

# STEM CELLS BUSINESS

## Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины

В.Л. Зорин<sup>1,2</sup>, А.И. Зорина<sup>1</sup>, В.Р. Черкасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «Биотехнологическая компания», Москва

<sup>2</sup> НИИ Канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### Analysis of a foreign market of regenerative medicine

V.L. Zorin<sup>1,2</sup>, A.I. Zorina<sup>1</sup>, V.R. Cherkasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Biotechnology Company Co Ltd, Moscow

<sup>2</sup> Research Institute of Cancerogenesis of the Russian N.N. Blokhin Scientific Center of Oncology RAMS, Moscow

В обзоре представлен анализ современного состояния и перспектив развития зарубежного рынка регенеративной медицины. Проведено обобщение коммерческих аспектов развития отрасли за последние 20 лет, а также представлены прогнозы по ее развитию на период до 2018 г.

**Ключевые слова:** регенеративная медицина, коммерческие клеточные продукты, обзор рынка, прогноз развития.

### Введение

Первые обзоры, включающие системный анализ зарубежного рынка клеточных препаратов, были опубликованы в 2006 г. [1, 2]. Они представляли описание коммерческих клеточных продуктов, предназначенных для узкой области применения — коррекции патологии скелетных тканей и восстановления кожных покровов. Обзор по перспективным направлениям применения стволовых клеток в различных областях медицины был представлен в 2009 г. [3]. Однако, как показал проходивший в Нью-Йорке конгресс «Stem Cell Summit 2009», наблюдающееся в настоящее время бурное развитие рынка регенеративной медицины выявило необходимость более детального рассмотрения коммерческой составляющей развития данного сектора рынка современной медицины. Целью настоящего обзора является анализ современного состояния и перспектив развития зарубежного рынка регенеративной медицины.

### Уроки развития и современное состояние рынка регенеративной медицины

Регенеративная медицина в настоящее время получила активное развитие в промышленно развитых странах, таких как США, Канада, Япония, Германия, Великобритания, Испания. За свою почти 20-летнюю историю данная отрасль медицины уже пережила как всплеск невероятной популярности в середине — конце 90-х гг. XX в., так и заметный спад в начале XXI столетия, когда активность в данном секторе рынка упала более чем на 50%, а рыночная стоимость «клеточных компаний»

The review contains an analysis of the state-of-the-art and main trends in the development of the foreign market of regenerative medicine. The commercial aspects of past experience in the industry development for last 20 years were summarized and the recent forecasts for its further progress up to 2018 were presented as well.

**Key words:** regenerative medicine, for-profit stem cell products, market survey, forecast of development.

уменьшилась на 90% [4]. В качестве одного из наиболее важных исторических уроков развития бизнеса регенеративной медицины следует считать необходимость учета того значительного числа факторов, которые определяют эффективность, востребованность и коммерческий успех клеточных продуктов [5]. Цена продукта, простота и частота его использования, функциональность, время хранения, упаковка, объем пост-трансплантационного лечения и общая его стоимость — все эти факторы оказывают влияние на коммерческий успех терапии, проводимой с помощью клеточных препаратов. Однако, на заре развития регенеративной медицины, коммерческие, операционные и логистические критерии не всегда оказывались в числе приоритетов ученых, которые разрабатывали базовые клеточные технологии [4]. Так, малый объем продаж первого коммерческого кожного трансплантата Apligraf™, приведший в 2000 г. к банкротству производившей его компании Organogenesis (США), был обусловлен недооценкой важности таких факторов, как длительность хранения (5 сут. в отличие от более чем 3 нед. у фармацевтических продуктов-конкурентов), стоимость лечения в сочетании с клинической эффективностью (более чем на 30% дороже по сравнению с продуктами-заместителями при более низкой клинической эффективности), длительное время изготовления и т.д. [6]. Последующий коммерческий успех таких продуктов, как Dermagraft™ (Advanced BioHealing, Inc., США) [7], OrCel™ (Ortec International, Inc., США) и обновленного Apligraf™ (Organogenesis Inc., США) [8] связан именно с учетом и устранением данных ошибок.

e-mail: doc\_zorin@pisem.net

Сегодня на зарубежном рынке регенеративной медицины преобладают, преимущественно, малые компании (SME-сектор), при этом, как правило, во главе каждой успешной биотехнологической компании стоит хорошо известный авторитетный специалист (Key opinion leader) с многолетним опытом работы в области регенеративной медицины. Новаторские разработки, зачастую, осуществляют университетские научные коллективы [9]. В таблице 1 представлены данные по продуктовому ряду и экономическим показателям десяти ведущих мировых «клеточных компаний».

В 2008 г. только в США 34 млн пациентов получили лечение с помощью стволовых клеток по 15 секторам медицинского рынка [9]:

- 1 млн процедур по лечению травм позвоночника;
- 3 млн процедур по восстановлению нервной системы (центральной и периферической);
- 1 млн процедур по восстановлению хрящей коленных суставов;
- 9 млн процедур по лечению заболеваний сердца и сосудов;
- 20 млн пациентов с сахарным диабетом.

Таблица 1. Основные экономические показатели и продуктовый ряд ведущих публичных клеточных компаний

Компания	Численность персонала	Экономические показатели, млн.\$				Продуктовый ряд	
		Общая выручка	Валовая прибыль	Рыночная капитализация	Чистая прибыль	На стадии исследований	Официальные коммерческие продукты
<b>Aastrom Biosciences, Inc.</b> (NASDAQ (CM):ASTM)	45	0,522	0,152	53,70	-20,13	Стволовые и ранние прогениторные клетки из костного мозга для: <ul style="list-style-type: none"> <li>• восстановления миокарда (CRCs) при дилатационной кардиомиопатии (II фаза FDA);</li> <li>• восстановления сосудов (VRCs) при критической ишемии нижних конечностей (II фаза FDA);</li> <li>• для восстановления костной ткани (BRCs) при дегенеративных заболеваниях и травматических повреждениях костей (III фаза FDA);</li> <li>• для восстановления нервной ткани (NRCs) при ее дегенеративных заболеваниях и травматических повреждениях нервной ткани (I/II фазы FDA)</li> </ul>	
<b>Advanced Cell Technology, Inc.</b> (OTC:ACTC)	48	0,647	0,218	15,90	-15,90	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутогенные миобласты, полученные из скелетных мышц для лечения ишемической кардиомиопатии (I фаза FDA);</li> <li>• RPE-Program: Стабильные линии эпителиальных пигментных клеток сетчатки из эмбриональных стволовых клеток для восстановления пигментации эпителия сетчатки глаза при возрастной дегенерации (I фаза FDA);</li> <li>• Гемангиобласты (HG-Cell Program) для лечения болезней сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ишемия нижних конечностей), глаз (поражения сетчатки при сахарном диабете), сахарного диабета, инсультов и рака (I фаза FDA)</li> </ul>	

