

Промышленность и фармацевтика

Big Pharma в биотехнологическом сражении

Британский биохимик Кевин Дейвис, основатель и редактор журнала *Nature Genetics*, реконструировал события «одной из самых значительных научных революций в истории» («Редактируя человечество. Революция CRISPR и новая эра редактирования генома», Альпина Паблишер, 2024). Благодаря реализации проекта «Геном человека» перед учёными открылась возможность выявить гены, ответственные за наследственные заболевания или предрасположенность к другим патологиям. Но исправление «дефектных» последовательностей ДНК путём их удаления или замены непосредственно в клетках человека оставалось «химерой».

Проект «Геном человека» был официально запущен в 1990 году и завершён в 2000-м, но только через несколько лет после этого стало возможным считать ДНК секвенированной практически полностью, тогда как биологические функции большинства выявленных генов до сих пор не выяснены.

Первоначальная стоимость проекта составила 2,7 миллиарда долларов, и основная часть генома была картирована в течение двух лет. За последующие двадцать лет скорость секвенирования, то есть «считывания» генетической информации, выросла в геометрической прогрессии, а стоимость резко упала.

Сегодня рекордная скорость секвенирования генома человека достигла пяти часов, хотя чаще требует нескольких недель (MIT, 2023). В 2001 году, согласно расчётам Национального института исследования генома человека, стоимость секвенирования генома человека составляла около 100 тысяч долларов, через двадцать лет она упала до менее чем тысячи долларов, а сегодня секвенирование генома в лаборатории можно провести дешевле 500.

Что стоит за Нобелем

В 2012 году Эммануэль Шарпантье из Швеции и Дженнифер Дудна из Калифорнии сообщили в журнале *Science*, что биологический механизм, который миллионы лет использовался бактериями и археями (древними одноклеточными микроорганизмами) для защиты от вирусов, может быть адаптирован с помощью генной инженерии и использован в лабораторных условиях для разрезания отдельных последовательностей ДНК. Исправление генетических дефектов в живых клетках больше не является химерой. Был найден метод, который «проще, быстрее и гораздо дешевле, чем более ранние разработки по редактированию генома». «Учёные и специалисты отредактировали целый Ноев ковчег растений и животных» (К. Дейвис, указ. соч.). В 2020 году эта пара учёных была удостоена Нобелевской премии по химии.

Дейвис не преуменьшает заслуг Шарпантье и Дудны. Однако он отмечает, что они «объявили о судьбоносном открытии, стоя на плечах множества исследователей по всему миру, которые трудились в тени, пытаясь понять биологическое предназначение системы CRISPR». Далее он реконструирует вклад многих других исследователей, малоизвестных за пределами научного сообщества, который затмила самая престижная и громкая научная премия.

«Новой эре» редактирования генома дало старт открытие Франсиско Мохики, микробиолога из Университета Аликанте. Изучая галофильные археи из солончаков, Мохики в 1992 году заметил в их геноме короткие повторяющиеся последовательности (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) с неизвестной функцией. В действительности подобные последовательности были обнаружены несколькими годами ранее двумя японскими исследователями в широко распространённой бактерии (*Escherichia Coli*), но это наблюдение было проигнорировано и забыто. Спустя несколько лет Мохики сумел проследить, как образования, которые он в 2001 году назвал CRISPR, связаны с особой системой иммунной защиты бактерий от вирусов. Работа Мохики была опубликована в 2004 году во «второстепенном» научном журнале, после того как её отклонил более престижный *Nature*. К первоначальной «горстке исследователей, которые проявляли осторожный интерес» к этому открытию, присоединились другие коллеги из разных стран. Они обменивались информацией и наблюдениями в лабораториях университетов и исследовательских центров по всему миру. Это привело их к выявлению системы

CRISPR/Cas, где Cas означает “CRISPR-ассоциированная последовательность”, фермент, который, руководствуясь последовательностями РНК, разрезает ДНК вторгшегося вируса.

Соперничество за первенство

Научные открытия – это результат коллективной работы, сотрудничества, конкуренции и соперничества. И речь не только о вопросах престижа. Достижения науки и техники (даже если они создаются с помощью государственного финансирования) неизбежно принимают форму товаров и, следовательно, присваиваются частным образом для коммерческого использования открытий и изобретений. Система CRISPR/Cas9 – это не изобретение, подлежащее защите в качестве интеллектуальной собственности, а явление, существующее в природе уже миллионы лет. Однако использование такой системы в клетках млекопитающих требует биотехнологических инноваций, и право собственности на коммерческие права, в перспективе многомиллиардные, возникающие в результате её применения, заявлено в десятках патентов. Технология CRISPR/Cas9 находится в центре патентного спора, который длится с 2012 года и до сих пор не разрешён полностью. В то время как некоторые из патентов были в итоге зарегистрированы, как, например, патент Виргиниуса Шикшниса из Вильнюсского университета и Рокфеллеровского университета, другие остаются в центре судебных процессов, который ведущий эксперт в этой области Джейкоб Шеркоу назвал «самым грандиозным патентным спором в области биотехнологий за последние десятилетия» (К. Дейвис, указ. соч.).

