에 해당하는 유전자 치료에 관한 연구는 다음 각 호의 모두에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <개정 2015.12.29> 1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증, 그 밖에 생명을 위협하거나 심각한 장애를 불러일으키는 질병의 치료를 위한 연구
- 2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 유전자치료의 효과가 다른 치료법과 비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료를 위한 연구
- ② 유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료에 관한 연구는 제1항제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <신설 2015.12.29>
- ③ 유전자치료는 배아, 난자, 정자 및 태아에 대하여 시행하여서는 아니 된다. <개정 2015.12.29>



## Necessity of Public engagement

- Extensive and inclusive public participation should precede clinical trials for any extension of human genome editing beyond treatment or prevention of disease or disability.
- understanding the sociopolitical, ethical, and legal aspects of genome editing of the human germline; for enhancement
- evaluating the efficacy of efforts to build public communication and engagement on these issues into regulatory or policy-making infrastructures.



## 토론자 약력

성 명	김 진 수		
소 속	서울대학교		
1. 학 력			
기 간		학 교 명	전 공 및 학 위
1987		서울대학교	학사
1989		서울대학교	석사
1994		University of Wisconsin-Madison	박사
2. 주 요 경 력			
기 간		기 관 명	직위, 직책
1994~1997		Howard Hughes Medical Institute	연구원
1997~1999		삼성생명과학연구소	연구책임자
1999~2005		(주)тол젠	대표이사/연구소장
2005~2016		서울대학교 화학부	조교수 부교수 정교수
2014~		기초과학연구원 유전체 교정	연구단장
2016~		서울대학교 화학부	겸임교수



## 토론자 약력

성 명	박 규 형		
소 속	서울대학교 의과대학 안과학교실		
1. 학 력			
기 간	학 교 명	전 공 및 학 위	
1986.3~1992.2	서울대학교 의과대학	학사	
1999.3~2001.2	서울대학교 의과대학	석사	
2001.3~2005.8	서울대학교 의과대학	박사	
2. 주 요 경 력			
기 간	기 관 명	직위, 직책	
1993.3~1996.4	육군	군의원	
1996.5~2000.2	서울대학교병원	전공의	
2000.3~2001.2	서울대학교병원	전임의	
2001.3~2003.2	충북대학교 의과대학	전임강사	
2003.2~2009.9	서울대학교의과대학 분당서울대병원	조교수	
2009.10~2014.8	서울대학교의과대학 분당서울대병원	부교수	
2014.9~현재	서울대학교의과대학 분당서울대병원	교수	
2008.3~2009.3	미국메이요클리닉	박사후과정	
2014.7~2016.6	대한안과학회	총무이사	
2016.6~현재	대한안과학회	안질환역학위원장	





## 토론요약문

박 규 형

분당서울대학교병원 교수

2017년 한림원탁토론회



Technologynetwork(2017)

### 망막 질환과 유전자 교정

서울대학교 의과대학 안과학교실

분당서울대병원 안과

박 규 형



**KAST** 한국과학기술한림원  
The Korean Academy of Science and Technology



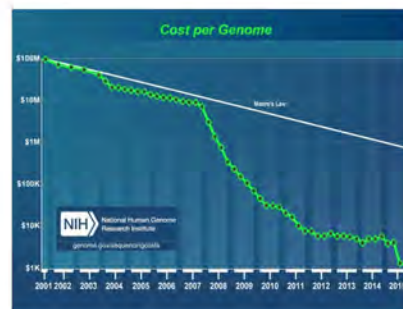
분당서울대학교병원  
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY BUNDAENG HOSPITAL

## Contents

- Background: Personalized medicine in ophthalmology
- Preclinical studies of CRISPR/Cas9 in retinal diseases
- Candidate Diseases & Genes of CRISPR/Cas9
- Hurdles in genome editing
- Gene therapy, artificial retina, stem cell

SNUH

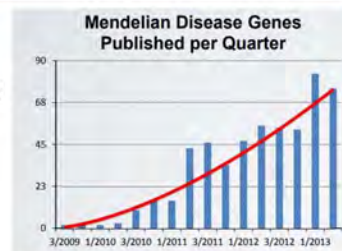
## Post-Genomic Era & Precision Medicine



### Mendelian disorders

- Increased access to genomics has led to rapid identification of Mendelian disease genes

**1 new Medelian disease gene/day**



*At currents rates, the primary allele for most recognized Medelian disorders will be identified in 5 years*

SNUH

## Identification of disease-associated genes

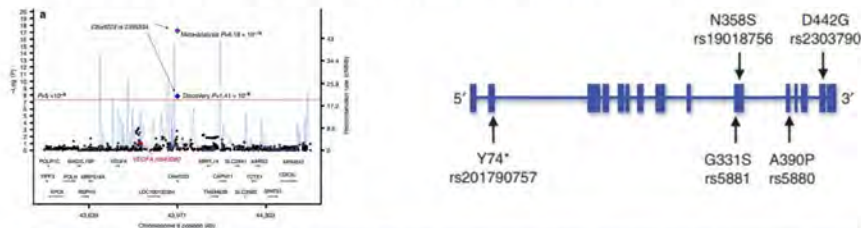
### ARTICLE

Received 21 May 2014 | Accepted 9 Dec 2014 | Published 28 Jan 2015

DOI: 10.1038/ncomms7063

OPEN

### New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians



**Table 4 | Results of association of the five observed CETP rare variants with exudative age-related macular degeneration using gene-based tests in 2,119 cases and 5,691 controls in the discovery stage.**

Gene	No. of variants	Variants (minor allele counts)	Unconditional analysis <sup>a</sup>	Conditional analysis <sup>a</sup>
CETP	5	Tyr74* (3), Gly331Ser (56), Asn358Ser (2), Ala390Pro (81), Asp442Gly (536)	$P = 5.38 \times 10^{-6}$	$P = 0.96$

<sup>a</sup>Gene-based tests on mutational load (additive allele based using Burden tests) at CETP, unconditioned and conditioned for CETP Asp442Gly.

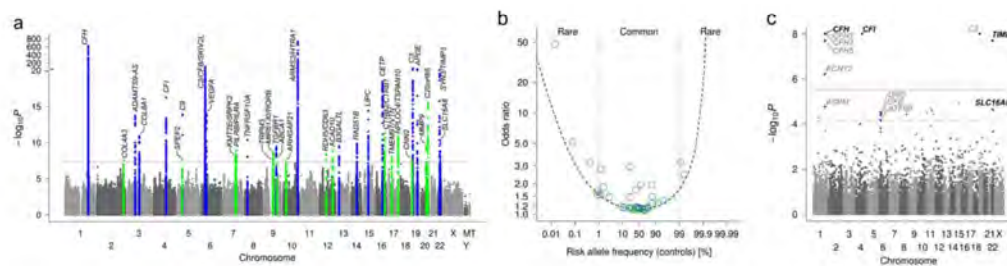
Nature commun. 2015

SNUH

## Identification of disease-associated genes

nature  
genetics

A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants



Nature Genetics. 2016

SNUH



## From Diagnosis to Treatment

### ORIGINAL ARTICLE

#### Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders

Yaping Yang, Ph.D., Donna M. Muzny, M.Sc., Jeffrey G. Reid, Ph.D., Matthew N. Sanborn, Ph.D., Alicia Willis, Ph.D., Patricia A. Ward, M.S., Alicia Branton, M.S., Joke Bruening, Ph.D., Fan Xia, Ph.D., Zhiyong Niu, Ph.D., Matthew Hardison, Ph.D., Richard Pearson, Ph.D., Mir Reza Behrman, M.D., Magalie S. Leduc, Ph.D., Amelia Kirby, M.D., Peter Pham, M.Sc., Jennifer Scall, Ph.D., Min Wang, Ph.D., Yan Ding, M.D., Steven E. Wynn, M.D., Ph.D., James R. Lupski, M.D., Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., Richard A. Gibbs, Ph.D., and Christine M. Eng, M.D.