Продолжение таблицы 1

Компания	Численность персонала	Экономические показатели, млн.\$				Продуктовый ряд	
		Общая выручка	Валовая прибыль	Рыночная капитализация	Чистая прибыль	На стадии исследований	Официальные коммерческие продукты
<b>Cytori Therapeutics, Inc</b> (NASDAQ (GM):CYTX)	126	6,853	2,674	70,21	-30,04	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ММСК из жировой ткани для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая ишемия миокарда) и инфаркта миокарда</li> <li>• Разработка технологии «Клеточная реконструкция» (Cell-Enhanced Reconstruction procedure) тканей в эстетической медицине на основе комбинации трансплантированных аутогенных «мягких тканей» и стволовых клеток из жировой ткани</li> </ul>	
<b>Intercytex</b> (AIM: ICX)	50	0,222	0,00	6,10	-21,00	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyzact® (ICX-PRO): аллогенные дермальные фибробласты человека в фибриновом геле для заживления трофических язв нижних конечностей. Исследования прекращены на III фазе FDA из-за отсутствия значимого клинического эффекта по сравнению с контролем;</li> <li>• VAVELTA®: суспензия аллогенных дермальных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи (завершена II фаза FDA);</li> <li>• ICX-TRC: аутогенные стволовые клетки волосяных сосочков человека для лечения алопеции (завершена II фаза FDA);</li> <li>• ICX-SKN: кожный эквивалент, состоящий из слоя кератиноцитов на аллогенных дермальных фибробластах человека, расположенных на матриксе из коллагена человека. Лечение ожогов (завершены доклинические исследования) и длительно незаживающих ран (завершена I фаза FDA)</li> </ul>	VAVELTA®: для коррекции возрастных изменений кожи, (пролечено около 120 пациентов, с июня 2008 г. на рынке Великобритании )
<b>Isolagen, Inc.*</b> (AMEX: ILE)	11	1,401	0,745	9,78	-35,57	Isolagen Therapy™: суспензия аутогенных дермальных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи и рубцов-постакне. Показана клиническая эффективность при коррекции носогубных складок и морщин (завершена III фаза FDA), рубцов постакне (начало	Isolagen Therapy: для коррекции возрастных изменений кожи и рубцов-постакне, с 2000 г. на рынке Европы (пролечено около 35 тыс. пациентов)

\* 16 июня 2009 г. компания Isologen Inc. подала заявление на признание себя банкротом согласно главе 11 Кодекса США о банкротстве.

Продолжение таблицы 1

Компания	Численность персонала	Экономические показатели, млн.\$				Продуктовый ряд	
		Общая выручка	Валовая прибыль	Рыночная капитализация	Чистая прибыль	На стадии исследований	Официальные коммерческие продукты
						III фазы FDA), ожоговых рубцов (начало II фазы FDA), для устранения мелких морщин (завершена II фаза FDA), для восполнения утраченных мягких тканей пародонта (начало II фазы FDA)	
<b>Mesoblast Limited</b> (ASX:MSB) (USOTC:MBLTY)	2	0,813	0,000	59,60	-9,00	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутогенные «мезенхимальные предшественники» для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (завершены I/II фазы FDA)</li> <li>• Аутогенные «мезенхимальные предшественники» для лечения не срастивающихся переломов (завершены I/II фазы FDA)</li> </ul>	
<b>Osiris Therapeutics, Inc.</b> (NASDAQ (GM):OSIR)	163	17,288	8,285	521,38	-53,92	<p>Prochymal (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки из костного мозга):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• для лечения острой и стероидоустойчивой реакции «трансплантат против хозяина» и болезни Крона (III фаза FDA);</li> <li>• для восстановления сердечной мышцы после инфаркта миокарда и легких при хронических обструктивных заболеваниях легких (II фаза FDA);</li> </ul> <p>Chondrogen: ММСК из костного мозга для восстановления менисков коленных суставов и лечения остеоартритов (завершены I/II фазы FDA)</p>	Osteoecel: костный матрикс для выращивания нативной популяции костно-мозговых стволовых клеток; коммерческий продукт в Европе (с мая 2008 г. лицензирован NuVasive, Inc. (Nasdaq: NUVA)
<b>ReNeuron Group plc</b> (London AIM:RENE)	39	0,054	0,054	20,40	-13,19	<p>Соматические стволовые клетки человека из фетальной ткани для лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инсульта – ReN001 (I фаза FDA);</li> <li>• сахарного диабета I типа – ReN002 (доклинические исследования);</li> <li>• дегенеративных заболеваний глаз – ReN003 (доклинические исследования);</li> <li>• болезни Паркинсона – ReN004. (доклинические исследования);</li> </ul> <p>ReNcell: коллекция клеточных линий для научно-исследовательской работы и тестирования лекарственных средств в фарминдустрии</p>	

Окончание таблицы 1

Компания	Численность персонала	Экономические показатели, млн.\$				Продуктовый ряд	
		Общая выручка	Валовая прибыль	Рыночная капитализация	Чистая прибыль	На стадии исследований	Официальные коммерческие продукты
<b>Stem Cell Sciences plc</b> (London AIM:LSE)	15	1,186	0,972	5,00	-7,02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сотрудничество с NEUROscreen consortium по поиску новых лекарственных средств для регенерации тканей и органов</li> <li>• Сотрудничество с ESTOOLS Consortium по культивированию эмбриональных стволовых клеток человека</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оказание услуг по контрактной наработке стволовых клеток из нервной ткани, оказание консультационных услуг по лицензированию клеточных технологий</li> <li>• Поставка реагентов и расходных материалов для культивирования клеток</li> </ul>
<b>StemCells Inc.</b> (NASDAQ (GM):STEM)	55	0,231	0,000	114,41	-29,09	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HuCNS-SC™: препарат из стволовых клеток нервной системы человека (из фетальной мозговой ткани) для лечения нейронального цероид-липофуциноза (закончена I Фаза FDA)</li> <li>• HuCNS-SC для лечения рассеянного склероза, повреждений спинного мозга, болезни Альцгеймера (доклинические исследования)</li> </ul>	

