

1. 서론

유전자 요법이란 DNA 재조합 방법(recombinant DNA technology)을 이용하여 새로운 유전자(functioning gene)를 환자의 세포 안으로 주입시켜 유전자 결함(genetic abnormality or birth defect)을 교정 시키거나 세포에 새로운 기능을 추가시켜 결국 인체 세포의 유전적 변형(genetic modification)을 통해 암, 감염성 질병, 그리고 autoimmune disease와 같은 모든 유전적 결함을 예방하거나 치료하는 방법을 말해 왔다. 또한 최근에는 이와 같은 유전자 요법의 개념이 확장되어 자손에게 전달되는 유전적 질병(inherited genetic disease)뿐만 아니라 HIV(human immunodeficiency virus) 감염에 의한 AIDS와 같은 후천성 획득 질병(acquired disease)의 치료에도 적용될 수 있고, 더 나아가 이제는 더이상 유전적 교정(genetic correction)이 유전자 결함을 가지고 있는 세포(defective cell)의 교정을 통해서만 이루어 지지 않고 있다. 예를 들면, 인슐린 유전자의 경우, 유전자 이상이 있는 pancreatic islet cell을 교정하는 것보다 점막세포(endothelial cell)에 그 유전자를 도입시켜 발현시키는 것이 당뇨병 치료를 위해 더욱 실용적이고 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

이와같은 유전자요법에서 가장 중요한 부분은 유전자 전달 기술이다. 얼마나 효과적으로 치료에 필요한 유전자를 원하는 인체 세포 안으로 도입시켜 발현시킬 수 있으며, 도입된 유전자의 발현이 얼마나 지속적으로 발현되며, 아울러 얼마나 많은 인체의 target 세포들 안으로 치료 유전자를 전달할 수 있는가 하는 문제가 유전자 요법의 성패를 좌우하는 중요한 요인이다. 레트로바이러스벡터 시스템(retrovirus vector system)은 다른 gene delivery system과는 달리 오랜 기간 동안, 세포 분열이 일어난 뒤에도 그 유전자의 발현을 유지시킬 수 있는 장점이 있고, 이 밖에도 다른 viral vector system에 비해, 알려진 부작용이 insertional mutagenesis 이외에는 없으며, 이러한 insertional mutation이 일어날 확률도 매우 낮아 현재 gene therapy를 위한 가장 이상적인 gene delivery system으로 각광 받고 있다. 이와 같은 retroviral vector system의 장점 때문에 미국 NIH의 RAC(recombinant DNA advisory committee)로부터 허가 받은 human gene therapy에 이용할 수 있는 gene delivery 방법 중에서 Cystic Fibrosis를 치료하기 위한 adenoviral vector system을 제외하고는 80% 가까이의 임상 유전자요법 protocol이 retroviral vector system을 사용하고 있다. 1981년 처음 개발되어 외부 유전자를 동물 세포에 도입하여 발현시키는 데 이용되었던 retroviral vector system은 10년 뒤인 1990년에 adenosine deaminase deficiency를 치료하기 위한 최초의 human gene therapy에 이용되며 그 효용성을 인정받았다. 특히 인간의 암과 관련된 여러 oncogene(암 유발 유전자)과 tumor suppressor gene(암 억제 유전자)들이 발견되고, 그 유전자들의 변이(mutation)의 결과로 암이 유발된다는 사실이 밝혀지면서 유전자 요법을 통한 암의 치료에 대한 관심과 희망이 고조되고 실제로 많은 과학자들이 유전자 요법을 통한 암의 치료에 대한 실험이 진행되고 있다. 1995년까지 미국 RAC로부터 허가 받은 106 가지의 human gene therapy 임상 실험 중 51 가지가 암의 치료를 목적으로 하고 있는 실험이며, 나머지 55 가지의 실험이 AIDS 또는 Cystic Fibrosis와 같은 암이 아닌 다른 질병의 치료를 위한 실험이다. 이 중 AIDS의 치료와 암치료, 그리고 여러 가지 유전병의 치료를 목적으로 허가받은 76 가지의 human gene therapy 실험을 위해 retroviral vector가 유전자 도입을 위한 vector system으로 사용되고 있다. 이러한 사실은 실험실 내에서의 실험과 동물실험에서 retroviral vector system의 안전성과 효율성을 입증하는 좋은 예라 할 수 있다. 그러나 이와 같이 큰 기대와 관심속에 시작된 임상 유전자요법 시험의 결과는 아