Table 5. Inheritance Pattern and Medical Presentation of Patients with Established Molecular Diagnosis.

Primary Phenotype Category	No. of Patients Tested	Positive Diagnosis				Rate of Positive Diagnosis (95% CI)
		Autosomal Dominant Trait	Autosomal Recessive Trait	X-Linked Trait	Two Traits	
		number of patients				percent
Neurologic disorder	60	9	6	4	1	20 (13-26)
Neurologic disorder and other organ-system disorder	140	19	4	5	3	22 (16-30)
Specific neurologic disorder	13	1	3	0	0	31 (13-58)
Non-neurologic disorder	37	4	3	0	0	19 (9-34)
Total	250	33	16	9	4	25 (17-31)

NEJM 2013

### Original Investigation

#### Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders

Hare Lee, Ph.D., Joshua L. Deignan, Ph.D., Hagit Dorn, M.S., CSC, Samuel P. Strom, Ph.D., Shih-Kuan, Ph.D., Fabrice Quenneville, M.D., King-Hui Dai, M.D., Tracy Toy, B.S., Brent Harry, B.S., Michael Hootman, Ph.D., Michelle Fox, M.S., CSC, Beryl L. Fager, M.D., John A. Mariner-Agosto, M.D., PhD, David A. Wang, M.D., Vireni V. Chung, M.D., M.S., Perry B. Shieh, M.D., PhD, Christine G. Palmer, Ph.D., CSC, Katrina M. Duple, Ph.D., Wayne H. Grody, M.D., PhD, Eric Vilain, M.D., PhD, Stanley F. Nelson, M.D.

Table 1. Overall Molecular Diagnosis Rate

	Total (N = 814)		CES Test				
	No. of Patients	% (95% CI)	Probable (n = 338)		True (n = 410)		Other (n = 66)*
			No. of Patients	% (95% CI)	No. of Patients	% (95% CI)	
Diagnosis	213	26 (3-29)	74	22 (18-27)	127	31 (27-36)	12 (11-129)
Potential diagnosis	228	28 (3-31)	121	36 (31-41)	84	20 (17-25)	23 (15 (14-47))
No significant variant	342	82 (59-46)	139	41 (36-46)	171	42 (38-47)	30 (14-57)
Other*	31	4 (3-5)	4	1 (0-3)	26	6 (4-9)	1 (0-9)

JAMA 2014

## Diagnosis

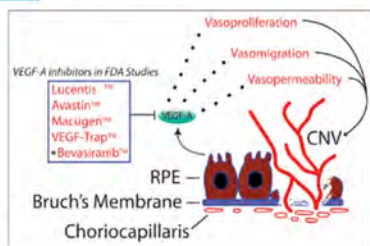
Disease causing mutation  
Associated factor

## Treatment

Gene therapy  
Protein drugs  
RNAi, oligonucleotide

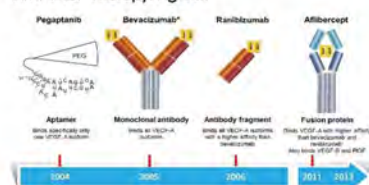
SNUH

## Anti-VEGF Therapy in Retinal Diseases

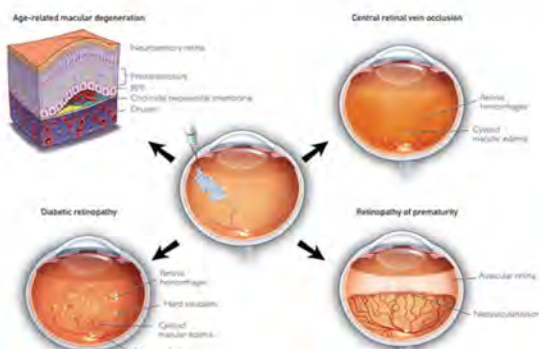


IMAGES ARE COURTESY OF THE AUTHORS.

### Anti VEGF Therapy: Agents



www.Eylea.com



Mohamed ELShafie presentation

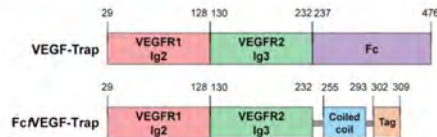
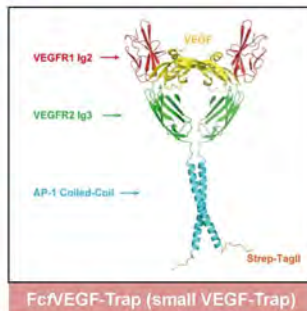
### Unmet needs in conventional Tx.

- Under/un responder
- Short half-life
- Progression despite treatment
- No fundamental treatment

➡ Oligonucleotide, RNAi, Nanoparticle ?

SNUH

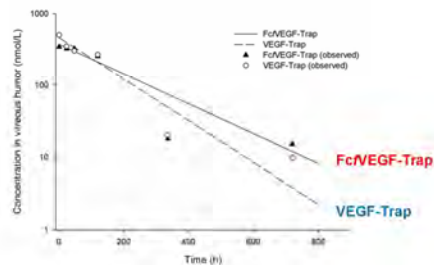
## Protein Domain Modification



```

1  MVSYWDTGVL  LCALLSCLLL  TGSSSGEFGR  PFVEMYSEIP  EIIHMTGGR
51  LVIPCRVTSP  NITYTLRKF  LDTLIPDGKR  IWDNRAGFI  ISNATYKEIG
101 LMTCEATVNG  HLYKTNVLR  RQNTIIDGS  VVLSPSHGIE  LSVGKLVIN
151 CTARTELVNG  IDFNWEYPS  KHQKELVNE  DLKTSQSGEM  KKFLSTLTID
201 GVTRSDQGLY  TCAABSGMT  KKNSTFVRVR  EKSGDIDKTH  TCPPCAPDL
251 ECGGDIARLE  ERVRLKQW  SELASTANML  REQVAQLKQ  VNYSLRPET
301 GRSHLPQFEK
  
```

KAIST Homin Kim



### Vitreous PK

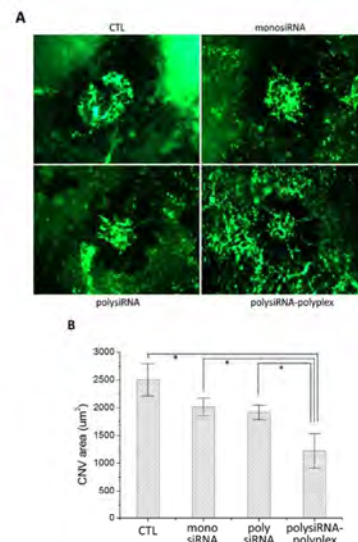
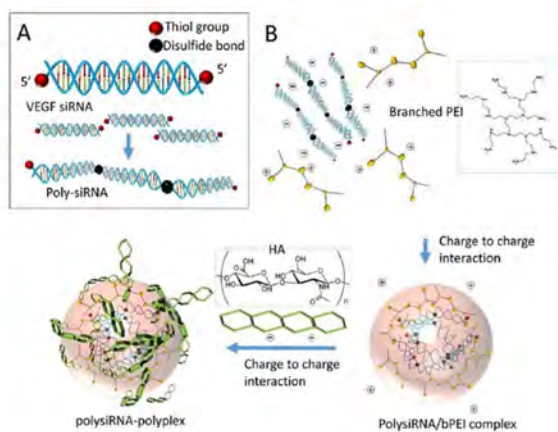
Drug	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	$V_d/F$ (mL)
FcVEGF-Trap (200 $\mu\text{g}$ )	145.02 (26.09)	209.22 (26.09)	37.44 (8.05)	7832.22 (22.46)	5.34 (8.06)
VEGF Trap (300 $\mu\text{g}$ )	103.99 (25.64)	150.02 (25.64)	67.37 (8.36)	10107.73 (21.69)	4.45 (8.36)