Анализ современного рынка показал, что наибольший коммерческий интерес представляют клеточные технологии, применение которых сопряжено с минимальным риском развития у пациентов побочных эффектов и разработка которых относительно проста и легко масштабируется для промышленного производства [4]. На сегодняшний день к числу таких коммерчески успешных продуктов можно отнести:

- аутогенные хондроциты для лечения деструктивных заболеваний суставов (метод трансплантации хондроцитов в поврежденный участок суставного хряща разработан в 1984 г., в 1997 г. было получено разрешение от FDA на применение продукта «Carticel®» (компания *Genzyme Corporation*, США). В США стоимость трансплантации хондроцитов в 2007 г. варьировала в диапазоне \$15–20 тыс. (11–15 тыс. евро), а в Австрии – от 3 000 до 6 000 евро в зависимости от места оказания услуги (частной практики или госпиталя);

- коллагеновая мембрана с аллогенными фибробластами для лечения ожогов и длительно незаживающих ран диабетической стопы – «DermaGraft®» (компания *Advanced BioHealing, Inc.*, США [11, 12]; стоимость продукта 4450\$ за мембрану 5×7,5 см) [13];

- аутогенные трансплантаты челюстной кости для челюстно-лицевой хирургии BioSeed-Oral Bone® [14, 15] и трехмерный матрикс с аутогенными хондроцитами для лечения артрозов BioSeed-C® (трансевропейская компания *BioTissue Technologies*, стоимость продукта 4000–6000 евро в зависимости от размеров дефекта, пролечено более 5000 пациентов) [16];

- аутогенные дермальные фибробласты Isolagen Therapy™ для коррекции дефектов кожи (компания *Isolagen, Inc.*, США; стоимость курса 5200\$, в Европе пролечено свыше 35000 человек, в США – 1200) [17].

Технологии, получившие широкое клиническое применение на зарубежном рынке регенеративной медицины представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клеточные технологии, получившие широкое клиническое применение на зарубежном рынке регенеративной медицины

Название продукта	Производитель	Место расположения	Ссылка
<b>Применение аутогенных хондроцитов при посттравматических повреждениях хряща коленного сустава</b>			
Carticel®	Genzyme Biosurgery	США	[17]
Hyalograft®	Fidia Advanced Biopolymers	Италия	[18]
ACI/MACI/MACI-A	Verigen AG (с 2005 г. подразделение Genzyme Corp.)	Германия	[19]
co.don Chondrotransplant DISC®, ARTROcell 3D®	co.don AG	Германия	[20, 21]
BioSeed®-C	BioTissue Technologies AG	Германия	[22]
ChondroCelect®	TiGenix N.V.	Бельгия	[23]
BioCart™/ BioCart II™	ProChon Biotech Ltd.	США	[24]
<b>Аутогенные клетки челюстной кости для применения в стоматологии</b>			
BioSeed®-Oral Bone	BioTissue Technologies AG	Германия	[25, 26]
co.don osteotransplant®	co.don AG	Германия	[27]
Osteocel®/Trinity™	Osiris Therapeutics Inc.	США	[28]
<b>Применение аутогенных, аллогенных фибробластов и бесклеточных матриц для лечения ожогов</b>			
Integra®	Integra Lifesciences Corporation	США	[29, 30]
Epicel®	Genzyme Biosurgery	США	[31, 32]
TransCyte™	Smith & Nephew plc Advanced BioHealing, Inc	Великобритания США	[33, 34]
CellSpray®	Avita Medical Ltd.	Австралия	[35]
Alloderm®	Lifecell Corporation	США	[36]
<b>Применение аутогенных и аллогенных фибробластов для лечения длительно незаживающих ран</b>			
Apligraf®	Organogenesis Inc.	США	[37, 38]
Dermagraft®	Smith & Nephew plc Advanced BioHealing, Inc	Великобритания США	[39, 40]
EpiDex™	Euroderm GmbH	Германия	[41]
Epibase®	Laboratoires Genevrier	Франция	[42, 43]
OrCel®	Ortec International, Inc. (с 2008 г. – Forticell Bioscience, Inc.)	США	[44]
BioSeed®-S	BioTissue Technologies AG	Германия	[45]
Hyalograft 3D™, Laserskin™	Fidia Advanced Biopolymers s.r.l.	Италия	[46]
Myskin™	CellTran Ltd.	Великобритания	[47]
<b>Применение аутогенных и аллогенных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи и рубцов</b>			
BioSeed®-M, MelanoSeed®	BioTissue Technologies AG	Германия	[48, 49]
VAVELTA®	Intercytex Ltd.	Великобритания	[50]
Isolagen Therapy™	Isolagen, Inc	США	[16]
<b>Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток костного мозга, пуповинной и мобилизованной периферической крови в онкогематологии</b>			[51, 52]
<b>Банкирование стволовых клеток пуповинной крови с целью трансплантации аллогенных и аутогенных клеток для онкогематологии</b>			[53–55]

Применение клеточных продуктов выявило клиническую эффективность при восстановлении сердечной мышцы, спинного мозга, периферической нервной ткани, пульпозных ядер межпозвоночных дисков, хрящевой ткани крупных суставов и менисков, суставных хрящей, тканей челюстно-лицевой области, а также для лечения болезни Крона, сахарного диабета, сложных переломов костей, болезни «трансплантат против хозяина» (в частности, при трансплантации аллогенного костного мозга) [55].

В настоящее время данные клеточные продукты находятся на стадии клинических исследований (рис. 1).

Западная Европа и США являются лидерами мирового рынка стволовых клеток (рис. 2) – более 170 компаний работают в данной отрасли и их рыночная капитализация составляет около \$1,655 млрд [56]. Развитие отрасли медицины, связанной со стволовыми клетками, осуществляется как за счет значительных объемов государственного финансирования, выделяемого

в рамках целевых программ, так и за счет частных инвестиций [57].

