



제약/바이오

알츠하이머 관련 논문 조작 이슈와 그 영향

언론 보도를 통해 Amyloid Beta 논문의 조작 가능성 제기

7/21일자로 Vanderbilt 대학의 신경과 전문의 Matthew Schrag가 Sylvain Lesné 박사의 논문 조작 가능성을 Science지를 통해 제기. Matthew Schrag는 Simufilam을 개발하던 나스닥 바이오텍 Cassava의 데이터 조작을 조사했던 신경과학자. 이번에 조작 가능성이 제기된 논문 중 가장 많이 인용된 논문은 2006년 Nature 지에 게재된 “A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory”. 아밀로이드 베타(Amyloid beta, A β)는 알츠하이머 환자의 뇌에서 발견되는 노인반(senile plaque)의 주성분으로 36~43개의 아미노산으로 구성되어 있음. Amyloid precursor protein(APP)가 BACE(β -secretase)와 γ -secretase에 의해 분해되면 A β 40, 42등의 A β monomer를 형성. A β monomer는 응집을 통해 저분자의 oligomer를 형성. 해당 논문은 A β oligomer의 한 종류인 A β *56(56kDa 크기의 A β oligomer, A β 42의 12량체)을 쥐에 주입했더니 인지 장애를 보였음을 관찰했다는 내용을 포함해 A β *56가 신경 독성을 가진다는 근거가 되어 왔음. 추후 결론을 확인할 수 있을 것. 해당 이슈에 대한 우려가 Amyloid beta 가설 전반으로 확대되며 국내 관련 종목 주가 급락. 7/25일자로 에이비엘바이오 -5.5%, 셀리버리 -8.0%, 피플바이오 -7.7%의 주가 수익률 기록. Amyloid beta 항체치료제 개발사인 Biogen +0.6%, Eli Lilly +0.9%, Roche +0.8 %의 주가 수익률 기록.

Amyloid beta 가설에 미치는 영향에 대한 고민

알츠하이머병 환자의 뇌에서는 Amyloid beta Plaque로 구성된 반점이 확인되며, Amyloid beta 가설은 1991년 이후 여러 논문을 통해 제기되어 왔음. 해당 논문이 Amyloid beta 가설 중 soluble oligomer가 신경독성을 가진다는 가설(A β O 가설)에 중요한 역할을 했음. 그러나 A β O 가설과 관련해 4,000건 이상의 논문이 게재되었고, 다수의 독립적 연구가 진행되어 왔다는 점 고려해야 함. 또한 A β oligomer의 종류는 해당 논문의 주제인 A β *56 외에도 다양. 최악의 상황에 논문의 결론 전반이 바뀐다고 해도 이번 이슈를 근거로 Amyloid beta 가설 전반과 관련 파이프라인을 부정하는 것은 과도한 해석일 수 있음. 현재 Amyloid beta 항체 파이프라인들은 A β oligomer 뿐 아니라 fibril, plaque 등을 동시에 타겟하고 있음. Sylvain Lesné이 재직하고 있는 미네소타 대학에서는 관련 내용에 대한 조사 진행 중임.

