



Автор



Андрей Бувайло

www.enamine.net
www.biopharmatrend.com

Андрей Бувайло, к.х.н. – аналитик фармацевтической индустрии, с фокусом на растущие рынки, инновации и стартапы. Андрей – директор по маркетингу компании «Енамин» (www.enamine.net) – мирового лидера на рынке фармацевтической химии, а также со-основатель информационно-аналитического портала www.biopharmatrend.com. Статьи Андрея публикуются на таких ресурсах как Forbes.com и цитируются ведущими компаниями, включая Deloitte.

Тенденции R&D в фармацевтической промышленности в 2021 году и в будущем

Открытия, сделанные в биомедицинской области за последние несколько лет, несут преобразующий характер и в ближайшем будущем, вероятно, приведут к серьезным сдвигам в отрасли, привлечению новых инвесторов и определению направлений R&D в предстоящем десятилетии. В данном обзоре описаны важные инновационные направления, выделены новые участники рынка и представлены основные достижения в области R&D.

мРНК-вакцины и методы лечения с использованием РНК

2020 год и начало 2021-го продемонстрировали миру важность гибкости в системе здравоохранения: пандемия COVID-19 объединила всех в общей борьбе с

вирусом и стимулировала развитие биотехнологий, инновационных способов лечения и методов открытия лекарств.

Вакцины на основе матричной РНК (мРНК) против коронавирусной болезни от Pfizer и Moderna продемонстрировали, насколько мощными могут быть методы лечения на основе РНК. мРНК – это молекулы-«почтальоны», которые передают инструкции от ДНК в специализированные органеллы по производству протеинов – рибосомы. Введение мРНК позволяет клеткам самим произвести необходимые протеины вируса («антигены»), на которые организм сможет развить иммунный ответ, а также приобрести «память» о данном патогене и иммунитет против заражения в будущем.

Совершенно иной инновационный подход к управлению экспрессией белков разработан компанией **Urania Therapeutics**. Фокус внимания Urania Therapeutics сконцентрирован на РНК в рибосомах для лечения моногенных орфанных заболеваний. 10 – 15% редких генетических заболеваний вызваны потерей полноразмерного белка во время трансляции. Рандомные мутации в генах приводят к образованию стоп-кодонов на мРНК, которые прерывают процесс экспрессии белка до его завершения. Urania Therapeutics работает над «читаемыми» соединениями, которые помогают рибосомам преодолевать ранние стоп-кодоны и производить целевой белок. Urania Therapeutics – относительно новая компания, в 2019 – 2020 гг. она собрала USD 6,2 млн в рамках стартового финансирования.

Другой метод лечения – регулирование и изменение наших собственных молекул РНК путем изменения паттернов экспрессии белков или иногда даже отключения образования белка в организме (так называемая РНК-интерференция). Компания **Arrakis Therapeutics** из Массачусетса недавно подписала соглашение с крупным фармацевтическим производителем лекарств **Roche** на использование платформы Arrakis для разработки лекарств, нацеленных на малые молекулы РНК. В рамках этого партнерства Arrakis получит до USD 200 млн.

Еще один фармацевтический гигант, **Astra Zeneca**, начал сотрудничество с компанией **Gatehouse Bio** в целях применения своей платформы sRNAlytics. Платформа использует библиотеку из 1,4 млн характеристик РНК, а также задействует алгоритмы машинного обучения для определения РНК-мишеней и открытия терапевтических средств следующего поколения.

Цель такого сотрудничества – обнаружить новые мишени для респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Эпитранскриптомика

Эпигенетика – хорошо известная ветвь современной генетики, и почти каждый специалист в области естественных наук знаком с этим термином, однако эпитранскриптомика не так популярна. Идея эпитранскриптомики аналогична: она описывает различные модификации РНК, например, метилирование. С точки зрения фармацевтики, факторы, ответственные за модификации РНК, являются перспективными терапевтическими мишенями, поскольку они модулируют экспрессию белка.

Accent Therapeutics обнаружила потенциал в ингибировании белков, модифицирующих РНК (БМР), ингибиторными низкомолекулярными лекарствами (НМЛ) для лечения различных типов рака. Неправильное функционирование БМР вызывает большое количество злокачественных новообразований – начиная от лейкемии и заканчивая опухолями головного мозга, и Accent разрабатывает методы лечения на основе этого открытия. В 2018 г. Accent получила USD 40 млн в раунде А от трех инвесторов, а через два года привлекла еще USD 63 млн в раунде В с хорошими перспективами роста.

Научные открытия профессоров Тони Кузаридеса и Эрика Миска из Кембриджа стали основой деятельности другой компании по эпитранскриптомике – **Storm Therapeutics**. Storm Therapeutics разрабатывает платформу для открытия лекарств, ориентирован-



ную на ферменты, модифицирующие РНК, особенно РНК-метилтрансферазы. В апреле 2021 г. Storm обнародовала данные о своих инновационных ингибиторах METTL3, эффективных против острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и твердых опухолей. Компания привлекла в общей сложности USD 40 млн за 5 раундов.