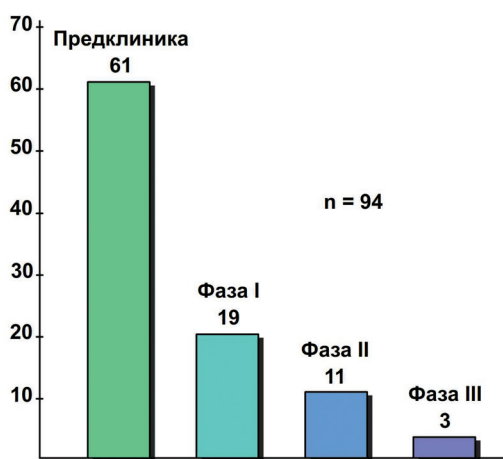
Тем не менее, западные эксперты признают, что к настоящему времени как представители венчурного капитала, так и большие фармацевтические компании проявили лишь «незначительный аппетит» [58] к инвестированию в клеточные технологии. Так, объем инвестиций со стороны венчурного капитала в компании, занимающиеся исследованием эмбриональных и взрослых стволовых клеток, за период 1994–2004 гг. составил около \$300 млн, что составляет лишь 1% от общей инвестиционной активности венчурного капитала за этот период [59].

Среди причин такой низкой активности венчурного капитала рассматривают:

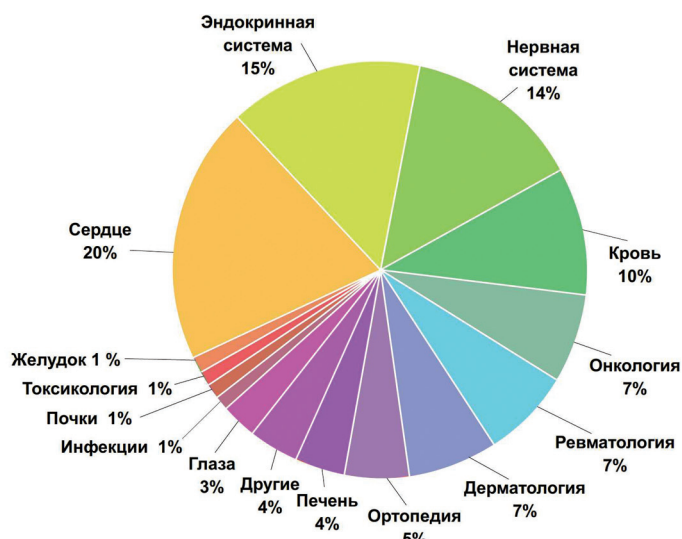
- длительное время разработки коммерческого клеточного продукта, которое может оказаться больше, чем время существования самого инвестиционного фонда;

### Разработка новых клеточных продуктов

Распределение по стадии разработки:



Распределение по областям клинического применения:



Распределение по компаниям:

Компания	Количество разработок	Компания	Количество разработок
Geron	6	Osiris	2
Living Cell	4	ReNeuron	2
Isolagen	3	Saneron	2
Bioheart	2	Sangamo	2
Cellerant	2	StemCells	2
Cellmed	2	TiGenix	2
Freserius	2	Другие	47
Gamida	2		

Рис. 1. Разработка клеточных продуктов ведущими «клеточными компаниями» (данные на 2008 г., источник: Adis R&D Insight)



- слабая проработанность некоторых ключевых аспектов коммерческого применения клеточных продуктов (например, оправданность цены, доступность, логистические проблемы крупномасштабного производства, срок и условия хранения и т.п.), а потому — отсутствие четкого понимания путей коммерциализации и высокие коммерческие риски, особенно в сравнении с традиционными фармацевтическими средствами;
- выжидательная политика больших фармацевтических компаний и их активное проникновение только в относительно небольшой и малоодоходный сектор рынка регенеративной медицины — разработка и использование линий стволовых клеток для тестирования терапевтического и токсического действия лекарственных средств [60].



Рис. 2. Потенциальный объем мирового рынка клеточных продуктов (прогноз 2007 г.) (Источник: Roland Berger Strategy Consultants GmbH)



Рис. 3. Направления исследований мировых клеточных компаний [64]

Главной причиной такой осторожности представителей «Big Pharma», как считают эксперты, является значительная разница между традиционной фармацевтической бизнес-моделью и методами коммерциализации клеточных продуктов [58]. Стандартные продукты фармацевтической промышленности производятся в больших масштабах, предназначаются для широкого круга пациентов и, обычно, предполагают самостоятельное использование пациентом. В отличие от этого, большинство современных клеточных продуктов (особенно на основе аутогенного материала) в большей степени создаются под ограниченный круг потребителей (пациентов) и требуют для своего применения помощь специалиста. Такие различия в особенностях коммерческой реализации продуктов создают дополнительные барьеры для сотрудничества между клеточными компаниями и представителями фармацевтического и венчурного капитала.

Тем не менее, тенденция проникновения фармацевтических компаний в сегмент рынка стволовых клеток становится все очевидней. Ряд крупных фармацевтических компаний таких, как *Pfizer*, *Merk*, *Johnson and Johnson*, *GE Healthcare* и *Novartis* объявили о своей работе с клеточными препаратами, основанными на клеточных линиях человека [61, 62]. Согласно исследованию, проведенному CapGemini [63], ряд клеточных компаний уже являются частью больших фармацевтических компаний.

По оценке известного эксперта в области стволовых клеток R. Young [9] около 300 фирм по всему миру занимаются какими-либо научными исследованиями, связанными со стволовыми клетками или коммерциализацией клеточных продуктов. Из их числа 75–100 фирм разрабатывают методы лечения с помощью стволовых клеток [64]. Подавляющее большинство из этих компаний сфокусировано на использовании стволовых клеток взрослого организма — аллогенных или аутогенных (рис. 3).

Наличие на сегодняшний день относительно небольшого количества компаний, активно исследующих эмбриональные стволовые клетки, можно объяснить существовавшими до последнего времени существенными ограничениями на данные исследования в ряде стран, в том числе в США [65]. Ожидается, что принятие в марте 2009 г. новой администрацией США законопроекта об отмене запрета на исследование и финансирование в области эмбриональных стволовых клеток значительно оживит активность в данном секторе [9].