IOVS, In Press

SNUH

## Beyond Protein Drugs

### Nanosized polysiRNA polyplex



Lee et al. Mol Pharm 2016;13:1988-95

SNUH

## Gene Therapy in Medelian disorders

### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 14, 2015 VOL. 372 NO. 20

#### Long-Term Effect of Gene Therapy on Leber's Congenital Amaurosis

J. W. B. Bainbridge, M. S. Mehal, V. Sundaram, S. J. Robber, S. E. Barker, C. Ripamonti, A. Georgiadis, F. M. Mowat, S. G. Beattie, P. J. Gardner, K. L. Feathers, V. A. Luong, S. Yzer, K. Balagiri, A. Viswanathan, T. J. L. de Reuel, I. Castells, G. E. Holden, N. Tyler, F. W. Fitzke, R. G. Wehner, M. Nandini, A. T. Moore, D. A. Thompson, S. M. Peteram-Jones, M. Michaelides, L. J. van den Born, A. Stockman, A. J. Smith, G. Rubin, and R. R. Ali

Not available treatment

LCA: RPE65

Safety and efficacy

Improved retinal sensitivity (modestly & temporarily)

Random integration

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

#### Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:  
Spark Therapeutics

Collaborators:  
Children's Hospital of Philadelphia  
University of Iowa

Information provided by (Responsible Party):  
Spark Therapeutics

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT00990009

First received: October 21, 2009  
Last updated: March 24, 2017  
Last verified: March 2017  
History of Changes

Condition	Intervention	Phase
Inherited Retinal Dystrophy Due to RPE65 Mutations Leber Congenital Amaurosis	Biological: AAV2-hRPE65v2	Phase 3

Enrollment: 31

SNUH

## Gene Therapy in Medelian disorders

### Current clinical trials of IRD (ClinicalTrials.gov)

Phase	Conditions	target gene	Interventions	NCT Number
1/2	Achromatopsia	CNGB3	subretinal rAAV2(YF-P81.7-hCNGB3)	NCT02599922
1/2	Achromatopsia	CNGA3	Subretinal rAAV-hCNGA3	NCT02610582
1/2	Achromatopsia	CNGB3	subretinal AAV2/8 viral vector	NCT03001310
2	Choroideremia	REP1	subretinal AAV-REP1	NCT02407678
2	Choroideremia	REP1	subretinal AAV2-REP1	NCT02553135
2	Choroideremia	REP1	subretinal rAAV2-REP1	NCT02671539
1/2	Choroideremia	REP1	subretinal rAAV2-REP1	NCT01461213
1/2	Choroideremia	REP1	subretinal rAAV2-REP1	NCT02077361
1/2	Choroideremia	CHM	subretinal AAV2-hCHM	NCT02341807
1	LCA	RPE65	subretinal rAAV2-CB58-hRPE65	NCT00481546
1	LCA	RPE65	subretinal AAV2-hRPE65v2	NCT00516477
1/2	LCA	RPE65	subretinal AAV2-hRPE65v2 (contralateral eyes)	NCT01208389
3	LCA	RPE65	subretinal AAV2-hRPE65v2	NCT00999609
1	LCA	RPE65	subretinal rAAV2-hRPE65	NCT00821340
1	LCA	RPE65	subretinal AAV2/5 OPTIRPE65	NCT02781480
1/2	LCA	RPE65	subretinal tgAAG76 (AAV 2/2hRPE65p.hRPE65)	NCT00643747
1/2	LCA	RPE65	subretinal rAAV2-CB-hRPE65	NCT00749957
1/2	LCA	RPE65	subretinal rAAV2/4hRPE65	NCT01496040
1/2	LCA	RPE65	subretinal rAAV2/5-OPTIRPE65	NCT02946879
1/2	LHON	ND4	Intravitreal rAAV2-ND4	NCT01267422
3	LHON	ND4	intravitreal GS010 (AAV2/2-ND4)	NCT02652767
3	LHON	ND4	intravitreal GS010 (AAV2/2-ND4)	NCT02652780
1/2	Retinoschisis	RS1	intravitreal AAV8-scrS/IRSPHRS	NCT02317887
1/2	Retinoschisis	RS1	intravitreal rAAV2(YF-CB-hRS1)	NCT02416622
1	RP	MERTK	subretinal rAAV2-VMD2-hMERTK	NCT01482195
1/2	RP	channelrhodopsin-2	intravitreal RST-001 (optogenetics)	NCT02556736
1/2	RP, X-Linked	RPGR	subretinal AAV-RPGR	NCT03116113
1/2	Stargardt Disease	ABCA5	subretinal SAR422459, Lentiviral vector	NCT01367444
1/2	Stargardt Disease	ABCA5	subretinal SAR422459, Lentiviral vector	NCT01365992

SNUH

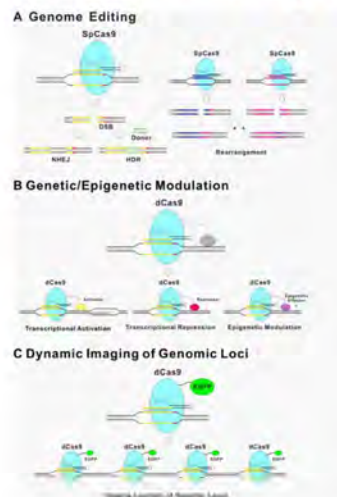


## Leading Edge – Genome Editing

- CRIPR-Cas9-based therapeutics provides the possibility for permanent treatment of genetic disease in wanted target locus



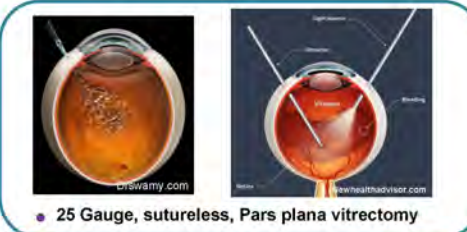
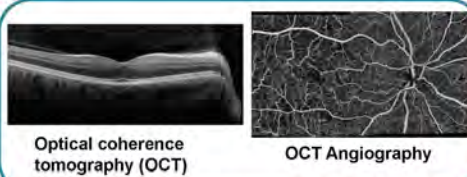
Mol Ther Nucleic Acids. 2017;7:211–222.



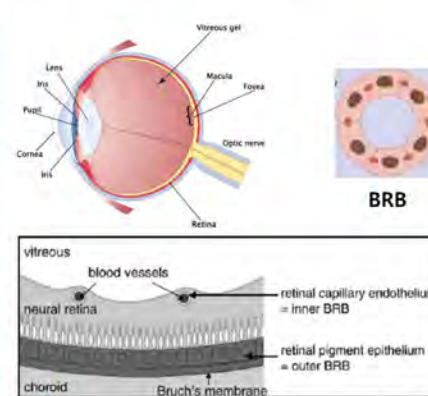
SNUH

## Retina - good target organ for genome editing

- A highly accessible



- Immune-privileged system



Favorable environment for gene therapy

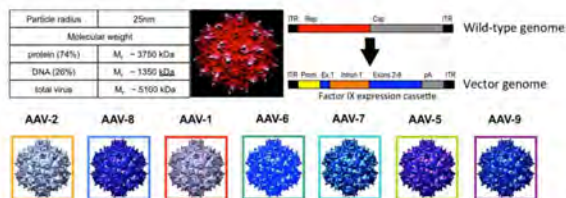
Curr Stem Cell Rep. 2017;3:112-23

SNUH

## Retina - good target organ for genome editing

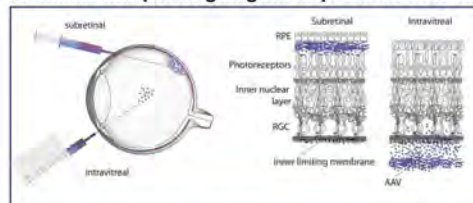
### Know-how from retinal gene therapy

#### 1. Established delivery system



Blood 2013. 122:23-36

#### 2. Stable and prolonged gene expression with minimal toxicity



Curr Stem Cell Rep. 2017;3:112-23

"The vanguard of the clinical translation of CRISPR-Cas9-based therapies"