РНК-таргетинг с помощью малых молекул

За исключением модификации работы регуляторов РНК, другим подходом к таргетингу является прямое воздействие с помощью малых молекул. РНК широко известна своей стойкостью к ингибированию низкомолекулярными соединениями, однако ученым удалось найти ключ и к этой загадке. Анализируя последовательность РНК, можно обнаружить регионы связывания и предсказать характер взаимодействия в них. На сегодня биоактивные молекулы могут способствовать опосредованной малыми молекулами таргетной дегградации РНК-мишеней (рибонуклеаза-нацеленные химеры, RIBOTAC) и даже прямому расщеплению РНК, локально контролируя работу транскриптома человека.

Expansion Therapeutics, расположенная в Сан-Диего, была основана в 2016 г. На данный момент компания завершила раунд А финансирования и смогла собрать USD 55 млн. Expansion нацелена на борьбу с РНК-опосредованными заболеваниями с помощью низкомолекулярных лекарств. Важным игроком в мире таргетинга РНК с помощью малых молекул является вышеупомянутая Arrakis Therapeutics. Ее ассортимент кандидатов в лекарственные препараты направлен на лечение неврологических расстройств, редких заболеваний и различных видов рака.

Deep Learning и Big Data в открытии лекарств

Искусственный интеллект (ИИ), особенно его подотрасли, связанные с машинным обучением, Deep Learning и лингвистическими моделями (NLP), стали стратегическим фокусом деятельности многих фармацевтических компаний. Это в значительной степени обусловлено волной исследований, подтверждающих концепцию, включая недавнее открытие совершенно новой мишени и соответствующего доклинического кандидата для лечения идиопатического фиброза легких от **Insilico Medicine** с использованием сложных модульных платформ ИИ, PandaOmics и Chemistry42. Чтобы завершить проект от идеи до доклинического кандидата, потребовалось менее 18 мес и умеренные затраты. Недавно компания привлекла USD 255 млн от ряда видных инвесторов.

Другие примеры включают **Deep Genomics**, которая применила управляемую ИИ платформу для разработки олигонуклеотидного кандидата в препараты для лечения болезни Вильсона в 2019 г. – менее чем за 18 мес. Google DeepMind продемонстрировал более узкий, но все же существенно важный вариант использования: удалось обучить нейронную сеть AlphaFold с высокой точностью предсказывать вторичную и третичную структуры белков на основе их первичных аминокислотных последовательностей, эффективно решив загадку биологии 50-летней давности.

Согласно интерактивному отчету «A Landscape of Artificial Intelligence (AI) In The Pharmaceutical Research» более 280 компаний, занимающихся ИИ, проводят фармацевтические исследования, причем свыше 40 из них привлекли более USD 64 млн венчурного капитала. Примечательно, что сумма венчурного капитала, привлеченного компаниями, занимающимися разработкой препаратов с помощью ИИ, в первой половине 2021 г., составляющая около USD 3,4 млрд, уже превышает общую сумму венчурного капитала, привлеченного за весь предыдущий год в данный сектор (около USD 3,2 млрд). Эта область неуклонно растет по мере увеличения числа совместных исследований и разработок, связанных с применением передовых аналитических систем и платформ машинного обучения для разработки лекарств.

Большинство областей применения ИИ подпадают под несколько категорий: а) интеллектуальный анализ данных и построение онтологий из неструктурированных и структурированных данных (документов, патентов, баз данных и т. д.); б) таргетная идентификация и валидация с использованием мультимодальных данных (например, «omics»); в) виртуальный скрининг и разработка новых лекарств с желаемым механизмом действия; г) реперофилирование лекарств; д) различное вспомогательное моделирование на этапе доклинической разработки; е) поддержка клинических испытаний, в

частности, подбор пациентов, прогнозирование результатов, оценка рисков и т. д.; ж) анализ данных в рамках исследований фармаконадзора.

Примечательно, что 44% всех компаний, представленных в отчете и занимающихся разработкой лекарств с использованием ИИ, сосредоточены на изучении малых молекул, что делает их предпочтительной лекарственной формой в случае применения алгоритмов машинного обучения.



Неоантигены

В течение последних нескольких лет все более распространенной становится персонализированная иммунотерапия рака – терапии опухоль-ассоциированным антигеном (ОАА) и неоантигеном уделяют много внимания. Недавно в поздних клинических испытаниях ОАА потерпели неудачу из-за частоты их двойственной локализации как в новообразованиях, так и в здоровых тканях. Инъекция ОАА может спровоцировать агрессивный иммунный ответ и вызвать нежелательные побочные эффекты, если эти антигены также присутствуют в нормальных тканях.

Однако эта неудача привела к появлению новой многообещающей технологии – лечению неоантигенами, исключая все антигены, которые могут присутствовать в нашем организме в нор-





мальном состоянии, и фокусируется на опухолеспецифических антигенах (OCA). В отличие от OAA неоантиген является продуктом мутаций раковых клеток, которые со временем накапливаются в пораженных тканях. Для проверки неоантигенов, специфичных для пациентов, ведущие игроки в биотехнологии, такие как **myNEO**, **OncoDNA**, **Achilles Therapeutics** и **eTheRNA**, используют платформы биоинформатики, ускоряя и повышая эффективность обнаружения мишеней. Инвестиции в эту сферу за последние два года значительно превысили показатели 2018 и 2019 гг. вместе взятых. Например, **Vaccibody** в альянсе с **Genentech** привлекла более USD 590 млн в 2020 г., а британская фирма **Achilles Therapeutics** получила USD 146 млн на IPO в этом году. Чтобы увидеть расширенный список недавних инвестиций в неоантигены, ознакомьтесь со статьей от **Labiotech** по QR-коду.