직 까지 이 새로운 치료방법의 효용성을 보여주지 못하고 있다. 단지 지금까지의 시험결과는 유전자요법의 안전성과 가능성에 대해서 긍정적인 평가를 부여할 수 있을 뿐, 치료효과에 대한 어떤 평가도 아직은 시기상조라는 점을 시사한다. 이러한 실제 임상으로의 응용에서 유전자요법의 한계와 문제점은 원하는 인체 세포 또는 조직으로 효과적인 유전자 전달이 아직은 어렵다는 점에서 기인된다. 그러므로 유전자요법이 실제 임상수준에서 실용화되기 위해서는 먼저 인체세포에 효과적으로 유전자를 도입시킬 수 있도록 현재 사용되고 있는 유전자 전달 방법의 단점을 보완하고 새로운 방법을 개발하는 것이 선행되어야 한다.

이에 본고에서는 retroviral vector system의 기본 원리와 임상 유전자요법 시험에서 보여지는 retroviral vector system의 문제점들과 개선방법에 대해 소개하고자 한다.

2. 레트로바이러스 벡터 시스템의 원리와 구성

레트로바이러스는 single-stranded RNA를 유전물질로 가지고 있으며 DNA intermediate를 통해 복제되는 RNA 바이러스이다. 레트로바이러스의 DNA intermediate (complementary DNA; cDNA)는 숙주세포의 chromosomal DNA로 삽입 (integration) 되어 provirus의 형태로 존재하면서 자신의 유전자를 매우 효과적으로 발현시킬 수 있다. 이와 같은 독특한 레트로바이러스의 복제기작을 이용하여 새로운 유전자 (new genes or exogenous genes)를 동물세포 및 인간세포 안으로 도입시켜 영구적인 유전자발현 (stable expression)을 유도할 수 있는 레트로바이러스 벡터 시스템이 1980년대 부터 개발되기 시작하였다. 유전자요법을 위한 retroviral vector system은 바이러스입자를 구성하는데 필요한 구조 및 효소 단백질을 제공하는 packaging cell line(또는 helper cell line)과 치료효과를 나타내기 위해 도입하려고 하는 유전자를 coding하는 replication defective retroviral vector DNA로 구성되어 있다. 일반적으로 현재 레트로바이러스 벡터라고 하면 RNA 유전자의 구조와 발현조절기작이 단순한 simpler retrovirus system을 의미하는데, 여기에는 murine leukemia virus (MuLV), spleen necrosis virus (SNV), 그리고 avian sarcoma/leukosis virus (ASLV) 등이 있으며, 이 중 현재 유전자요법에 사용되는 것은 MuLV vector system이다.