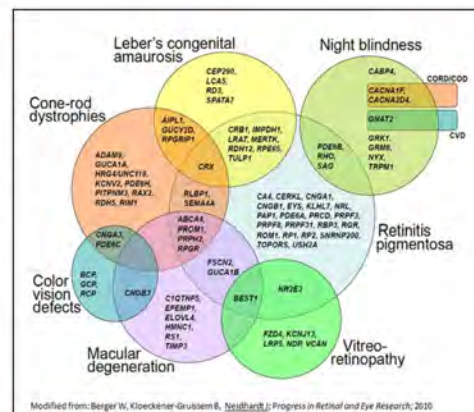
SNUH

## Target Disease & Genes for Genome Editing

### Inherited retinal dystrophies

- A significant cause of vision loss
- 256 genes (RetNet)
- Retinitis pigmentosa: 1.5 million worldwide
- Prevalence: 1/4000

Genetics in Medicine, 2015;17:245-52



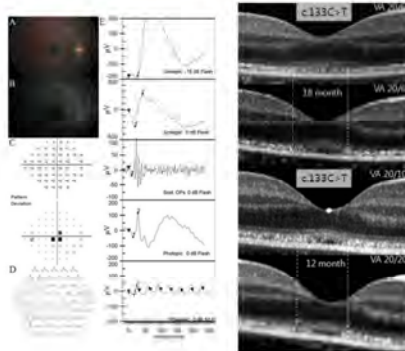
### SNUBH – Gene panel candidates (Korean)

# Main 35 Genes in RP, CD-CRD, LCA, STGD, Usher, OMD (from 256 IRD causing genes)  
RHO, PRPF31, RDS/PRPH2, RP1, IMPDH1, PRPF8, SNRNP200, RDH12, USH2A, ABCA4, PDE6A, PDE6B, RPE65, CNGA1, EYS, MAK, MERTK, TULP1, RPGR, RP2, MYO7A, GUCY2D, CRX, PROM1, SEMA4A, GUCA1A, ROM1, BEST1, PED6C, CEP290, CRB1, RPGRIP1, AIPL1, RP1L1, CYP4V2

SNUH

## Target Disease & Genes for Genome Editing

### ■ Occult Macular Dystrophy



#### [Previous reports]

c.133C>T, **p.Arg45Trp**  
 c.3596C>G, p.Ser1199Cys  
 c.3599G>T, p.Gly1200Val  
 c.3599G>C, p.Gly1200Ala  
 c.3599G>A, p.Gly1200Asp  
 c.3602T>G, p.Val1201Gly

Ahn et al. IOVS 2013

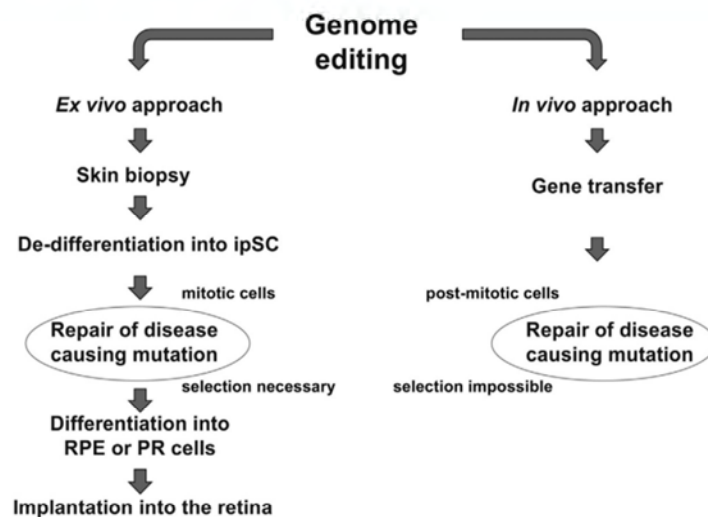
#### RP1L1



Two hot spots in the RP1L1 gene  
 (45 and 1196–1201)

SNUH

## Therapeutic approach



SNUH

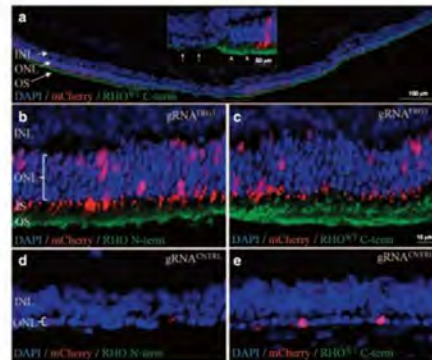
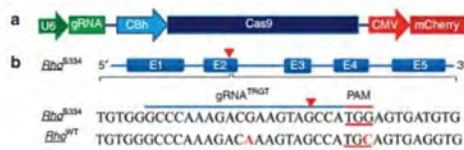


## Genome Editing in Retinal Disorders

### In vivo studies

ELSEVIER  
Molecular Therapy

#### In Vivo CRISPR/Cas9 Gene Editing Corrects Retinal Dystrophy in the S334ter-3 Rat Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa



Mol Ther. 2016;24:556-563

SNUH

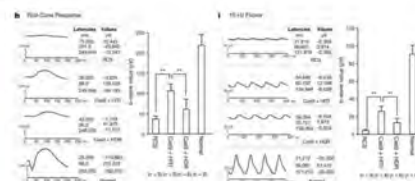
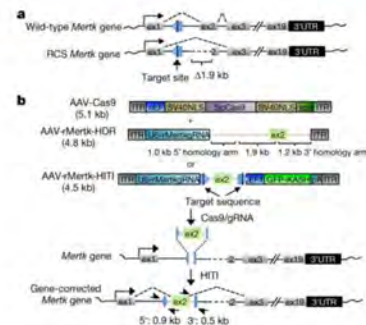
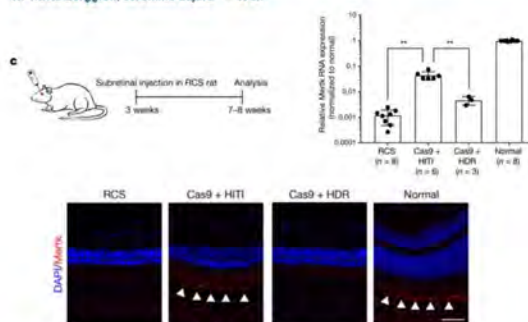
## Genome Editing in Retinal Disorders

### In vivo studies

nature

#### In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration

Keiichi Suzuki, Yuji Tsunekawa, Reyna Hernandez-Bentz, Jun Wu, Jie Zhu, Euseok J. Kim, Fumiyuki Hatanaka, Mako Yamamoto, Toshikazu Araoka, Zhe Li, Masakazu Kurita, Tomoaki Hishida, Mo Li, Emi Aizawa, Shicheng Guo, Song Chen, April Goebel, Rupa Devi Soligalla, Jing Qu, Tingshuai Jiang, Xin Fu, Maryam Jafari, Concepcion Rodriguez Esteban, W. Travis Berggren, Jeronimo Lajara \* et al.