Тераностика

Термин «тераностика» означает «терапия» плюс «диагностика» и описывает особый тип препаратов для лечения рака, который недавно получил широкую огласку. В тераностике в качестве составляющей используют радиоактивные элементы в отличие от стандартных методов лечения, таких как химиотерапия. Радиофармацевтическим препаратам требуется всего несколько инъекций для демонстрации заметных результатов.



Специалисты в тераностике обладают большим потенциалом на рынке и инвесторы осознают их ценность: австралийская компания **Telix Pharmaceuticals** подписала соглашение с **China Grand Pharma** на сумму USD 300 млн, а **Astra Zeneca** наладила сотрудничество с американской фирмой **Fusion Pharma** для совместной разработки радиотерапевтических средств. В то же время **Lantheus**

Holdings приобрела биотехнологическую компанию **Progenics**, у которой уже есть несколько одобренных FDA радиотерапевтических препаратов. Другие ключевые игроки в этой области – **NanoMab**, **Precirix** и **Vect-Horus**.

Экзосомы

Экзосомы были загадочными клеточными структурами в течение довольно долгого времени, однако результаты исследований, проведенных в течение последних десятилетий, доказали их пользу при лечении множества заболеваний. Особую ценность представляет естественная способность экзосом таргетно воздействовать на определенные типы клеток, что делает их идеальными переносчиками для генной терапии и РНК-препаратов.

В 2020 г. американская биотехнологическая компания **Codiak Biosciences** вышла на IPO с USD 82,5 млн, **Aegle Therapeutics** получила USD 6,5 млн на поддержку клинических испытаний экзосом, полученных из стволовых клеток, а австралийская ком-



пания **Exopharm** инициировала фазу I клинических испытаний, в которых изучает лечение ран с помощью экзосом. Британская компания **Evox Therapeutics** привлекла USD 96 млн от венчурных инвесторов.

Синтетическая биология

Синтетическая биология, или «синбио», направлена на создание биологических препаратов и организмов для разработки новых методов лечения, улучшения производства продуктов питания и внесения вклада в сектор альтернативных источников энергии. В качестве примера необычного «синбио-препарата» можно отметить разработку **CHAIN Biotechnology** терапевтического средства, основанного на бактериях рода *Clostridium*, содержащихся в составе микробиоты кишечника человека. В составе этих бактерий есть различные метаболиты и белки для лечения, в частности, воспалительных



заболеваний кишечника. Еще одна созданная CHAIN Biotechnology терапия на основе микробиоты предназначена для лечения язвенного колита.

Сконструированные бактерии также можно использовать в качестве эффективных систем для доставки вакцин, как показал ряд клинических исследований биотехнологической компании **Prokarium**. Компания нашла еще одно применение генетически модифицированных микробов – специальную иммунотерапию для борьбы с твердыми опухолями. Prokarium привлекла USD 10 млн от двух инвесторов для дальнейшей разработки этой идеи.

Еще одна поразительная ветвь синтетической биологии – создание синтетической ДНК для совершенствования генной терапии. Эту технологию разрабатывает компания **Touchlight Genetics**, и одна из ее основных целей – избежать использования бактерий для синтеза ДНК из-за возможного включения дополнительных нерелевантных генов. Другой пример –

Zentraxa, которая производит продукты «синбио» в форме адгезивов, которые улучшают заживление ран.

3D-биопринтинг

Область биопринтинга тканей и органов человека быстро развивается и, несомненно, является важной возможностью в медицине. Биопринтинг только начал процесс консолидации в крупную индустрию, в 2019 г. оцененную лишь в USD 820 млн, однако профессионалы прогнозируют, что в течение 7 лет эта цифра вырастет до USD 4,7 млрд.

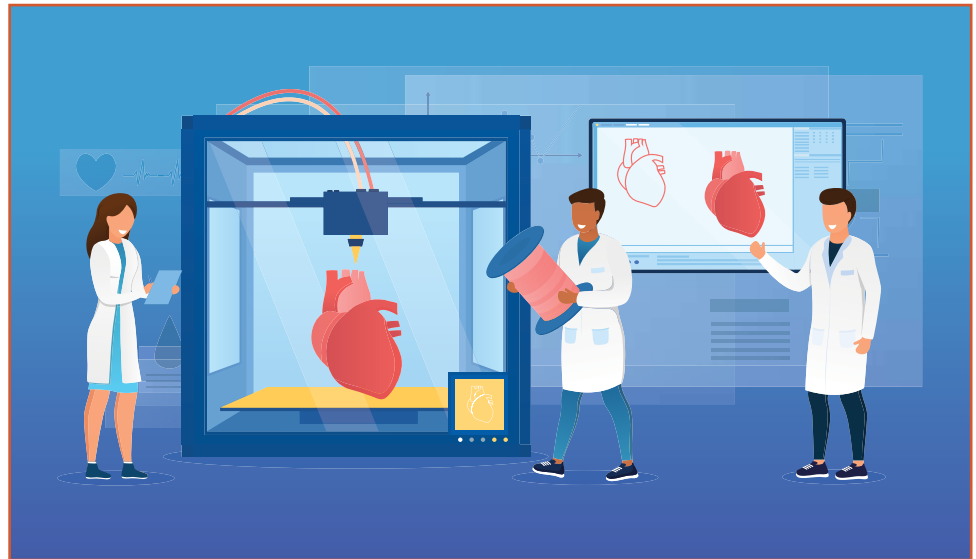
Большинство компаний, занимающихся биопринтингом, не имеют полного производственного цикла, но предоставляют фармацевтическим корпорациям и компаниям решения для создания своей продукции. Примером развивающегося лидера является немецкая **Cellink**, стоимость