replication defective retroviral vector에는 바이러스복제에 필요한 유전자가 모두 제거되어 있기 때문에 표적세포에 유전자를 전달하기 위한 재조합 레트로바이러스 입자를 만들기 위해서는 따로 gag, pol, 그리고 env 유전자의 발현을 제공해야 한다. 이를 위해 1980년대 초기에는 주로 helper virus를 사용하였지만, 이 경우 실험에 여러 가지 제약이 많기 때문에 현재는 이 바이러스의 유전자들이 세포안으로 도입되어 안정되게 발현되는 helper cell line (packaging cell line) 들이 널리 사용되고 있다. 이러한 helper cell line의 제조에서 가장 중요한 것은 바이러스의 유전자를 coding하는 RNA 들이 새로운 바이러스입자로 packaging이 되지 않도록 design 해야하며, 또한 packaging signal을 포함하고 있는 재조합 바이러스 벡터 DNA와 recombination에 의해 replication competent retrovirus (RCR)이 만들어 질 수 있는 확률을 극소화 시키는 방법으로 레트로바이러스 유전자 발현 벡터를 제조하여 packaging cell line을 제조하는데 사용해야 한다. 이를 위하여 현재 사용되고 있는 모든 packaging cell line은 packaging signal (Ψ)을 제거시킨 바이러스 유전자의 발현벡터로부터 바이러스 단백질을 생산하며, 일부는 gag-pol 유전자 발현 벡터와 env 유전자 발현 벡터를 따로 제조하여 도입되어 recombination의 확률을 감소시킨 (split gene expression) 시스템을 사용하고 있다. 지금까지 제조되어 사용되고 있는 packaging cell line들은 조류 (avian)와 설치류 (murine), 그리고 영장류 (primate)에 감염하는 레트로바이러스의 유전자를 발현하는 것들이다. 이 중 MuLV는 env 유전자의 유전적 변이에 의해서 다양한 숙주세포에 감염할 수 있어 레트로바이러스 벡터시스템에 가장 많이 이용되고 있다.

그 종류를 살펴보면, ecotropic MuLV는 오직 mouse와 rat 세포에만 감염을 할 수 있고, amphotropic MuLV는 사람세포를 포함한 여러종류의 세포에 감염될 수 있다. 이 밖에도 xenotropic (infect human but not mouse cells) MuLV와 polytropic (infect mouse and some human cells) MuLV 등이 분류되어 다양한 숙주범위를 나타낸다. 이와 같은 다양한 숙주범위를 나타내는 레트로바이러스의 세포막 당단백질 중에서 실험에 필요한 새로운 유전자를 도입시킬 표적세포에 감염하는 레트로바이러스 당단백질을 발현하는 packaging cell line 안으로 실험에 필요한 유전자가 포함된 재조합 레트로바이러스 벡터 DNA나 재조합 레트로바이러스 입자를 도입시켜 얻은 바이러스 생산 세포주 (virus producing cells : VPC)를 선별 배양하면 원하는 표적세포에 감염하여 새로운 유전자를 전달 발현시킬 수 있는 많은 양의 재조합 레트로바이러스 입자를 생산할 수 있게 된다. 그러므로 인간을 대상으로 하는 유전자요법에는 사람세포에 감염할 수 있는 amphotropic MuLV env 유전자를 발현하는 PA317이나 GP-envAm12 packaging cell line들이 사용되고 있다.

현재 defective retroviral vector를 제조하는 방법에는 여러 가지가 있으나, 모든 방법에 공통적으로, 그리고 필수적으로 요구되는 것은 레트로바이러스의 reverse transcription, cDNA integration, RNA dimerization, RNA processing, 그리고 retroviral RNA packaging에 필요한 모든 cis-acting sequence들을 포함해야 한다는 것이다. 또한 helper cell에 있는 바이러스 단백질 발현을 위한 DNA와의 recombination을 최소화하기 위해 sequence의 homology를 최대한 없애주는 시도가 계속되어 왔다. 이러한 조건이 충족된 retroviral backbone DNA에 하나의 유전자, 또는 두 개 이상의 유전자를 cloning하여 재조합 레트로바이러스 벡터 DNA를 제조한다. 일반적으로 이러한 retroviral backbone DNA의 크기는 1.5 kb에서 2 kb 사이면 충분하므로 약 7.5 kb 내외의 외부 DNA 조각을 도입시킬 수 있다.