SNUH

## Genome Editing in Retinal Disorders

### ■ Clinical trials of gene-editing-based therapeutics

Phase	Disease	Target gene	Vector	Nuclease	Ex/In vivo	Country	Status	NCT number
I	MPS I	IDUA	rAAV2/6	ZFN	In vivo	USA	Recruiting	NCT02702115
I	MPS II	IDS	rAAV2/6	ZFN	In vivo	USA	Recruiting	NCT03041324
I	Hemophilia B	Factor IX	rAAV2/6	ZFN	In vivo	USA	Recruiting	NCT02695160
I	Intermittent claudication	VEGF-A	DNA Plasmid	ZFN	In vivo	USA	Recruiting	NCT00080392
I	HIV-related malignancy	E7	ZFN-603 &-758	ZFN	In vivo	China	Recruiting	NCT02800369
I/II	B cell leukemia	CD19	rAAV2/6	CRISPR/Cas9	Ex vivo	China	Recruiting	NCT03166878

Additionally, 14 ex-vivo genome editing Clinical trials

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

*Acta Pharmacologica Sinica*, 2017;38:783-53

SNUH

## Clinical Hurdles

- A double-edged sword
  - Safety, efficacy, and quality control
- Safety
  - Off-target effect
  - Immunogenicity
  - Tumorigenicity
  - Safety of delivery systems
  - Impossible to trace infected cells
- Efficacy
  - Variation according to cell type and cell state
  - HDR-mediated DSB: low in non-cycling cells
  - Duration of gene editing
  - Mosaic effects

SNUH

## Clinical Hurdles

### Off-target effects

Table 1. Disease models tested by CRISPR/Cas9 mediated *in vivo* and *ex vivo* gene therapy<sup>a</sup>

Disease	Species	Delivery system	Delivery method	Therapeutic efficiency	Off-target	Reference
Hemophilia (recombinant type I)	Fab <sup>+</sup> mice	pCIS9-zebra (co-expressing Cas9 and SpCas9) and sgRNA oligo	HE	0.4%	<0.3%	(Yin et al., 2014)
Cerebral heart disease (CHD)	mouse	Adenovirus (co-expressing Cas9 and a guide RNA)	HE	33%-40%	No	(Ding et al., 2014)
Hemophilia (recombinant type I)	Fab <sup>+</sup> mice	Delivery of Cas9 mRNA by lipid nanoparticles and sgRNA HDR template by AAV	SD	>60%	<0.3%	(Yin et al., 2014)
Hypertension	Neoborn mice	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing a guide RNA and the donor DNA	IV	10%	No	(Yang et al., 2014)
DMD	mdx mice	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing a guide RNA	DI	<2%	<1%	(Nelson et al., 2014)
DMD	Neoborn mdx mice	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing a guide RNA	IP, DI, IO	1.3%±1.2%, 22.5%±2.8%, 4.1%±1.2%	No	(Long et al., 2014)
DMD	mdx mice	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing two guide RNAs	DI	39%±1.8%	Not detected	(Takeda et al., 2014)
Retinal dystrophy	Transgenic S334ter-mut	Px330 (co-expressing Cas9 and SpCas9)	DS followed by ET	100%	No	(Bakondi et al., 2014)
Intestine B	TR mutant mice	px330 (co-expressing Cas9 and SpCas9) donor: c-ODN or plasmid	HE	0.58%	Not detected	(Olsen et al., 2014)
PERKAR2 cardiac syndrome	HEK293 PERKAR2 transgenic and knock-in mice	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing a guide RNA	HE or IV	20%-40%	0.09%-0.48%	(Xie et al., 2014)
AMD	AMD mice	Cas9	SR	50%±4%	No	(Xie et al., 2017)
Hemophilia (recombinant type I)	Fab <sup>+</sup> mice	Px330 (co-expressing Cas9 and SpCas9)	HE	99%	<1.82	(Pudenz et al., 2014)
Retinitis pigmentosa	RCS rat	two AAVs, one expressing SpCas9 and the other expressing a guide RNA and HDR template	SR	4.3%	No	(Sunkin et al., 2014)
Hemophilia A	F8 deficient hemophilia A mice	Endothelial cells differentiated from corrected iPSCs	SC	>80%	No	(Park et al., 2017)
Sickle cell disease	NSG mice	proth of TET CD34 <sup>+</sup> HSPCs edited by CRISPR-Cas9	SG	37%±21%	No	(DeWitt et al., 2014)
Polyspermy	NSG mice	GFP and OSGR <sup>+</sup> HSPCs edited by CRISPR-Cas9	SG	40% (GFP <sup>+</sup> HSPCs), 14% (OSGR <sup>+</sup> HSPCs)	Not detected	(Deven et al., 2014)

a) AMD, age-related macular degeneration; NSG, NOD/SCID IL-2<sup>γ</sup> mice; HE, with type; RCS, royal college of ophthalmology; HDR, homology-independent recombination; HE, hydrodynamic injection; IV, intravenous injection; SD, systemic delivery; DI, intra-muscular; IP, intra-peritoneal; IO, intra-ocular; US, unilateral subretinal injection; ET, electroporation; IV, intra-muscular; SR, subretinal injection; AAV, adeno-associated virus; SC, subcutaneous injection; SG, transgenic; HSPCs, hematopoietic stem/progenitor cells.

SNUH

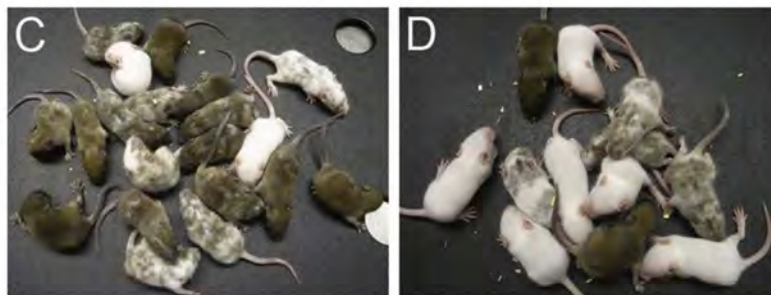
## Clinical Hurdles

### Mosaic effects

Somatic mosaicism and allele complexity induced by CRISPR/Cas9 RNA injections in mouse zygotes



Shuo-Ting Yen<sup>a,b</sup>, Min Zhang<sup>c</sup>, Jian Min Deng<sup>b</sup>, Shireen J. Usman<sup>b</sup>, Chad N. Smith<sup>d</sup>, Jan Parker-Thornburg<sup>d</sup>, Paul G. Swinton<sup>e</sup>, James F. Martin<sup>a,c,f</sup>, Richard R. Behringer<sup>a,b,\*</sup>



Developmental Biology 2014;393:3-9

SNUH



## Other treatments



J. Neural Eng. 14 (2017) 045002

L. Barak et al

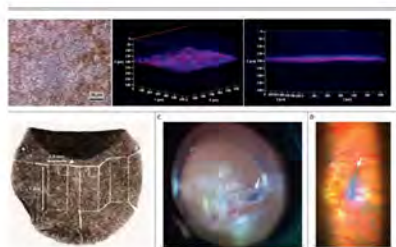
Table 1. Summary of retinal prosthetic systems.

Implantation site neurons in contact	Pros	Cons	Current devices; development stage (clinical/pre-clinical)
Epiretinal vitreous/retina inner retina-RGC's	-Potential for heat dissipation through the vitreous cavity -In proximity to the target RGC's	-No interaction with the retina mid-layer -Require metal tacks -Potential non-specific stimulation (RGC axons)	Argus II (Second Sight Medical Products); Clinical EPIRET3 (EPIRET GmbH); Clinical IRIS I and IRIS II (Pixium Vision); Clinical
Subretinal choroid/retina Outer retina- bipolar, amacrine, horizontal cells	-In proximity to the retina mid-layer:: natural amplification and modulation system -Avoid nonspecific stimulation of RGC axons	-Limited space constrains implant size -Risk of retinal-atrophy due to blocking of the retina-choroid link	Alpha-IMS (Retina Implant GmbH); Clinical PRIMA (Pixium Vision, Palanker et al); Preclinical BRIP; Preclinical
Suprachoroidal Choroid/sclera No direct contact	-Does not require vitrectomy. -Robust implant fixation -Reduced risk for damage the retina -Easier explantation -Potential for heat dissipation through choroid blood vessels.	-No direct interaction with neurons -Higher stimulation thresholds -Potentially lower spatial resolution due to current spreading	Bionic Vision Australia consortium; Clinical Seo et al, Seoul National University; Preclinical
Intrascleral In the sclera No direct contact	-Similar to Suprachoroidal approach and also, does not require incision of the choroid	Similar to Suprachoroidal approach	

J Neural Eng. 2017;14(4):045002.