которой в настоящее время составляет около USD 1 млрд. Cellink производит оборудование для биопринтинга, которое специализируется на регенеративной медицине и тканевой инженерии. В будущем в список своей продукции Cellink планирует добавить оборудование для обработки жидкостей и биопереработки.

Компания **Takeda Pharmaceuticals**, глобальный фармацевтический лидер, заключила соглашение с **Engitix**, британским стартапом, который предлагает модели внеклеточного матрикса для разработки терапевтических агентов против фиброзных заболеваний печени. Стоит отметить еще одного представителя мира биопринтинга – **Aspect Biosystems**. Aspect работает над трансплантатами тканей, созданными с помощью биопринтинга, и в настоящее время разрабатывает трансплантат бета-клеток поджелудочной железы, который предназначен для лечения сахарного диабета 1-го типа.

В целом лидеры мнений в области биопринтинга утверждают, что трансплантация напечатанных этим способом органов пока только в планах, но другие реальные сферы применения, такие как производство биоматериалов для косметики, биопластиков и приготовления мяса неживотного происхождения, уже получают коммерческое распространение.



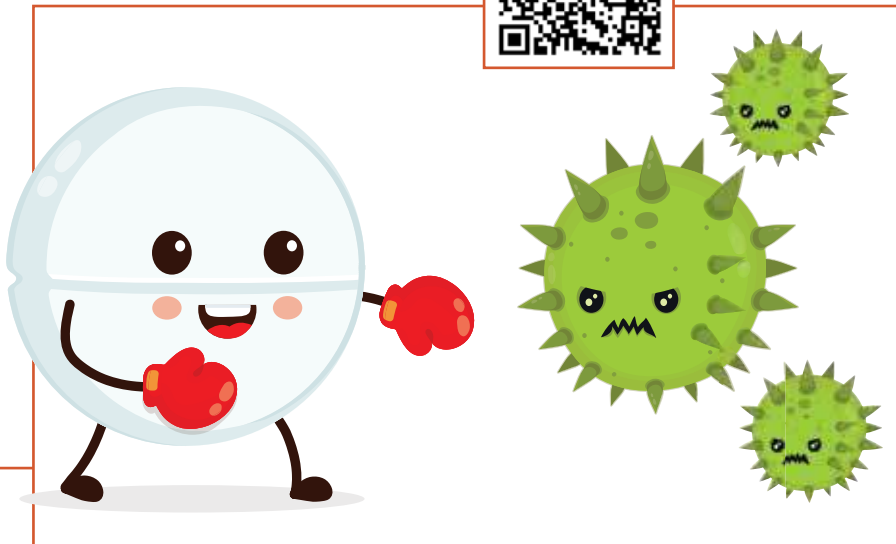
«Анти-тренд» в разработке антибиотиков (и надежда?)

Анализ индустрии антибиотиков, проведенный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в 2020 г., свидетельствует об упадке, который эта отрасль испытывает на протяжении последних нескольких десятилетий. Открытие и разработка антибиотиков перешли от преимущественно крупных фармацевтических компаний к более мелким биотек-стартапам и компаниям средней руки. Количество новых разрешенных к применению антибиотиков резко сократилось за последние два десятилетия (с небольшим увеличением в последние годы).



Данное явление вызвано двумя основными причинами – отсутствием научных достижений в этом секторе с 90-х годов и экономическими проблемами, что обуславливает такой большой разрыв в инвестициях между созданием других лекарств и открытием антибиотиков. В отличие, например, от препаратов для лечения онкологических заболеваний антибиотики дешевле, их назначают нерегулярно и на очень короткое время, к тому же они постепенно теряют эффективность вследствие нарастающей устойчивости бактерий (антибиотикорезистентность). Таким образом, антибиотики – не очень выгодный объект с точки зрения бизнес-модели. Но какова тенденция на рынке антибиотиков сегодня?

Многие организации инициируют грантовые программы для поддержки компаний с низкими доходами и находящихся в состоянии банкротства. Программа Управления биомедицинских исследований и разработок **Bioshield** (BARDA) предлагает пятилетние контракты в качестве поддержки разработки антибиотиков. **Paratek Pharmaceuticals** получила награду BARDA в размере до USD 284 млн за разработку препарата **NUZYRA**® (омадацилин) для лечения легочной формы сибирской язвы.