Одной из первых компаний, получивших разрешение FDA на клиническое применение эмбриональных стволовых клеток, стала *Genon Corporation* (США): в январе 2009 г. компания сообщила о получении ею разрешения на проведение ограниченных клинических исследований для лечения пациентов с травмами спинного мозга [66]. В зону повреждения спинного мозга больным планируют инъектировать олигодендроциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток. Президент Genon Томас Окарма заявил о том, что начало этих исследований «знаменует рассвет новой эры в терапии, этот подход позволит в будущем отказаться от таблеток и скальпелей и достичь нового уровня в лечении». В случае, если испытания на безопасность окажутся успешными, то следующим этапом *Genon* планирует инициировать клинические исследования по изучению эффективности клеточного препарата, но предсказать результаты данных исследований — невозможно. В этом и заключается основной риск инвестиций в клеточные технологии. К примеру, в 2009 г. организация FDA объявила о прекращении III фазы клинических исследований



препарата Cyzact® [67] (компания Intercytex, Великобритания), представляющего собой аллогенные дермальные фибробласты в фибриновом геле, из-за отсутствия статистически достоверного клинического эффекта по сравнению с контролем (исследования были проведены на 396 пациентах с длительно незаживающими трофическими язвами нижних конечностей при варикозной болезни). По этой причине, большинство аналитиков полагают, что серьезные вложения в данный бизнес можно делать только после появления реальных доказательств возможности получения доходов от вложенных инвестиций [58].

Зачастую, компании не только конкурируют друг с другом, но и заключают между собой могущественные альянсы. Например, *Osiris Therapeutics Inc.* – компания-лидер в области стволовых клеток в США – в январе 2008 г. заключила контракт на общую сумму \$224,7 млн на поставку 20 000 доз клеточного препарата «Prochymal» (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) костного мозга человека) для Министерства обороны США [68] (исполнительного директора компании Рендала Миллса часто сравнивают с Билом Гейтсом!). Компания *Osiris* конкурирует с *Cytos Therapeutics, Inc* из Сан-Диего (США). Эти две компании имеют сходные модели бизнеса. Существует вероятность, что ряд заболеваний, на лечение которых ориентированы и *Osiris*, и *Cytos*, могут совпадать в будущем, но компании расходятся по источнику получения клеток (*Osiris* – ММСК из костного мозга, *Cytos* – ММСК из жировой ткани человека), составу клеточных препаратов и способу их применения. Компания *Osiris*, в свою очередь, заключила контракт с американской компанией *Genzyme Corporation* (лидер на рынке клеточных продуктов для регенерации кожи, совокупный ежегодный доход превышает \$2 млрд.) по коммерциализации своего клеточного продукта «Prochymal» за пределами США и Канады [69]. Со своей стороны, *Genzyme* вносит авансовый платеж \$130 млн компании *Osiris*, а также значительные платежи (позапно) и выплаты авторского вознаграждения.

Компании *Cytos Therapeutics* и *Cellerix* (Испания) также конкурируют между собой, используя в качестве источника клеток ММСК из жировой ткани человека. Однако, используя один и тот же источник клеток, компании реализуют совершенно разные модели бизнеса по применению своих клеточных продуктов. Все это создает здоровую конкурентную среду, являющуюся мощной движущей силой в развитии и коммерциализации клеточных технологий.

В конгрессе, проходившем в Нью-Йорке [9], приняли участие представители 30 компаний, лидирующих в области клеточных технологий. Каждая компания представила свой профиль: описание бизнеса и продукции, интеллектуальной собственности, медицинских показаний к применению клеточных препаратов. Было показано, что, в среднем, компании фокусируются на разработке 2–3 клеточных технологий. Особенно важно отметить, что, практически, каждая компания имеет разработанную оригинальную технологию или получения стволовых клеток (компания *Cytos*, *Cognate BioServices Inc.*, *Harvest Technologies Corporation*), или культивирования клеток (*Histogen Inc.*, *Osiris Therapeutics*, *Pluristem Therapeutics*, *Stem Cell Innovations Inc*), или лечения тех или иных заболеваний (*Astrom Biosciences, Inc.*, *Arterioocyte, Inc.*, *Ceregene, Inc.*, *Geron Corporation*, *Organogenesis Inc.*), или оценки токсичности лекарственных средств (*Stemina Biomarker Discovery, Inc.*, *Cellartis AB*, *Novocell, Inc*).

Следует отметить – в то время, как развитие мето-

дов лечения может предоставить инвесторам возможность получения прибыли в долгосрочной перспективе, в краткосрочной перспективе открывается новый важный рынок получения доходов от стволовых клеток, если использовать их в качестве эффективного научного инструмента или модели для исследования по доставке лекарственных средств [70].

Данный подход является привлекательным для фармацевтических компаний, которые производят перспективные лекарственные средства, но имеют проблемы с доставкой эффективных доз препаратов в нужное место, например в ЦНС пациента. Для этих целей могут быть успешно использованы стволовые клетки, полученные в лабораторных условиях. Профессиональное научное сообщество и фарминдустрия заинтересованы также в использовании данных клеток в качестве стандарта и физиологически адекватного инструмента для разработки и тестирования новых лекарственных средств при лечении различного рода заболеваний [71].

В настоящее время ряд компаний мирового уровня активно разрабатывают клеточные технологии для решения научно-исследовательских задач и тестирования лекарственных средств (для фарминдустрии). Две таких компании – *Stem Cell Sciences plc* и *ReNeuron Plc* (Великобритания) – добились значительных успехов: их цена на рынке неуклонно растет, они внесены в списки лондонской биржи AIM (Alternative Investment Market). Партнерами данных компаний являются такие представители большой фарминдустрии, как *Pfizer*, *Sanofi Aventis*, *Merck*.

В последнее время на зарубежном рынке стали появляться компании, специализирующиеся на разработке концепции внедрения методов клеточной терапии в медицинскую практику для лечения различных социальных слоев населения по всему миру (*Stematix, Inc*; *Stem Cell Sciences plc*).

#### Перспективы и прогнозы развития отрасли

По мнению R. Young [9], ключевым годом для ускорения внедрения в медицинскую практику методов лечения, основанных на стволовых клетках, должен стать 2013 г., когда будут получены в Европе, Китае и США административные разрешения на применение методов лечения, основанных на стволовых клетках и, прежде всего, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной (травматические повреждения и периферическая нейропатия) систем, сахарного диабета, для реконструктивной хирургии (рис. 4). Медицинские технологии для лечения других заболеваний, по всей видимости, будут выведены на медицинский рынок позже.