SNUH

## Other treatments



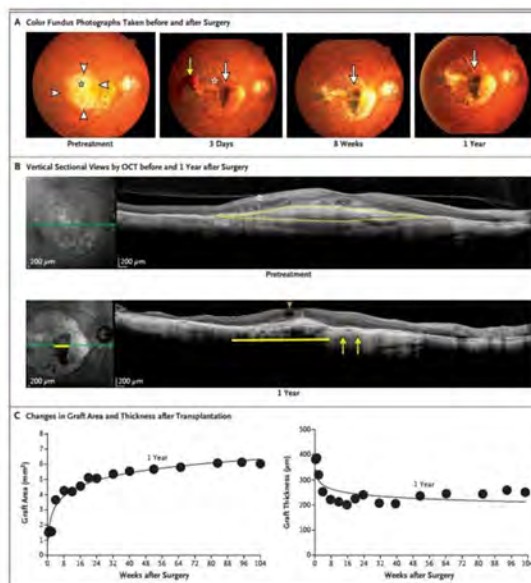
NATURE | VIEW

### Japanese man is first to receive 'reprogrammed' stem cells from another person

World-first transplant, used to treat macular degeneration, represents a major step forward in movement to create banks of ready-made stem cells.

David Cyranoski

26 March 2017



SNUH



**Thank you for your attention**

**Kyu Hyung Park, M.D., Ph.D.**

@ jiani4@snu.ac.kr

+82-31-787-7373

**SNUH** 분당서울대학교병원  
SUNGHYUN UNIVERSITY HOSPITAL

## 토론자 약력

성 명	정 진 호		
소 속	서울대학교 약학과		
1. 학 력			
기 간	학 교 명	전 공 및 학 위	
1974~1978 1978~1980 1981~1987	서울대학교 서울대학교 미국 Johns Hopkins 대	제약학과, 학사 생명약학, 석사 독성학, 박사	
2. 주 요 경 력			
기 간	기 관 명	직위, 직책	
1987~1988 2004~현재 2008~2011 2011~2013 2013~2014 2007~2010 2007~2008 2009~2010 2011~2016 2016~현재	미국 NIH 한국과학기술한림원 서울대학교 환경안전원 서울대학교 약학대학 (사)한국약학교육협의회 식품의약품안전청 한국식품위생안전성학회 한국독성학회 국조실 식품안전정책위원회 한국과학기술한림원	방문연구원 정회원 원장 학장 이사장 연구심의위원회, 위원장 회장 회장 심의위원 의약학부 학부장	



## 토론요약문

정 진 호

한림원 의약학부장(서울대학교)

전통적으로 질병을 치료하기 위해서는 약물치료와 외과적 수술요법을 통하여 이루어졌지만 유전질환의 경우에는 이러한 방법의 사용이 불가능하였다. 1990년 최초로 면역이 결핍된 4살 어린이에게 유전자 치료 (Gene therapy)가 시작된 이래 여러 유전질환 치료에 유전자 치료는 차세대 질병치료법으로 주목을 받기 시작했다. 그러나 1999년 대사증후군을 앓고 있던 18세 소년이 유전자 치료 도중 사망하자 유전자 치료의 안전성에 대한 심각한 의문이 제기되기 시작했다. 과거의 유전자 치료법은 비정상적인 유전자는 그대로 놔두고 정상적인 유전자를 바이러스를 이용하여 주입하는 방식을 사용했지만 최근 과학기술의 진보를 통하여 개발된 Gene Editing 방식은 비정상적인 유전자를 유전자 가위를 이용하여 도려내어 정상으로 교정해 주는 방식으로 효과와 정확도 면에서 비약적으로 발전하고 있다.

특히 가장 주목받고 있는 CRISPR/CAS9 방식을 이용하여 이미 다양한 돌연변이 세포주를 개발하여 기초연구에 널리 활용됨과 동시에 여러 특이한 질환동물 모델 개발에 성공함으로써 신약 후보물질을 빠르고 쉽게 효능을 검색하는데 활용함으로써 신약개발의 효율성을 크게 높이고 있다. 이제 이 기술은 동식물에 적용하여 병충해에 뛰어나고 생산성이 높은 농작물이나 가축을 만드는데 활용이 가시화되고 있다. 그러나 기술혁신이 반드시 산업화로 이루어지지 않고 국가 간에 갈등을 야기시키는 점을 상기하여 조심스러운 접근이 필요하다. 대표적이 사례로 유전자변형식품(GMO)이 있는데 미국과 EU간에 있었던 지난 30여년간의 무역전쟁은 표면상으로는 Safety 문제지만 자국 산업과 농가 보호 차원이 주요한 이슈다. 국내에서도 대부분의 학자들과 식품산업계는 GMO 제품이 Safety에 크게 문제가 없다고 주장하지만 정부는 농가와 소비자단체의 눈치만 보고 있으며 아직도 유전자변형식품의 표시나 관리방안에 대하여 한 발자국도 못나가고 있다.

최근 2-3년 동안 Gene Editing 기술은 대학과 바이오 벤처에서 유전질환 치료를 위한 임상적인 활용에 치열한 경쟁을 벌이고 있으며 시장조사에 따르면 2012년에 이르러 5 billion dollars에 이를 것으로 예측하고 있다. 하지만 최종 임상에 쓰이기 위해서는 가로놓여 있는 장벽도 만만치 않다. 대표적으로 delivery, activity, specificity 문제 등이 있다. 이런 문제를 고려하여 질병에 맞춤형 Gene-editing cell의 제조공정 확립도 필요한 과제이다. 다행히 최근 몇 년간 전통적인 Gene-addition type gene therapy 세포 제조공정은 여러 질환환자들에게 임상 1상/2상 시험

에서 성공적이었기 때문에 현재까지 쌓인 경험과 교훈을 바탕으로 Gene editing 제조 protocol에 임상적으로 활용한다면 빠른 시간내 임상 적용이 가능해 질 것으로 기대된다.

발표된 자료에서 보면 이미 면역이상 감염증, 혈우병, 대사증후군, 근무력증, 암환자 면역치료 등에 이미 동물을 이용한 전임상시험을 통과했으며 임상 1상, 2상시험을 진행하고 있다. 실제로 virus vector를 이용한 in vivo delivery 방법은 전임상시험에서 혈우병, 안질환, 대사증후군 유전 이상에 따른 질환에 적용되었으며 동물모델에서 효능을 관찰할 수 있었다. 전임상 시험에서는 관찰되지 않았으나 virus vector는 nuclease expression이 오랫동안 지속될 수 있으며 host genome에 삽입될 위험이 있다. 그 결과 부작용으로 유전독성과 발암성이 나타날 수 있다. 특히 인체에 efficacy를 증가시키기 위하여 vector 용량을 증가하게 되면 세포독성과 유전독성의 위험이 증가할 수 있는 문제가 뒤따른다. 이런 safety 문제를 극복하기 위하여 lipid nanoparticle을 이용한 targeting delivery 기술이 적용되고 있고 안구 조직이나 간 조직에 효과적으로 표적화시킬 수 있음을 보여주고 있다. 이런 세포나 장기에 표적화된 기술은 systemic route로 주사하는 것 보다는 훨씬 더 안전한 방법이 될 것이다. 그리고 최적의 gene-editing platform를 제조하여 specificity를 높이는 것도 safety 확보를 위해서 매우 중요하다. CRISPR-Cas9 system의 낮은 specificity는 임상으로 들어가는데 주요한 장벽이 되고 있지만 specificity를 높임으로서 바람직하지 않은 off-target site에 변이원성을 최소화 시켜 안전성을 확보하고자 하는 신기술이 많이 고안되고 있다.