Novo Holdings спонсировала USD 165 млн в REPAIR Impact Fund для инвестирования в проекты по созданию противоинфекционных препаратов. **Iterm Therapeutics** работает над сложной проблемой – патогенами с множественной лекарственной устойчивостью. Ранее Iterm привлекла USD 200 млн за 7 раундов финансирования, при этом Sarissa Capital Management и RA Capital Management были включены в список инвесторов. В 2021 г. она стала партнером **EVERSANA** для запуска нового антибиотика этзадроксил, который показал положительные результаты в клинических испытаниях. FDA предоставит результаты в отношении своего решения в 2021 г. В **Entasis Therapeutics**, которая является дочерней компанией Astra Zeneca с капитализацией USD 135 млн, в настоящее время на рассмотрении находятся 4 кандидата с антибактериальным действием. Два из них уже достигли фазы III клинических испытаний и нацелены на лечение инфекции, вызванной *Acinetobacter*, а также гонореи; один находится в фазе I исследований, а другой – на этапе доклинических исследований.

Одной из «восходящих звезд» среди антибиотиков является тейксобактин, разработанный учеными Северо-Восточного университета. Тейксобактин был открыт с помощью технологии iChip, которая позволяет собирать антибиотики из образцов почвы, что ранее было затруднено из-за препятствий в лабораторном культивировании почвенных бактерий. Тейксобактин воздействует на устойчивые кожные патогены, такие как резистентный к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), и, что примечательно, после длительного лечения резистентность к нему не развивается. Сейчас препарат находится на доклинической стадии разработки **NovoBiotic Pharmaceuticals** – Северо-Восточный университет лицензировал биотехнологии.

Подводя итог, трудно предсказать, как сектор антибиотиков бу-

дет вести себя в будущем. Некоторые сигналы свидетельствуют, что после длительного упадка он может стать более привлекательной областью для инвесторов.

Нанотехнологии в доставке лекарств

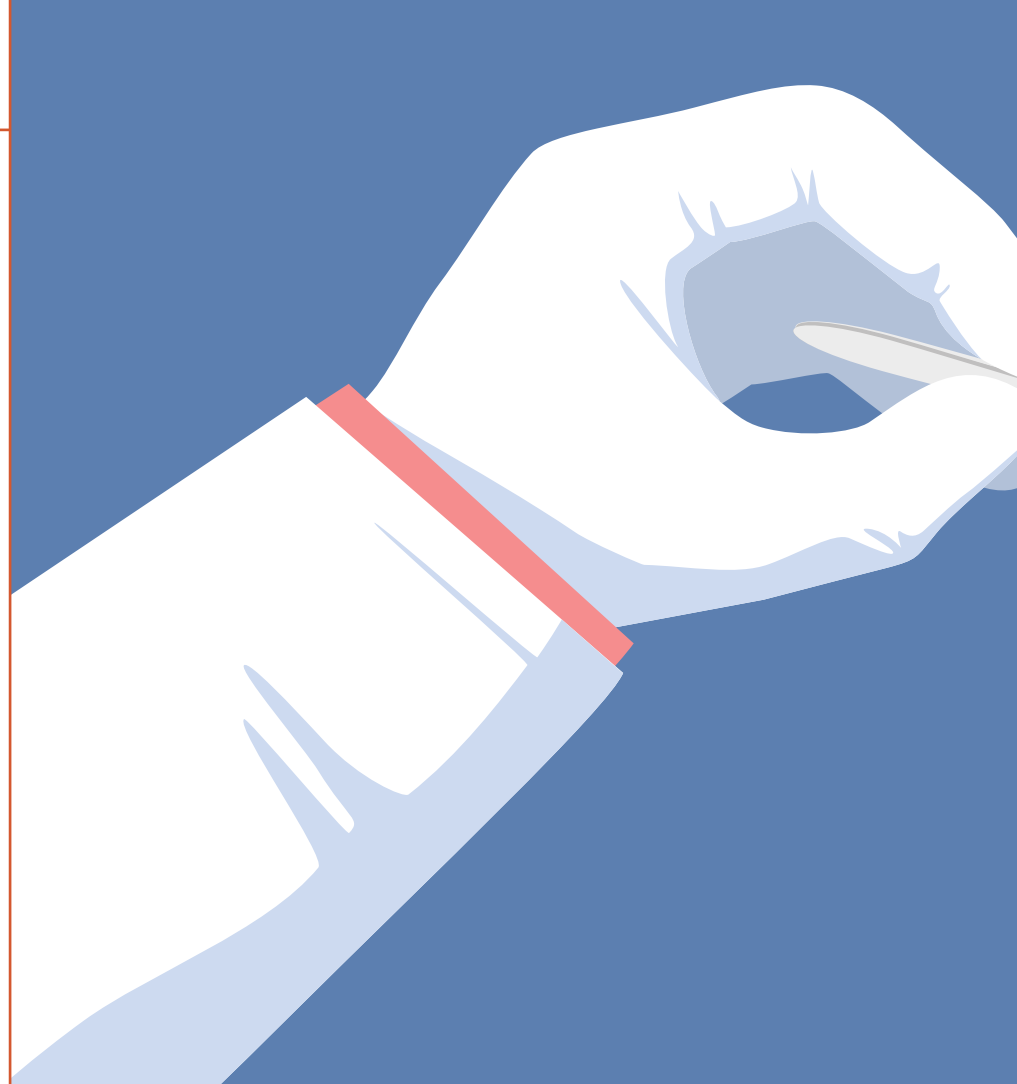
Многие пациенты с уязвимой иммунной системой не переносят современные методы генной терапии рака на основе вирусов. Чтобы избежать развития нежелательных побочных эффектов у уязвимых пациентов, исследователи из **Johns Hopkins** разработали новый механизм доставки лекарств с поли-(бета-аминоэфир)-наночастицами PBAE. Их можно легко собирать с нуклеиновыми кислотами, например генами апоптоза, которые доставляются в раковые клетки и ослабляют их, делая более чувствительными к другим лекарствам. PBAE также адаптируются к разным размерам действующей молекулы, они могут доставлять ген или набор генов и не про-