К числу наиболее ожидаемых будущих достижений в области регенеративной медицины можно отнести следующие [72]:

- создание *in vitro* моделей для фундаментальных исследований в области биологии и создания лекарственных препаратов;
- получение и культивирование *in vitro* клеток крови из стволовых клеток, что должно существенно снизить потребность в донорской крови;
- создание искусственной поджелудочной железы, обладающей функциями секреции инсулина в зависимости от содержания глюкозы в крови пациента;
- трансплантация тканеинженерных клапанов сердца;
- лечение заболеваний центральной нервной системы.

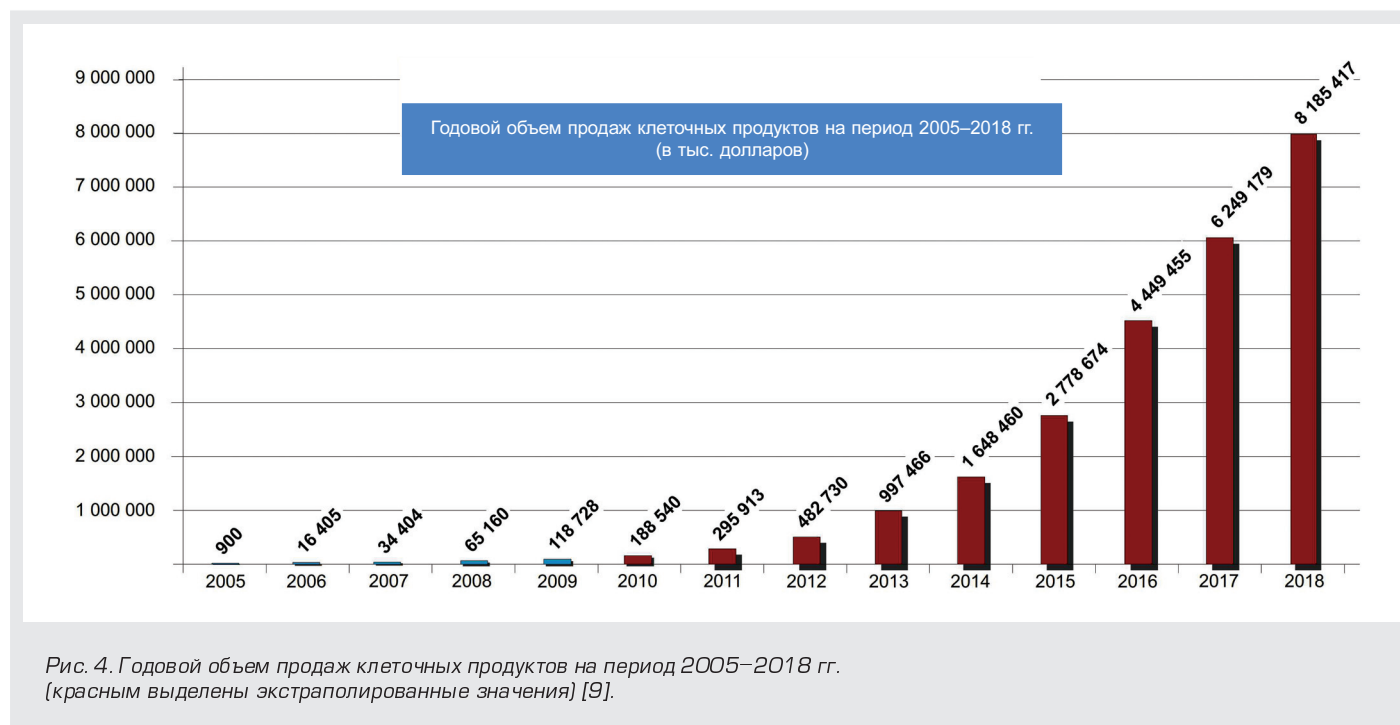
При этом, в профессиональных кругах существует понимание, что для реализации всех перечисленных

выше проектов предстоит огромный объем работ по решению ряда ключевых проблем, которые включают [64]:

- создание объединенного научного сообщества для разработки согласованной стратегии создания и применения новых технологий и клеточных продуктов;
- проведение глубоких фундаментальных исследований в области биологии для понимания основных механизмов и принципов биологии развития;
- дальнейшее развитие и совершенствование технологии средне- и крупномасштабного производства клеточных препаратов и искусственных тканей на их основе,

а также выработка адекватных мер регулирования и стандартизации производственных процессов [73];

- совершенствование старых и разработка новых подходов к вопросам автоматизации контроля биопроцессов, а также хранения, культивирования, биологического контроля больших объемов культивируемых клеток, логистики и бесперебойного снабжения клеточными продуктами;
- разработка на основе предыдущего опыта развития отрасли, эффективных бизнес-моделей, учитывающих специфические особенности клеточных препаратов и тканеинженерных продуктов [74].



### Заключение

Подводя итог, следует заметить, что коммерческие и научные перспективы развития регенеративной медицины были и остаются весьма впечатляющими и продолжают привлекать все новых и новых представителей бизнеса и научного сообщества. В целом, все

аналитики сходятся во мнении, что сектор рынка регенеративной медицины успешно преодолел кризис начала 2000-х гг. и находится на стадии подъема [75], что обещает изменить революционным образом принципы медицины уже в ближайшем будущем [76].