3. 유전자요법에 사용되는 레트로바이러스벡터 시스템의 문제점과 개선책

3-1. Low titer of retroviral vector

앞서 언급한 바와 같이 유전자요법에서 가장 중요한 부분은 유전자 전달 기술이다. 얼마나 효과적으로 치료에 필요한 유전자를 원하는 인체 세포 안으로 도입시켜 발현시킬 수 있으며, 도입된 유전자의 발현이 얼마나 지속적으로 발현되며, 아울러 얼마나 많은 인체의 target 세포들 안으로 치료 유전자를 전달할 수 있는가 하는 문제가 유전자 요법의 성패를 좌우하는 중요한 요인이다. 그러나 현재 사용되고 있는 레트로바이러스 벡터시스템을 이용한 유전자 전달 효율은 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 그 중 하나는 충분히 많은 인체 target 세포들 안으로 유전자 전달을 가능하게 할 수 있는 충분한 수의 바이러스들을 만들기 어렵다는 점이다. 다시 말해 바이러스 포장세포 (virus packaging cells or virus producing cells)로부터 생산되는 재조합 바이러스의 titer가 일반적으로 $10^5 - 10^6$ cfu/ml 밖에 되지 않아 효과적인 인체 세포로의 유전자 전달이 어렵다는 점이다. 그러므로 이와같은 장애 요인을 극소화 시키기 위해서는 먼저 높은 titer ($> 10^7$ cfu/ml)의 재조합 레트로바이러스를 안정하게 생산하는 virus producing cell line의 제조가 필요하다. 지금까지 레트로바이러스의 titer를 높이기 위하여 시도된 방법은 vector DNA sequence의 변형, packaging cell line의 변형, retroviral envelope glycoprotein의 치환, 레트로바이러스의 농축방법 개발, 숙주범위가 다른 레트로바이러스를 생산하는 두 종류의 virus producing cell line의 cocultivation에 의해 vector DNA의 multiple introduction 유도 등이 있다. 그러나 일반적으로 유전자치료에 사용하고자 하는 vector DNA sequence의 다양성 때문에 레트로바이러스의 titer는 Packaging cell line 안에서 바이러스 유전자들과 vector DNA의 발

현정도에 의해 결정된다고 볼 수 있다. 그러므로 도입시킬 vector DNA와 packaging cell line이 결정되었을 때 vector DNA를 packaging cell 안으로 도입시키는 방법이 virus titer를 결정하는데 가장 중요한 factor가 될 수 있다. 현재 virus producing cell line을 제조하기 위해 retroviral vector construct를 도입시키는 방법으로는 transfection과 infection이 주로 사용되고 있다. 필자의 연구실에서 여러 가지 유전자 도입방법에 따른 바이러스의 생산능력을 조사한 결과 이 중 infection 방법이 좀 더 쉽게 high titer virus를 생산하는 virus producing cell line을 만들 수 있으며, transfection과 infection을 조합하여 vector DNA의 multiple introduction을 시행하면 더욱 높은 titer의 바이러스를 얻을 수 있다는 사실을 관찰할 수가 있었다. 이 밖에도 세포배양액으로 생산되어 나오는 레트로바이러스의 stability를 증가시켜 titer를 높이기 위하여 PA317 packaging cell을 32°C에서 배양하여 5배에서 15배까지의 titer 증가를 얻을 수 있었다. 그러므로 위에서 언급된 여러 가지 방법을 조합하여 사용하면 현재 일반적으로 얻을 수 있는 titer 보다 훨씬 높은 titer의 바이러스를 얻을 수 있으리라 기대된다.