являть иммунотоксичность. Исследователи компании и Johns Hopkins сейчас тестируют этот метод в группе детей с опухолями головного мозга.

В другой нанотехнологии в лечении рака используют сферические нуклеиновые кислоты (СНК), которые обладают высокой специфичностью к генам и молекулам-мишеням и имеют гораздо меньший процент побочных эффектов, чем обычные лекарства.

Кроме того, СНК могут перемещаться по телу без ограничений и сопротивления со стороны иммунной системы, гарантируя доставку лекарства в нужное место.

Ученые из Северо-Восточного университета сравнили их с линейными олигонуклеотидами и доказали, что СНК проникают внутрь клеток более эффективно, чем линейная ДНК. Продолжая серию экспе-





CRISPR для нокаута гена этот подход может стать терапевтическим сокровищем.

Если говорить о медицинских приложениях CRISPR, то июнь 2021 г. оказался решающим для прогресса технологии – «молекулярные ножницы» впервые были доставлены в человеческий организм.

Дженнифер Дудна основала биотехнологическую лабораторию **Intellia Therapeutics** для лечения болезней с помощью CRISPR. Intellia уже собрала USD 85 млн в раундах А и В, а также стремится привлечь USD 400 млн за счет собственного капитала.



Гигант в области препаратов для редактирования генов компания **Beam Therapeutics** недавно сотрудничала с **Apellis** для разработки методов лечения заболеваний, вызванных компонентом. В рамках этого партнерства Beam получит USD 75 млн в дополнение к уже собранным USD 689 млн. **Scribe Therapeutics**, компания, открывшая CasX – еще один фермент для редактирования генов, управляемый РНК, завершила раунд серии В в марте 2021 г. Это принесло Scribe USD 100 млн и позволило увеличить ее капитал до USD 120 млн. Рынок CRISPR растет в геометрической прогрессии и, оптимистически глядя в будущее, станет широко распространенным подходом к борьбе с генетическими заболеваниями.

Исследования в области старения

Экосистема стартапов по открытию антивозрастных лекарств находится на ранней стадии своего развития. В ее состав входит многим более сотни развивающихся компаний – в основном в доклинической стадии разработки. На данный момент не существует одобренного FDA лечения, специально замедляющего или обращаящего вспять старение, но

риментов, они стали соперниками препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии с помощью Spinraza, одного из самых дорогих лекарств в мире (стоимостью – USD 125 000 за одну инъекцию), по сравнению с лечением новыми СНК. Исследование продемонстрировало весьма многообещающие положительные результаты: СНК более эффективны в терапии мышечной атрофии, чем Spinraza.

Более подробная информация об СНК представлена в обзоре «The Power of Spheres», который доступен по QR-коду.



Редактирование генов (CRISPR-Cas9)

Нобелевская премия 2020 г. по химии была присуждена Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудна за разработку, вероятно, самой важной на сегодня технологии редак-

тирования генов – CRISPR/Cas9. CRISPR, или сгруппированные через регулярные промежутки короткие палиндромные повторы, разрезает ДНК с помощью двух основных молекул – Cas9 и направляющей РНК. Технология заимствована у иммунной системы бактерий, которая запоминает чужеродную ДНК плазмид/вирусов и разрезает ее в случае обнаружения собственного генома. Молекула направляющей РНК комплементарна последовательности ДНК-мишени, а Cas9-эндонуклеаза расщепляет ДНК на части.

Сегодня CRISPR эволюционировал и стал не только инструментом «молекулярных ножниц», но и усилителем генов. CRISPR 3.0, разработанный Yiping Qi, точно активирует до 7 генов в четыре-шесть раз сильнее по сравнению с их нормальной активностью. Ученый использует новую технологию в селекции растений и оптимизации сельскохозяйственных культур, однако в сочетании с традиционным

несколько кандидатов прошли фазу III клинических испытаний. Венчурные инвестиции в компании, ориентированные на долголетие, росли за последние несколько лет и, вероятно, сохраняют эту тенденцию – до точки перелома, когда первое лекарство от старения будет одобрено для продажи. В момент перехода «от нуля к единице» индустрия долголетия «взрывается» от инвестиций, а также сделок по слиянию и поглощению. Уже сегодня некоторые компании, ориентированные на долголетие, достигли поразительных уровней финансирования и многомиллиардной оценки.