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Деев Р.В. Анализ рынка клеточных препаратов для коррекции патологии скелетных тканей. Клет. транспл. и ткан. инженер. 2006; 2(4): 78–83.
2. Волков А.В. Краткий обзор коммерчески доступных клеточных продуктов для восстановления кожных покровов. Клет. транспл. и ткан. инженер. 2006; 4(6): 62–5.
3. Иванов А.А. Перспективы применения стволовых клеток в медицине. В кн.: Биология стволовых клеток и клеточных технологий. Москва: «Медицина», «Шико»; 2009; 1: 31–43.
4. Kemp P. History of regenerative medicine: looking backwards to move forwards. Reg. Med. 2006; 1(5): 653–69.
5. Mason C., Dunnill P. Lessons for nascent regenerative medicine industry from the biotech sector. Reg. Med. 2007; 2(5): 753–6.
6. Lysaght M.J., Hazlehurst A.L. Tissue engineering: the end of the beginning. Tissue Eng. 2004; 10: 309–20.
7. Eisenbud D. Founding and growth of a start-up company in the cell-based therapeutic arena. Proceedings of 4<sup>th</sup> Annual Commercialisation of Tissue Engineering and Cell Therapy, Marcus Evans Conference; 2006 Dec.14–15; London, UK.
8. MacKay G. Analysing the path for the reimbursement of cell therapies in the USA. Proceedings of 4<sup>th</sup> Annual Commercialisation of Tissue Engineering and Cell Therapy, Marcus Evans Conference; 2006 Dec.14–15; London, UK.
9. Stem Cell Summit. Analysis and market forecast, 2009–2019. Wayne: RPY Publications; 2009.
10. Marston W.A. Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. Expert. Rev. Med. Devices 2004; 1: 21–31.
11. Omar A.A., Mavor A.I., Jones A.M., Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2004; 27: 666–72.
12. Jones I., Currie L., Martin R. A guide to biological skin substitutes. Br. J. Plast. Surg. 2002; 55: 185–93.
13. Strietzel F.P. Tissue-engineered bone for lateral alveolar ridge augmentation: a case report. Int. J. Oral Maxillofac. Implants 2006; 21: 131–5.
14. Schmelzeisen R., Schimming R., Sittinger M. Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation – a preliminary report. J. Craniomaxillofac. Surg. 2003; 31: 34–9.
15. Erggelet C., Sittinger M., Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. Arthroscopy 2003; 19: 108–10.
16. Boss W.K. Jr, Usal H, Fodor P.B., Chernoff G. Autologous cultured fibroblasts: a protein repair system. Ann. Plast. Surg. 2000; 44(5): 536–42.
17. Beary III J.F., Siegfried J.D., Tavares R. US Drug and Biologic Approvals in 1997. Drug Dev. Res. 1998; 44: 114–29.
18. Marcacci M., Berruto M., Brocchetta D. et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005; 435: 96–105.