Update

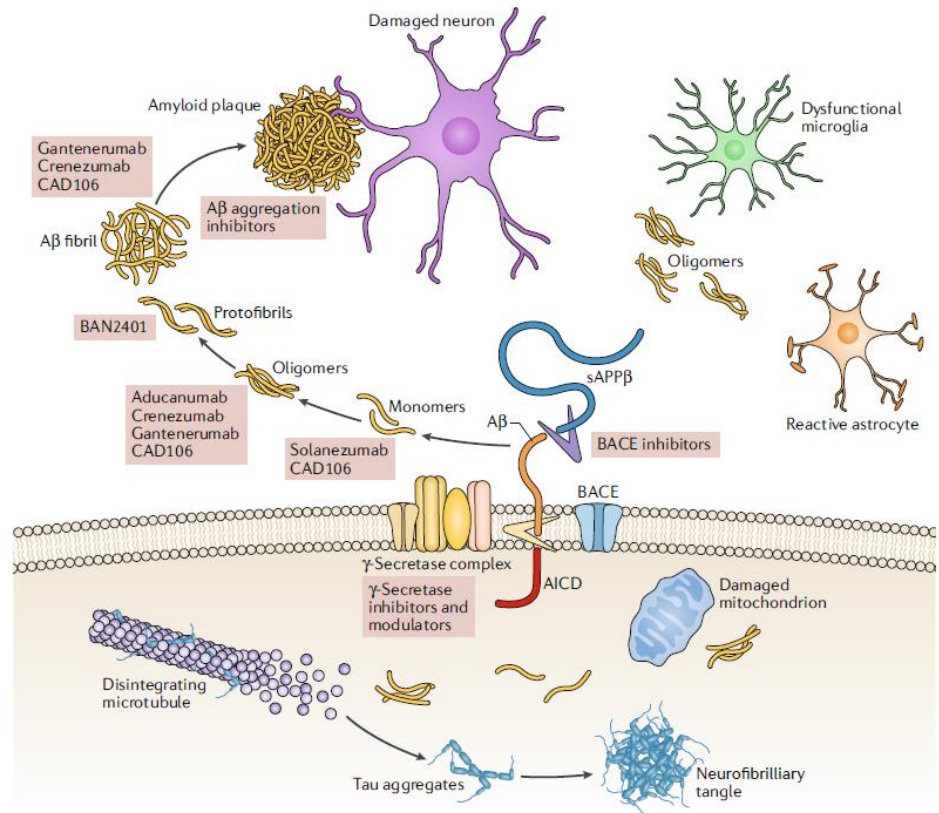
Overweight



Analyst 박재경
02-3771-7504
jaegyeong2@hanafn.com

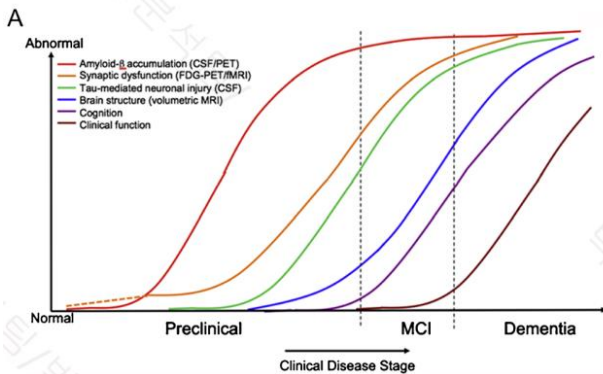
RA 이준호
02-3771-8049
junholee95@hanafn.com

그림 1. 아밀로이드 베타의 응집, 신경손상 과정



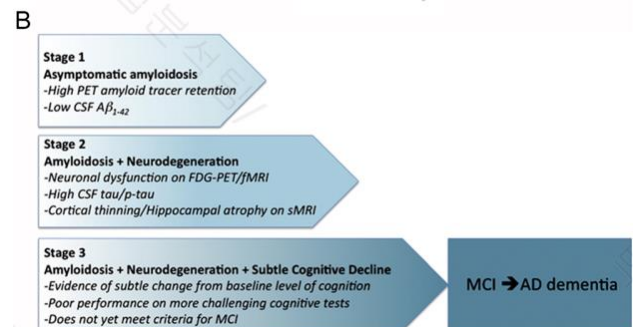
자료: nature reviews neurology(2019), 하나금융투자

그림 2. 알츠하이머의 진행에 따른 Biomarker



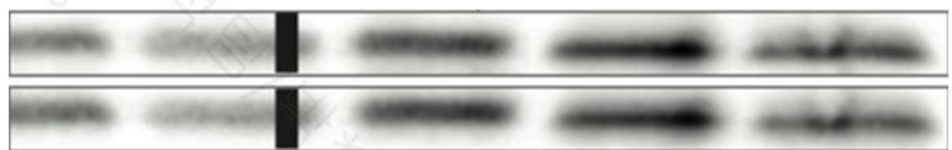
자료: Neurotherapeutics (2017), 하나금융투자

그림 3. 알츠하이머의 진행 모식도



자료: Neurotherapeutics (2017), 하나금융투자

그림 4. 2006년 nature 논문 중 동일 이미지를 복사한 것으로 보이는 western blot 데이터



자료: Alzforum, 하나금융투자

그림 5. 주요 아밀로이드 베타 항체 기반 알츠하이머 파이프라인 비교

	Aducanumab ^{1,2}	BAN2401 ³	Gantenerumab ⁴	Crenezumab ^{5,6}	MEDI-1814 ⁷	LY3002813 ⁸	Bapineuzumab ⁹	Solanezumab ¹⁰
								
Current Status	Phase 3	Phase 2	Phase 3	Phase 3	Phase 1	Phase 2 (Combo with BACEi)	Discontinued	Partially halted
Origin	Human (RTM)	Humanized	Human (Phage display library + affinity maturation)	Humanized	Human (Phage display library + affinity maturation)	Humanized	Humanized	Humanized
Target	Fibrillar and Oligomeric Aβ	Fibrillar and Oligomeric Aβ	Fibrillar and Oligomeric Aβ	All forms of Aβ: Oligomeric > Fibrillar, Monomeric	Soluble monomeric Aβ(1-42)	N3pG	All forms of Aβ: Fibrillar, Oligomeric, Monomeric	Soluble monomeric Aβ
Epitope	N-terminus (3-7)	N-terminus (1-16)	Nt (3-11) + mid (18-27)	Mid-domain (13-24)	C-terminus (X-42)	Aβp3-x	N-terminus (1-5)	Mid-domain (16-26)
Effector Function	Yes	Yes	Yes	Reduced	Reduced	Yes	Yes	Yes
Plaque/CA A binding	Yes	Yes	Yes	Low	?	Yes	Yes	No
ARIA	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No