Примеры новых игроков, которые в течение последних нескольких лет присоединились к исследованиям старения: **Cleara Biotech**, **Oisín Biotechnologies**, **AgeX therapeutics**.

Ученые компании Cleara Biotech считают, что основная причина старения – это стареющие клетки, которые накапливаются в наших телах. Они избегают естественной

гибели и приводят к проблемам со здоровьем. Исследователи Cleara обнаружили гены, ответственные за такое поведение, и выявили подтипы стареющих клеток, исходя из того, какие биомаркеры старения они разрабатывают для диагностического использования и в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Oisín Biotechnologies рассматривает проблемы старения с аналогичной точки зрения. Стартап фокусируется на возрастных повреждениях организма и ищет решения для уменьшения выраженности последствий старения. Эти решения нацелены на стареющие клетки (также называемые клетками «зомби») с вмешательством в структуру ДНК: экзогенный апоптотический ген, пытающийся вывести их из организма. В рамках начального раунда финансирования компания Oisín собрала USD 7 млн для поддержки своего исследования.

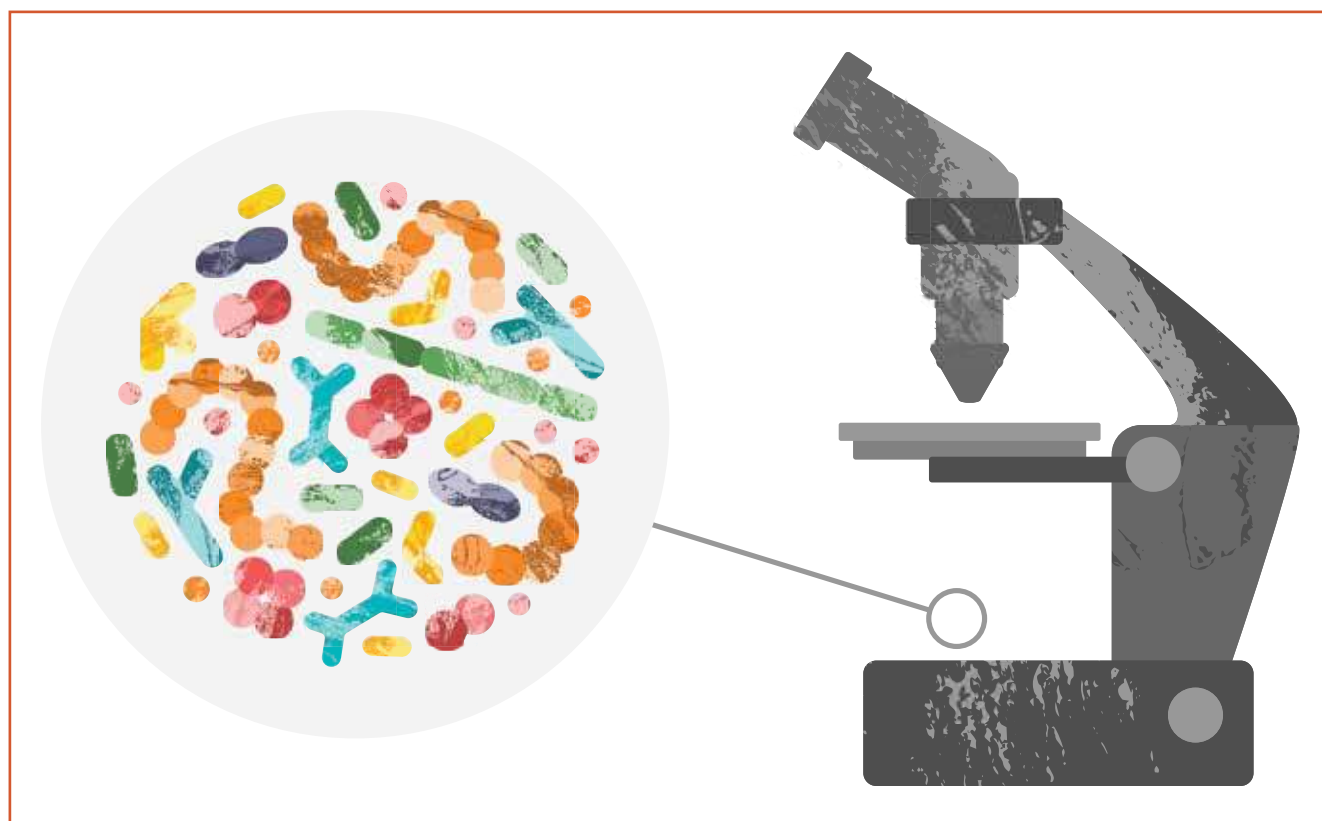
Другой подход, разработанный американской компанией **AgeX Therapeutics**, стоимостью USD 64 млн заключается в применении стволовых клеток и их про-

изводных в регенеративной медицине. Запатентованная технология AgeX PureStem® обеспечивает чистоту и качество линий стволовых клеток. PureStem® имеет две клеточные линии: клетки бурой жировой ткани для борьбы с сахарным диабетом 2-го типа и клетки – предшественники эндотелия сосудов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

AgeX также работает над технологией iTR™ – механизмом искусственной генетической регенерации ткани. UniverCyte™ – технология, которая модифицирует клетки таким образом, что их можно трансплантировать любому человеку без развития агрессивного иммунного ответа. HyStem® Delivery Technology – гидрогель, используемый в качестве матрицы для биоактивных молекул. Многочисленные разработки этой компании делают ее, несомненно, важным новатором на рынке лекарственных средств от старения.