19. Vibe-Hansen R., Aesculai S. inventors; Methods, instruments and kit for autologous chondrocyte transplantation. Patent WO 98/08469. 1998.
20. Grifka J., Anders S., Luhnert J. et al. Regeneration von Gelenknorpel durch die autologe Chondrozytentransplantation. *Arthroscopy* 2000; 13: 113–22.
21. Litzke L.E., Wagner E., Baumgaertner W. et al. Repair of extensive articular cartilage defects in horses by autologous chondrocyte transplantation. *Ann. Biomed. Eng.* 2004; 32: 57–69.
22. Erggelet C., Sittinger M., Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy* 2003; 19: 108–10.
23. Vanlauwe J. An international multicentric prospective randomized controlled trial for cartilage repair using microfracture versus autologous chondrocyte implantation with ChondroSelect®: scientific background and trial design. In: *Proceedings of Annual Flemish Biotech Convention: Knowledge for Growth*. 2005; Ghent, Belgium: FlandersBio.
24. Arbel R., Morag G., Gabriel A. et al. BioCart™ II: a novel matrix-assisted implant for multiple joints and lesion types. In: *Proceedings of 6th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies*. 2007; Bologna, Italy.
25. Strietzel F.P. Tissue-engineered bone for lateral alveolar ridge augmentation: a case report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2006; 21: 131–5.
26. Schmelzeisen R., Schimming R., Sittinger M. Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation – a preliminary report. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2003; 31: 34–9.
27. Bobic V. Tissue repair techniques of the future: options for articular cartilage injury. *Medscape Orthop. Sports Med.: eJournal*. 2000; 4(1).
28. Melnikova I. *Promise of Stem Cell Therapy: Challenges and Opportunities*. 2006; Boston: MEDACorp, USA.
29. Heimbach D.M., Warden G.D., Luterma A. et al. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. *J. Burn Care Rehabil.* 2003; 24: 42–8.
30. Winfrey M.E., Cochran M., Hegarty M.T. A new technology in burn therapy: INTEGRA artificial skin. *Dimens. Crit Care Nurs.* 1999; 18: 14–20.
31. Wright K.A., Nadire K.B., Busto P. et al. Alternative delivery of keratinocytes using a polyurethane membrane and the implications for its use in the treatment of full-thickness burn injury. *Burns*. 2004; 30: 7–17.
32. Compton C.C., Gill J.M., Bradford D.A. et al. Skin regenerated from cultured epithelial autografts on full-thickness burn wounds from 6 days to 5 years after grafting. A light, electron microscopic and immunohistochemical study. *Lab Invest.* 1989; 60: 600–12.
33. Noordenbos J., Dore C., Hansbrough J.F. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *J. Burn Care Rehabil.* 1999; 20: 275–81.
34. Kumar R.J., Kimble R.M., Boots R., Pegg S.P. Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using TransCyte. *ANZ. J. Surg.* 2004; 74: 622–6.
35. Navarro F.A., Stoner M.L., Park C.S. et al. Sprayed keratinocyte suspension accelerate epidermal coverage in a porcine microwound model. *J. Burn Care Rehabil.* 2000; 21(6): 513–8.
36. AlloDem® regenerative dermis. [www.lifecell.com](http://www.lifecell.com).
37. Eaglstein W.H., Falanga V. Tissue engineering and the development of Apligraf, a human skin equivalent. *Clin. Ther.* 1997; 19: 894–905.
38. Cavorski J., Vicari F., Wirthlin D.J. et al. Best-practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower extremity ulcers. *Wound. Repair Regen.* 2006; 14: 102–9.
39. Gentzkow G.D., Iwasaki S.D., Hershon K.S. et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1996; 19(4): 350–4.
40. Marston W.A. Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. *Expert. Rev. Med. Devices* 2004; 1: 21–31.
41. Tausche A.K., Skaria M., Buhlen L. et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound. Repair Regen.* 2003; 11: 248–52.
42. Vaillant L. Treatment of venous leg ulcers with Epibase. A prospective study. Preliminary results. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2002; 129(10): 1245–6.
43. Soler C. Genevieve Biotechnology Center: production of autologous epidermal sheets (Epibase). *Ann. Dermatol. Venereol.* 2002; 129(10): 1239–41.
44. Still J., Glat P., Silverstein P. et al. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns* 2003; 29(8): 837–41.
45. Johnsen S., Ermuth T., Tanczos E. et al. Treatment of therapy-refractory ulcers cruris of various origins with autologous keratinocytes in fibrin sealant. *Vasa* 2005; 34(1): 25–9.
46. Caravaggi C., De Giglio R., Pritelli C. et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2853–9.
47. Moustafa M., Simpson C., Glover M. et al. A new autologous keratinocyte dressing treatment for non-healing diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetic Med.* 2004; 21(7): 786–9.
48. BioTissue Technologies AG. BioSeed and BioSeed-M: Product description, technology and clinical evaluation. BioTissue Technologies AG, <http://www.biotissue-tec.com>.
49. Westerhof W., Lontz W., Vanscheidt W., Braathen L. Vitiligo: news in surgical treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(6): 510–1.
50. Kemp P. Growing Human Fibroblasts for Regeneration and Repair. *Advances in aesthetic cellular rejuvenation*. 2007; 1–12. [http://www.vavelta.com/vavelta/tools/downlib/9153\\_vavelta\\_advances-2\\_04.pdf](http://www.vavelta.com/vavelta/tools/downlib/9153_vavelta_advances-2_04.pdf)
51. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. МИА.: Москва; 2003: 912.
52. Исаев А.А., Квашнина Н.В., Приходько А.В. Банки пуповинной крови – деятельность, ее регулирование, перспективы. *Клет. Транспл.* 2006; 1(3): 88–91.
53. McGuckin C.P., Forraz N. Cord blood stem cells – potentials and realities. In: Polack J., editor. *Advances in tissue engineering*. London: Imperial college press; 2008: 123–42.
54. Sullivan M.J. Banking on cord blood stem cells. *Nature Rev. Cancer*. 2008; 8(7): 594–63.
55. Майорова О.А., Румянцев С.А., Яковлева М.В. Пуповинная кровь как трансплантационный материал. В кн.: *Биология стволовых клеток и клеточных технологий*. М.: «Медицина», «Шико», 2: 381–412.
56. Polack J., Mantalaris S., Harding S. editors. *Advances in tissue engineering*. London: Imperial college press. 2008: 498.
57. Lysaght M.J. Tissue engineering: great expectation. In: *London Regenerative Medicine Network event*. London, UK; 2006.
58. Powers L. Examining Early Stage Funding and Developing Spin-Out Opportunities. *Commercialisation of tissue engineering and cell therapy*, Proceedings of the Marcus Evans Conference; London, UK; 2006.
59. Prescott C. The promise of stem cells: a venture capital perspective. In: Polack J., editor. *Advances in tissue engineering*. London: Imperial college press; 2008: 491–500.
60. Gottlieb S. California's stem-cell follies, 2004, [www.forbes.com](http://www.forbes.com).
61. Stem cells for safer medicine – a public private partnership, [www.sc4sm.org](http://www.sc4sm.org).
62. The Impact of the Convergence of Biologic with the Medical Device Industry, MTLF Report. In: *Medical Technology Leadership Forum, 2007 June 4–5; Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA*.
63. Havrilla M. Regenerative Medicine: Big Pharma's Next Frontier, <http://seekingalpha.com/article/106518-regenerative-medicine-big-pharma-s-next-frontier?source=commenter>.
64. Heiko G. Does Regenerative Medicine Enable Index Investments? *Special Edition: Regenerative Medicine & Stem Cells. Bio Word EUROPE, 2007; (Special Edition 1): 17–23*.
65. Nerem R.M. Tissue engineering: past, present, and future. In: Polack J., editor. *Advances in tissue engineering*. London: Imperial college press; 2008: 3–12.
66. Bush G.W. President discusses stem cell research, August 2001, [www.whitehouse.gov/news/releases/2001/08/20010809-2.html](http://www.whitehouse.gov/news/releases/2001/08/20010809-2.html).
67. Geron Corporation. Geron Receives FDA Clearance to Begin World's First Human Clinical Trial of Embryonic Stem Cell-Based Therapy. *News Release*. 2009 Jan. 23, <http://www.geron.com/investors/factsheet/pressview.aspx?id=1148>.
68. Intercytex Group plc. Phase III results of Cyzact® fail to meet primary endpoint. *Press Releases*. 2009 Feb. 20<sup>th</sup>, <http://www.intercyt.com/icx/news/releases/2009-02-23/2009-02-23.pdf>.
69. Osiris Therapeutics Awarded Department of Defense Contract for Prochymal™ Fully Valued at \$224.7 Million. 2008 Jan. 3, <http://www.osiristx.com/pdf/PR%2065%2003Jan08%200siris%20Wins%20DoD%20Contract.pdf>.
70. Osiris and Genzyme Partner to Develop Medical Countermeasures for Nuclear and Radiological Threats. 2007, July 26, <http://www.osiris.com/pdf/PR%2046%2025July07%20Osiris%20and%20Genzyme%20form%20Partnership.pdf>.
71. Narvid M. Stem Cell Markets – an Analysts View. In: *Regenerative Medicine & Stem Cells, Special Edition. Bio Word EUROPE, 2007: 20–3*.
72. Schratzenholz A., Klemm M. How human embryonic cell research can impact in-vitro drug screening technologies of the future. In: *Drug Testing In Vitro: Breakthroughs and Trends in Cell Culture Technology*. Marx U., Sandig V, editors. WILEY-VCH Verlag GmbH Co; 2007: 205–28.
73. Nerem R.M. Cell-based therapies: from basic biology to replacement, repair, and regeneration. *Biomater.* 2007; 28: 5074–7.
74. Ahsan T., Nerem R.M. Bioengineered tissues: the science, the technology, and the industry. *Orthod. Craniofac. Res.* 2005; 8: 134–40.
75. The Impact of the Convergence of Biologic with the Medical Device Industry, MTLF Report. In: *Medical Technology Leadership Forum, 2007 June 4–5; Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA*.
76. Mason C. *Regenerative Medicine 2.0. Regenerative Med.* 2007; 2(1): 11–8.
77. Nerem R.M. Tissue engineering: the hope, the hype, and the future. *Tissue Eng.* 2006; 12(5): 1143–50.

Поступила 14.06.2009