Gene-editing 제품의 Discovery로부터 Development 단계로 들어가면 안전성 확보를 위하여 동물을 이용한 신뢰성 있는 Toxicity testing, Kinetics, Quality (CMC) 자료를 생산해야 하지만 국내에서는 biomolecules 독성시험이나 kinetics를 평가할 수 있는 infra가 구축되어 있지 않아 국제적 표준에 맞는 자료 생산에 어려움을 겪을 것이다. 그리고 임상 시험에 진입하기 위해서는 현재까지의 생산된 제품의 순도, 효능, viability, 발암성, 유전독성 자료와 함께 Efficacy, Safety, Quality를 평가할 수 있는 타당한 방법에 대한 종합적인 검토가 필요할 것이다. 또한 임상시험을 위한 시료 제조를 위하여 GMP-based 생산시설이 필요하다. 또한 임상시험을 위한 Cost-Benefit 평가도 많은 경험 축적과 노하우가 요구되는 과정이다. 현재 Discovery 단계는 국내 기술로 충분히 가능하다고 생각되지만 Development 단계는 국내 기술수준으로 감당할 수 있을지 상당히 우려스럽다. 국내 식약처에서 임상시험 허가를 받아 성공적으로 임상시험을 마무리한다고 해도 전세계적인 활용하기 위해서는 자료의 완성도 문제로 인하여 미국 FDA의 IND나 유럽 EMA의 IMPD 승인을 얻기 위한 새로운 허가절차를 밟아야될지모른다.

진보된 과학기술 발전으로 인한 유전자가위를 이용한 유전질환 치료 기술은 다양한 인간의 질병을 치료할 수 있는 새로운 패러다임을 제시하고 있지만 임상적으로 광범위하게 활용하기 위해서는 극복해야 할 장벽도 많이 존재한다. 21세기에 주목받는 Gene editing 기술이 인류가 고통받았던 질병 치료를 통하여 건강한 삶을 확보할 수 있기를 기대해 본다.



## 한림원탁토론회는...

한림원탁토론회는 국가 과학기술의 장기적인 비전과 발전전략을 세우고, 동시에 과학기술 현안문제에 대한 해결방안을 모색하기 위한 목적으로 개최되고 있는 한림원의 대표적인 정책토론 행사입니다.

지난 1996년 처음 개최된 이래 지금까지 100여회에 걸쳐 초중등 과학교육, 문·이과 통합문제, 국가발전에 미치는 기초과학 등 과학기술분야의 기본문제는 물론 정부출연연구소의 발전방안, 광우병의 진실, 방사능, 안전 방제 등 국민생활에 직접 영향을 미치는 문제에 이르기까지 광범위한 주제를 다루고 있습니다.

한림원은 과학기술 선진화에 걸림돌이 되는 각종 현안문제 중 중요도와 시급성에 따라 주제를 선정하고, 과학기술 유관기관의 최고책임자들을 발제자로 초빙하여, 한림원 석학들을 비롯해 산·학·연·정의 전문가들이 심도 깊게 토론을 진행하고 있습니다.

토론결과는 책자로 발간, 정부, 국회와 관련기관에 배포함으로써 정책 개선방안을 제시하고 정책 입안자료를 제공하여 여론 형성에 기여하도록 힘쓰고 있습니다.

### ■ 한림원탁토론회 개최실적 (1996년 ~ 2017년) ■

회수	일 자	주 제	발제자
1	1996. 2. 22.	초중등 과학교육의 문제점	박승재
2	1996. 3. 20.	과학기술분야 고급인력의 수급문제	서정현
3	1996. 4. 30.	산업계의 연구개발 걸림돌은 무엇인가?	임효빈
4	1996. 5. 28.	과학기술 행정과 제도, 무엇이 문제인가?	박우희
5	1996. 7. 9.	연구개발 평가제도, 무엇이 문제인가?	강계원

회수	일 자	주 제	발제자
6	1996. 10. 1.	정부출연연구소의 역할과 기능에 대하여	김훈철
7	1996. 11. 4.	21세기 과학기술비전의 실현과 정치권의 역할	김인수
8	1997. 2. 25.	Made in Korea, 무엇이 문제인가?	채영복
9	1997. 4. 2.	산업기술정책, 무엇이 문제인가?	이진주
10	1997. 6. 13.	대학교육, 무엇이 문제인가?	장수영
11	1997. 7. 22.	대학원 과학기술교육, 무엇이 문제인가?	김정욱
12	1997. 10. 7.	과학기술 행정체제, 무엇이 문제인가?	김광웅
13	1998. 1. 22.	IMF, 경제위기 과학기술로 극복한다.	채영복
14	1998. 3. 13.	벤처기업의 활성화 방안	김호기, 김영대, 이인규, 박금일
15	1998. 5. 29.	국민의 정부의 과학기술정책	강창희
16	1998. 6. 26.	정보화시대의 미래와 전망	배순훈
17	1998. 9. 25.	과학기술정책과 평가제도의 문제	박익수
18	1998. 10. 28.	경제발전 원동력으로서의 과학기술의 역할	김상하
19	1999. 2. 12.	21세기 농정개혁의 방향과 정책과제	김성훈
20	1999. 3. 26.	지식기반 경제로의 이행을 위한 경제정책 방향	이규성
21	1999. 5. 28.	과학기술의 새천년	서정욱
22	1999. 9. 10.	신 해양시대의 해양수산정책 발전방향	정상천
23	2000. 2. 10.	21세기 환경기술발전 정책방향	김명자
24	2000. 4. 14.	경제발전을 위한 대기업과 벤처기업의 역할	김각중
25	2000. 6. 16.	과학·기술발전 장기 비전	임 관
26	2000. 9. 15.	국가 표준제도의 확립	김재관

회수	일 자	주 제	발제자
27	2000. 12. 1.	국가 정보경쟁력의 잣대: 전자정부	이상희
28	2001. 5. 4	환경위기 극복과 지속가능 경제발전을 위한 과학 기술개발전략	박원훈, 류순호, 문길주, 오종기, 한무영, 한정상
29	2001. 7. 18	국가 과학기술발전에 미치는 기초과학의 영향	임관, 명효철, 장수영
30	2001. 9. 21	산업계에서 원하는 인재상과 공학교육의 방향	임관, 한송엽
31	2001. 10. 31	적조의 현황과 앞으로의 대책	홍승룡, 김학균
32	2001. 12. 5	광우병과 대책	김용선, 한홍율
33	2002. 7. 19	첨단기술 (BT,ET,IT,NT)의 실현을 위한 산업화 대책	한문희, 이석한, 한송엽
34	2002. 9. 13	우리나라 쌀 산업의 위기와 대응	이정환, 김동철
35	2002. 11. 1	생명윤리 - 과학 그리고 법: 발전이나 규제냐?	문신용, 이신영
36	2003. 3. 14	과학기술분야 졸업생의 전공과 직업의 연관성	조황희, 이만기
37	2003. 6. 18	국내 농축산물 검역현황과 발전방안	배상호
38	2003. 6. 27	대학과 출연연구소간 연구협력 및 분담	정명세
39	2003. 9. 26	그린에너지 기술과 발전 방향	손재익, 이재영, 홍성안
40	2004. 2. 20	미래 고령사회 대비 국가 과학기술 전략	오종남
41	2004. 10. 27	고유가시대의 원자력 이용	정근모
42	2004. 12. 7	농산물 개방화에 따른 국내 고추산업의 현황과 발전전략	박재복
43	2005. 9. 30	과학기술윤리	송상용, 황경식, 김환석
44	2005. 11. 25	과학기술용어의 표준화 방안	지제근
45	2005. 12. 1	융합과학시대의 수학의 역할 및 수학교육의 방향	정근모, 최형인, 장준근
46	2005. 12. 15	해양바이오산업, 왜 중요한가?	김세권, 김동수
47	2006. 11. 7	첨단과학시대의 교과과정 개편방안	박승재