Микробиом

Несмотря на то, что в 2020 – 2021 гг. все внимание было со-



средоточено на борьбе с COVID-19, эти два года были динамичными в исследованиях кишечных бактерий и развитии индустрии микробиома. Seres Therapeutics стала первой компанией, сообщившей об успехе клинических испытаний микробиомного препарата SER-287 для лечения рецидивирующей бактериальной инфекции. Скоро Seres Therapeutics представит результаты исследования SER-287 фазы IIb у пациентов с язвенным колитом. Достигнут прорыв в терапии инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, основной причины диареи и опасного для жизни воспаления толстой кишки. Небольшая биотехнологическая компания **Finch Therapeutics** представила 75%-ный позитивный результат лечения с помощью своего экспериментального микробиомного препарата.

Другой стартап в области микробиома, **Rebiotix**, также утверждает, что у него есть положительные предварительные данные в отношении состояний, вызванных *C. difficile*, однако известно не так много деталей. Интересное открытие было сделано в Северо-Восточном университете, ученые которого доказали, что определенные типы «хороших» кишечных бактерий могут уменьшить выраженность побочных эффектов химиотерапии, вызванных негативными изменениями в микробиоме.

Деструкторы белков

Стандартный способ деактивировать aberrantный белок практически в любом терапевтическом направлении – присоединить к нему низкомолекулярный ингибитор. Низкомолекулярные ингибиторы не разрушают белки-мишени, но находят на них определенное место и прочно связываются, предотвращая неблагоприятное функционирование. Деструкторы белков (ДР) предлагают альтернативное решение – они привлекают компоненты

убиквитин-протеасомной системы (УПС) к цели, определенной с помощью механизмов высокой селективности, и перенаправляют комплекс в естественный внутриклеточный путь деградации. До сих пор существующие ДБ были направлены на раковые мишени – трансформированные клетки производят атипичные белки, отсутствующие в здоровых тканях, однако могут быть ценными и при других условиях.


C4 Therapeutics – интересный биотехнологический стартап в области ДБ; он разрабатывает низкомолекулярные препараты, называемые PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras), рекрутирующие факторы для лигаз E3, которые размещают цепи убиквитина на мишени. Компания подходит к лечению злокачественных новообразований с помощью двух методов PROTAC – MonoDAC™ и BiDAC™. BiDAC™ известны как «гетеробифункциональные деструкторы», а также посредники между специфическими для заболевания белками и ферментами E3, в то время как MonoDAC™ задействуются в лигазе E3 и модифицируют ее, создавая дополнительные поверхности для взаимодействия с белковой мишенью. У C4 Therapeutics есть четыре кандидата в деструкторы белка, один из которых находится в стадии перехода от доклинических к клиническим испытаниям, а другие – в доклинической стадии или на более ранних этапах. Компания объявила о своем IPO в октябре 2020 г. и в настоящее время оценивается в USD 423 млн.

Kymera Therapeutics – еще одна биотехнологическая компания с фокусом на ДБ, специализирующаяся на иммуновоспалительных и онкологических заболеваниях. Это первая компания, которая разработала гетеробифункциональные низкомолекулярные белковые деструкторы вне онкологических исследований, которые прошли клинические испытания. Ее кандидат – KT-474 – нацелен

на сигнальный путь IL-1R/TLR, который не регулируется при аутоиммунных заболеваниях, таких как атопический дерматит и ревматоидный артрит.

Первые результаты исследования фазы I показали, что KT-474 разрушает 90% цели в течение шести дней после инъекции без возникновения каких-либо побочных эффектов. Kymera была основана в 2017 г. в Кембридже (штат Массачусетс). За три инвестиционных раунда компания привлекла USD 197 млн для активного роста стартапа, а в 2021 г. закрыла IPO еще на USD 257 млн.

Европейский рынок целевой деструкции белков может быть представлен **Amphista Therapeutics** – биофармацевтической компанией, базирующейся в Мазервелле (Великобритания). Amphista работает над снижением устойчивости к методам лечения рака путем разработки новых механизмов деградации белков. Сегодня широко распространенным методом взаимодействия убиквитин-протеасомной системы является привлечение цереблонлигазы или VHL лигазы. В свою очередь, Amphista пытается выйти за эти рамки и найти принципиально новые компоненты. Возможные области применения включают лечение рака, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, иммунологических и других патологических медицинских состояний. В марте 2021 г. Amphista закрыла венчурный раунд на USD 53 млн.

Прочтите также этот исчерпывающий обзор, подготовленный Nature: «Targeted protein degraders crowd into the clinic» по QR-коду. 

Перевод статьи
R&D Trends To Follow
In Pharmaceutical Industry
In 2021 And Beyond
by Andrii Buvailo
www.biopharmatrend.com
July 19, 2021