3-2. Low transduction efficiency on human cells

지금 까지 임상 유전자요법시험을 위한 레트로바이러스벡터는 모두 사람세포에도 감염할 수 있는 amphotropic envelope를 사용하고 있다. 그러나 이와 같은 amphotropic retroviral vector의 사람세포로의 유전자 전달효율은 원래 숙주인 mouse cell과 비교하면 매우 낮아 레트로바이러스의 낮은 titer와 함께 유전자요법에 큰 걸림돌이 되고 있는 실정이다. 이러한 단점은 retroviral vector system이 in vivo gene therapy에 쉽게 사용될 수 없도록 하는 장애요인이 된다. 특히 배양되는 hematopoietic cell과 일부 암세포주에서 아주 낮은 transduction efficiency가 관찰된다. 이는 사람 세포에는 원래 쥐에 감염하는 MuLV에 대한 수용체 (receptor)가 아주 낮게 발현되기 때문이라 알려져 있다. 이와 같은 문제점을 극복하기 위하여 시도되고 있는 방법은 다른 종류의 envelope glycoprotein으로 치환된 pseudotype MuLV를 제조하는 것이다. 현재 이러한 목적으로 Vesicular Stomatitis Virus (VSV)의 G protein과 Gibbon Ape Leukemia virus (GaLV)의 envelope glycoprotein이 연구 중인데, VSV G protein은 매우 다양한 숙주범위를 나타내는 것 이외에도 titer의 손실 없이 초원심 분리에 의해 농축될 수 있는 장점을 가지고 있으며, GaLV envelope glycoprotein은 사람의 lymphocyte에 대한 향상된 transduction efficiency를 보여준다는 것이 보고되었다.

또한 낮은 레트로바이러스의 transduction efficiency를 높이기 위해 DEAE-dextran 이나 polybrene을 대체할 수 있는 새로운 첨가제의 개발이 필요하다. 현재 in vitro 상에서 레트로바이러스에 의한 transduction efficiency를 높이기 위해 주로 polycationic polymer인 polybrene(Hexamethrine Bromide)을 바이러스 감염시에 첨가한다. 만약 이러한 첨가제를 사용하지 않으면 레트로바이러스에 의한 transduction efficiency는 수십배 저하되며, 이와같은 polymer를 사용해도 사람 세포에 대한 레트로바이러스의 transduction efficiency는 in vivo gene therapy에 충분하지 못 할 뿐만 아니라 polybrene 자체의 toxicity (피의 응고를 촉진시킴) 때문에 사람을 대상으로 한 유전자전달에는 사용할 수가 없다. 그러므로 polybrene을 대체할 수 있고 인체를 대상으로 투여할 수 있는 새로운 첨가제의 개발은 레트로바이러스를 이용한 in vivo gene therapy에 꼭 필요한 선결과제라 할 수 있다.

3-3. Inactivation of retrovirus in human serum

MuLV를 포함한 몇 종류의 animal RNA tumor virus가 사람의 serum에 의해 파괴되며,

그 원인은 serum에 포함되어 있는 complement에 의한 virolysis라는 것이 알려져왔다. 그러므로 현재 사용되고 있는 레트로바이러스벡터 시스템을 이용해서 혈관내피세포를 target으로 하거나 systemic injection에 의한 in vivo gene therapy를 시행하는 것은 많은 제약이 뒤 따른다. 그러나 최근 이러한 사람 serum에 의한 불활성화가 레트로바이러스의 envelope glycoprotein과 이 바이러스들이 생산되는 producer cell의 membrane protein들에 의해 유도된다는 사실과, 이때 관여하는 complement도 밝혀 짐에 따라 사람 혈청에 대한 저항성이 증가된 pseudotype 레트로바이러스벡터 시스템과 complement에 대한 단일클론항체를 이용한 바이러스의 안정성 향상 등이 연구되고 있다.