회수	일 자	주 제	발제자
48	2006. 12. 22	과학기술인 복지 증진을 위한 종합 대책	설성수
49	2007. 6. 29	선진과학기술국가 가능한가? - Blue Ocean을 중심으로	김호기
50	2007. 11. 9	우리나라 수학 및 과학교육의 문제점과 개선방향	김도한, 이덕환
51	2008. 5. 9	태안반도 유류사고의 원인과 교훈	하재주
52	2008. 5. 8	광우병과 쇠고기의 안전성	이영순
53	2008. 6. 4	고병원성조류인플루엔자(AI)의 국내외 발생양상과 우리의 대응방안	김재홍
54	2008. 10. 8	High Risk, High Return R&D, 어떻게 해야 하는가?	김호기
55	2008. 11. 11	식량위기 무엇이 문제인가?	이정환
56	2008. 12. 11	초중고 수학 과학교육 개선방안	홍국선
57	2008. 12. 17	우리나라 지진재해 저감 및 관리대책의 현황과 개선방안	윤정방
58	2009. 2. 19	21세기 지식재산 비전과 실행 전략	김영민
59	2009. 3. 31	세계주요국의 나노관련 R&D 정책 및 전략분석과 우리의 대응전략	김대만
60	2009. 7. 20	국가 수자원 관리와 4대강	심명필
61	2009. 8. 28	사용후핵연료 처리 기술 및 정책 방향	송기찬, 전봉근
62	2009. 12. 16	세종시와 국제과학비즈니스벨트	이현구
63	2010. 3. 18	과학도시와 기초과학 진흥	김중현
64	2010. 6. 11	지방과학기술진흥의 현황과 과제	정선양
65	2011. 2. 28	국제과학비즈니스벨트와 기초과학진흥	민동필, 이충희
66	2011. 4. 1	방사능 공포, 오해와 진실	기자회견
67	2012. 11. 30	융합과학/융합기술의 본질 및 연구방향과 국가의 지원시스템	이은규, 여인국
68	2013. 4. 17	한미원자력협정 개정협상에 거는 기대와 희망	문정인

회수	일 자	주 제	발제자
69	2013. 6. 11	통일을 대비한 우리의 식량정책 이대로 좋은가?	이철호
70	2013. 7. 9	과학기술중심사회를 위한 과학기술원로의 역할과 의무	이원근
71	2013. 7. 22	대학입시 문·이과 통합, 핵심쟁점과 향후 과제는?	박재현
72	2014. 1. 17	국가안보 현안과제와 첨단과학기술	송대성
73	2014. 3. 4	융합과학기술의 미래 - 인재교육이 시작이다	강남준, 이진수
74	2014. 5. 9	과학기술연구의 새 지평 젠더혁신	이혜숙, 조경숙, 이숙경
75	2014. 5. 14	남북한 산림협력을 통한 한반도 생태통일 방안은?	김호진, 이돈구
76	2014. 5. 22	창조경제와 과학기술	이공래, 정선양
77	2014. 5. 29	재해·재난의 예방과 극복을 위한 과학기술의 역할은?	이원호, 윤정방
78	2014. 6. 10	벼랑 끝에 선 과학 · 수학 교육	정진수, 배영찬
79	2014. 6. 14	문학과 과학, 그리고 창조경제	정종명, 최진호
80	2014. 6. 25	‘DMZ세계평화공원’과 남북과학기술협력	정선양, 이영순, 강동완
81	2014. 7. 24	국내 전통 발효식품산업 육성을 위한 정책 대안은?	신동화
82	2014. 9. 17	‘과학기술입국의 꿈’을 살리는 길은?	손경한, 안화용
83	2014. 9. 30	한국 산업의 위기와 혁신체제의 전환	이 근
84	2014. 11. 14	경제, 사회, 문화, 산업 인프라로서의 사물인터넷 (IoT): 그 생태계의 실현 및 보안방안은?	김대영, 김용대
85	2014. 11. 28	공유가치창출을 위한 과학기술의 나아갈 길은? 미래식품과 건강	권대영
86	2014. 12. 5	창발적 사고와 융합과학기술을 통한 글로벌 벤처 생태계 조성 방안	허석준, 이기원
87	2015. 2. 24	구제역·AI의 상재화: 정부는 이대로 방치할 것인가?	김재홍
88	2015. 4. 7	문·이과 통합 교육과정에 따른 과학·수학 수능개혁	이덕환, 권오현
89	2015. 6. 10	이공계 전문가 활용 및 제도의 현황과 문제점	이건우, 정영화

회수	일 자	주 제	발제자
90	2015. 6. 25	남북 보건의료 협정과 통일 준비	신희영, 윤석준
91	2015. 7. 1	메르스 현황 및 종합대책	이종구
92	2015. 7. 3	'정부 R&D 혁신방안'의 현황과 과제	윤현주
93	2015. 9. 14	정부 R&D예산 감축과 과학기술계의 과제	문길주
94	2015. 10. 23	사회통합을 위한 과학기술 혁신	정선양, 송위진
95	2015. 11. 4	생명공학기술을 활용한 우리나라 농업 발전방안	이향기, 박수철, 곽상수
96	2015. 11. 9	유전자가위 기술의 명과 암	김진수
97	2015. 11. 27	고령화사회와 건강한 삶	박상철
98	2015. 12. 23	따뜻한 사회건설을 위한 과학기술의 역할: 국내외 적정기술을 중심으로	박원훈, 윤제용
99	2016. 2. 29	빅데이터를 활용한 의료산업 혁신방안은?	이동수, 송일열, 유회준
100	2016. 4. 18	대한민국 과학기술, 미래 50년의 도전과 대응	김도연
101	2016. 5. 19	미세먼지 저감 및 피해방지를 위한 과학기술의 역할	김동술, 박기홍
102	2016. 6. 22	과학기술강국, 지역 혁신에서 답을 찾다	남경필, 송종국
103	2016. 7. 6	100세 건강과 장내 미생물 과학! 어디까지 왔나?	김건수, 배진우, 성문희
104	2016. 7. 22	로봇 기술과 미래	오준호
105	2016. 8. 29	융합, 융합교육 그리고 창의적 사고	김유신
106	2016. 9. 6	분노조절장애, 우리는 얼마나 제대로 알고 있나?	김재원, 허태균
107	2016. 10. 13	과학기술과 미래인류	이광형, 백종현, 전경수
108	2016. 10. 25	4차 산업혁명시대에서 젠더혁신의 역할	이우일, 이혜숙
109	2016. 11. 9	과학기술과 청년(부제: 청년 일자리의 현재와 미래)	이영무, 오세정
110	2017. 3. 8	반복되는 구제역과 고병원성 조류인플루엔자, 정부는 이대로 방치할 것인가?	류영수, 박최규
111	2017. 4. 26	지속가능한 과학기술 혁신체계	김승조, 민경찬



[illegible]

[illegible]

## This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary school writing paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

[www.kast.or.kr](http://www.kast.or.kr)

본 사업은 과학기술진흥기금 및 복권기금의 지원으로 시행되고 있습니다.