자료: Biogen, 하나증권

그림 6. 아밀로이드 베타의 올리고머의 종류

Species	Size & Characterizations	Isolation Technique (Source, In Vitro)
SDS-stable dimers and synthetic dimers [65]	Dimers, 8–12 kDa, 3–4 nm height, no detected secondary structure	SDS-PAGE (brain derived or synthetic in vitro Aβ40Ser26Cys mutant)
SDS-stable dimers/trimers [67]	Dimer/trimer, 6–12 kDa, Aβ40/Aβ42 with Arg5 N-term truncated species	SDS-PAGE (transfected CHO cell culture medium)
Trimers from mutant human APPV717F [64]	Trimers, 12 kDa, unstructured	SEC and PAGE (7PA2 cells)
Tetramers (Aβ42 and Aβ40) [80]	Tetramer, 18 kDa, ring-shaped (Aβ40) or bent (Aβ42), non-aggregation prone (Aβ40) or aggregation prone (Aβ42)	IM-MS (synthetic in vitro)
Pentamer [22]	Pentamer, compact pentagonal shape with C-termini buried	ssNMR (synthetic in vitro kinetically trapped)
Hexamer/dodecamer [85,86]	Hexamer-dodecamer, 27–56 kDa, α-sheet secondary structure, A11 positive	SEC (synthetic in vitro, human CSF)
Aβ*56 [63]	Dodecamer, ~56 kDa, globular, A11 positive	SEC and PAGE (Human brain isolates)
Aβo [87–89]	15–20 mer, spherical vesicles 2–5 nm diameter, A11 positive	SEC (synthetic in vitro)
ADDLs [21]	Trimer-24 mer, 17 kDa tetramer major, globular, 2–5 nm height, A11-positive	Nondenaturing electrophoresis (synthetic in vitro)
ASPD (amylospheroids) [90]	32–150 mers, spheroids, 10–15 nm diameter assemblies, A11 negative	SDS-PAGE (brain derived and synthetic in vitro)
Aβ42 Ellipsoids [66]	High molecular weight, ellipsoidal and annular	SAXS (Cu(II)-guided Aβ42 oligomerization in vitro)
Aβ40 Protofibrils [61]	High molecular weight, protofibrillar	SAXS (Cu(II)-guided Aβ40 oligomerization in vitro)
HMW soluble oligomers [66]	Large, circular, 8–12 nm, form membrane-permeable pore at lipid bilayers	AFM (synthetic in vitro)

자료: biophysica(2022), 하나금융투자

투자등급 관련사항 및 투자의견 비율공시

- 투자의견의 유효기간은 추천일 이후 12개월을 기준으로 적용

• 기업의 분류

BUY(매수)_목표주가가 현주가 대비 15% 이상 상승 여력
Neutral(중립)_목표주가가 현주가 대비 -15%~15% 등락
Reduce(매도)_목표주가가 현주가 대비 -15% 이상 하락 가능

• 산업의 분류

Overweight(비중확대)_업종지수가 현재지수 대비 15% 이상 상승 여력
Neutral(중립)_업종지수가 현재지수 대비 -15%~15% 등락
Underweight(비중축소)_업종지수가 현재지수 대비 -15% 이상 하락 가능

투자등급	BUY(매수)	Neutral(중립)	Reduce(매도)	합계
금융투자상품의 비율	94.76%	5.24%	0.00%	100%

* 기준일: 2022년 07월 25일

Compliance Notice

- 본 자료를 작성한 애널리스트(박재경)는 자료의 작성과 관련하여 외부의 압력이나 부당한 간섭을 받지 않았으며, 본인의 의견을 정확하게 반영하여 신의성실 하게 작성하였습니다.
- 본 자료는 기관투자자 등 제 3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다
- 당사는 2022년 7월 26일 현재 해당회사의 지분을 1%이상 보유 하고 있지 않습니다
- 본자료를 작성한 애널리스트(박재경)는 2022년 7월 26일 현재 해당회사의 유가증권을 보유하고 있지 않습니다

본 조사자료는 고객의 투자에 정보를 제공할 목적으로 작성되었으며, 어떠한 경우에도 무단 복제 및 배포 될 수 없습니다. 또한 본 자료에 수록된 내용은 당사가 신뢰할 만한 자료 및 정보로 얻어진 것이나, 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 투자자 자신의 판단과 책임하에 최종결정을 하시기 바랍니다. 따라서 어떠한 경우에도 본 자료는 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다.