3-4. Inability to transduce nonproliferating cells

레트로바이러스의 특징 중 하나는 분열하고 있는 세포에만 감염하여 유전자를 전달할 수 있다는 것이다. 이것은 레트로바이러스벡터가 암세포를 target으로 한 유전자요법에 사용되는 데는 매우 큰 장점으로 작용할 수 있지만 hepatocytes, myofibers, hematopoietic stem cells, 그리고 neuron cell과 같이 분열하고 있지 않은 세포를 target으로 하는 in vivo gene therapy를 위해서는 사용될 수 없는 치명적인 결점이다. 이와 같은 단점을 극복하기 위하여 현재 레트로바이러스벡터를 이용한 많은 유전자요법이 ex vivo 방법을 사용하고 있지만 in vivo therapy에 비해 여러 가지 제약이 많아 궁극적으로는 in vivo gene therapy를 위한 벡터시스템이 개발되어야 한다. 이를 위해 현재 진행되고 있는 연구분야 중 흥미를 끄는 분야는 AIDS를 유발시킨다고 알려진 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 벡터의 개발이다. 다른 레트로바이러스와 달리 HIV는 분열을 하고 있지 않은 세포에서도 복제를 수행할 수 있기 때문에 위에서 언급한 nonproliferating cell을 target으로 하는 in vivo gene therapy에 이용될 수 있다고 기대되며, 실제로 실험실 내에서 HIV 벡터 시스템을 사용하여 효과적으로 분열하지 않는 세포로 유전자를 전달시킬 수 있다는 결과도 최근에 보고된 바 있다. 그러나 HIV의 유전자발현 조절기작과 HIV에 의한 AIDS 발병 경로가 매우 복잡하고 아직 알려지지 않은 점이 많아 실제 임상에 HIV 벡터 시스템이 사용되려면, HIV의 vpr 이나 matrix protein과 같이 HIV가 non-dividing cell에 감염할 수 있는데 관여하는 것으로 알려진 단백질들에 대한 기초연구가 더욱 진행되어 안전하다고 평가받을 수 있는 pseudotype viral vector system이 개발되어야 할 것이다.

3-5. Generation of replication competent retrovirus (RCR)

레트로바이러스벡터의 개발에서 가장 중요한 안전성문제는 virus producing cell로부터 RCR이 만들어 지느냐 하는 것이다. RCR은 packaging cell의 gag-pol/env expression vector와 도입된 retroviral vector 사이의 sequence homology에 의한 recombination에 의해 만들어 질 수 있다. 그러므로 앞서 언급한 바와 같이 retroviral vector system의 개발에서 가장 중요한 점은 packaging sequence와 vector sequence 사이에서 recombination이 일어날 확률을 최소화 시키는 것이다. 초기의 packaging/vector system에서는 많은 RCR이 생산되었지만, 그 후 많이 개선되어 RCR의 출현 빈도는 매우 낮아졌다. 그러나 RCR의 생체 내로의 도입은 암을 유발시킬 수 있다는 사실이 관찰됨에 따라 임상에 사용되는 바이러스 supernatant에 RCR의 존재를 조사하는 것은 매우 중요하다. RCR의 존재를 조사하는 기존의 S+/L- 방법을 단독으로 사용하면 그 sensitivity가 매우 떨어지기 때문에, 현재 미국 FDA에서 추천하는 방법은 RCR을 permissive cell 상에서 amplification 한 뒤에 S+/L- assay를 수행하는 것이다. 이 밖에도 sensitive한 RCR detection을 위해 drug resistant gene (Hyg^r)을 이용한 marker rescue assay가 사용되고 있으며, 필자의 연구실에서도 drug

resistant gene 대신에 lacZ gene을 이용한 marker rescue system을 개발하여 더욱 sensitive하고 빠른 시간에 RCR의 존재유무를 확인할 수 있었다.

4. 결론

많은 분야의 생명과학 연구분야에서 레트로바이러스벡터 시스템의 유용성은 의심할 여지가 없다. 더군다나 최근 급격한 관심과 연구의 대상이 되고 있는 유전자요법 분야에서 레트로바이러스 벡터시스템의 기여도는 많은 연구자가 인정하고 있다. 이 벡터 시스템은 1980년대 초 처음 개발된 이래 많은 점이 보완되며 발전하여 실험실에서 행해지는 거의 모든 기초연구에는 큰 단점없이 매우 유용하게 사용될 수 있지만, 실제로 사람을 대상으로 한 유전자 요법을 위해서는 아직 보완할 점이 많이 남아 있다. 많은 기대를 받으면서 최초의 인간을 대상으로 한 유전자 요법이 시행된 지 이제 만 6년이 되었다. 그 동안 (1996년 7월 까지) 143개의 임상 유전자 치료 protocol이 미국 NIH로부터 허가를 받았으며, 천명 이상의 암, 에이즈, 그리고 유전병 환자들이 유전자 치료를 받았거나 현재 받고 있다. 최근 레트로바이러스를 이용하여 wild-type의 p53 유전자를 non-small cell lung cancer 환자의 암조직 안으로 도입하여 9명 중 3명의 환자의 암이 줄어든 결과가 보고되었지만 (Nature Medicine, 1996년 9월호) 전반적으로 볼 때 안타깝게도 유전자치료의 효과는 기대에 훨씬 못 미치는 결과를 보여주고 있다. 지난 해 여름 Science지에 특별 기고문 (vol. 269 : 1050-1-055, 1995)서 지적한 바와 같이 충분한 기초실험 없이 너무 일찍 임상실험을 시작했으며, 그 실패의 원인은 원하는 세포들 또는 조직안으로 효과적인 유전자 전달이 이루어 지지 않았기 때문에, 다시말해 벡터시스템의 문제가 그 주된 원인이라는 점에 많은 전문가들이 의견을 같이하고 있다. 앞에서도 언급했듯이 레트로바이러스 벡터시스템은 in vitro 또는 mouse를 대상으로 하는 in vivo gene therapy에서는 매우 효율적인 유전자전달 및 발현 도구일 수 있지만, 인체를 대상으로 하면 그 효율이 매우 떨어지게 된다. 이와같은 문제점을 극복하고 레트로바이러스 벡터시스템을 이용한 인체 유전자 요법의 효율성을 높이기 위해서 필요한 것은 바이러스의 titer와 transduction efficiency를 높이는 등, 위에서 언급한 레트로바이러스의 단점을 개선해야 한다는 점이다. 안전성 문제도 매우 중요하여 바이러스 생산 세포주 (VPC) 안에서 recombination에 의해 만들어 질 수 있는 RCR을 쉽고 sensitive하게 찾아낼 수 있는 방법도 더욱 고안되어야 한다. 또한 레트로바이러스벡터 시스템의 장점이자 단점으로 지적되는 점은 분열을 하고 있는 세포에만 감염하여 유전자를 전달할 수 있다는 것이다. 현재 이를 극복하기 위하여 HIV 벡터시스템을 이용한 레트로바이러스 벡터시스템이 연구가 되고 있다.

결론적으로 레트로바이러스 벡터시스템은 바이러스 및 세포분자생물학 분야 뿐만 아니라 유전자 요법과 같은 응용분야에서 의문점과 문제점을 해결하는데 매우 유용한 시스템으로 사용되고 있으며, 또한 많은 연구자들이 현재 벡터시스템의 단점을 보완하고자 하는 노력을 기울이고 있어 보다 효과적이고 안전한 재조합 레트로바이러스에 의한 유전자 전달 방법이 곧 개발될 수 있으리라 믿는다. 이러한 레트로바이러스를 이용한 유전자요법은 비록 아직 해결하고 극복해야 할 여러가지 기술적 난관이 존재하지만, 생명과학의 발달이 인류에게 가져다 준 질병으로부터의 해방을 위한 하나의 큰 희망이며, 이제 그 첫 걸음을 내딛은 이 새로운 연구 분야는 앞으로 많은 사람들의 지대한 관심과 지속적인 연구 투자가 계속될 것임에 틀림이 없을 것이다.