Всего через полгода после того, как Шарпантье и Дудна объявили о воспроизводимости системы CRISPR/Cas9 в лабораторных условиях, Институт Броуда (Кембридж) в сотрудничестве с аргентинцем Лучано Марраффи из Рокфеллеровского университета и одновременно с группой Джорджа Чёрча из Гарвардской медицинской школы продемонстрировали, что с помощью CRISPR/Cas9 можно изменять ДНК млекопитающих. Институт Броуда в Кембридже и Калифорнийский университет, а также Венский университет и Шарпантье теперь оспаривают первенство и его многомиллиардные плоды. Двое бывших коллег, Чжан из Института Броуда и Дудна из Беркли, теперь оказались по разные стороны баррикад, а европейские и американские патентные ведомства стали ареной боёв за гранты, отзывы и апелляции между двумя самыми престижными американскими университетами.

Скупка технологий

Переписывание генома сулит безграничные возможности использования: в медицине для диагностики и лечения бессчётного числа заболеваний, а также во всех сферах промышленности, где биотехнологии уже широко применяются.

Интенсивные процессы трансформации и концентрации происходят во всём мире “наук о жизни”. После эпохи пандемии, когда всё, что было связано с медициной, вызывало настоящую “эйфорию”, жёсткий рыночный отбор вывел из игры многие мелкие биотехнологические компании. Число банкротств в 2023 году было самым высоким за десятилетие (*The Economist*, 4 мая). Даже крупные компании, которые пережили исключительный бум продаж благодаря Covid-19, такие как Pfizer, BioNTech и Moderna, владельцы самых успешных вакцин, столкнулись с падением оборота. В 2023 году оборот компании Pfizer сократился почти вдвое по сравнению с предыдущим из-за снижения продаж вакцины Comirnaty и противовирусного препарата Paxlovid (*Fierce Pharma*, 15 апреля). Тем не менее, крупным компаниям удаётся привлекать капитал. По данным журнала *The Economist*, индекс акций американских *Big Pharma* в период с 2021 по 2023 год вырос на треть. В отличие от них, небольшие биотехнологические компании страдают от нехватки капитала.

Согласно Evaluate, в 2024 году в биофармацевтический сектор ждёт укрепление, о чём свидетельствует рост числа IPO (первичных публичных размещений акций), а также слияний и поглощений (M&A). По прогнозу исследовательской компании IQVIA, в 2024 году объём сделок в биотехнологическом и фармацевтическом секторе составит от 180 до 200 миллиардов долларов, тогда как в 2022 году он достигал всего 85 миллиардов долларов (*The Economist*, 4 мая).

Всё чаще инкубаторами инноваций становятся небольшие биотехнологические компании, которые проводят многолетние исследования, прежде чем вывести на рынок хотя бы один препарат. В 2023 году 57 % всех новых лекарств, одобренных в Америке, были разработаны небольшими компаниями, по сравнению с 40 % восемью годами ранее, сообщает *The Economist*. *Big Pharma* конкурирует за этот растущий резервуар инноваций, опираясь на свою финансовую мощь. По данным IQVIA, пятнадцать крупнейших мировых фармацевтических производителей могут заключить сделок по слиянию и поглощению на 800 миллиардов долларов США.

С другой стороны, масса лекарственных препаратов, производимых в рамках биотехнологических цепочек поставок, постоянно растёт. В 2014 году на их долю приходилось 24 % от общего объема продаж рецептурных и безрецептурных препаратов в мире по сравнению с 76 % препаратов, произведённых по «традиционным» технологиям. В 2023 году это соотношение составило 39 против 61 % соответственно, а по прогнозам на 2028-й оно может достигнуть 44 против 56 %. Среди 100 самых продаваемых лекарств на долю биотехнологий приходится 60 % продаж (Evaluate, «World Preview 2023»). По оценкам Evaluate, в 2028 году общий объём продаж биотехнологических препаратов превысит 649 миллиардов долларов США благодаря новым технологиям, включая генное редактирование. На этих цифрах сказываются непомерно высокие цены на новые препараты. Но объёмы также увеличиваются. В 2022 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов впервые одобрило больше биотехнологических «больших молекул», чем химических «малых молекул».

Производители фармацевтической продукции сталкиваются с проблемой истечения сроков действия патентов на старые препараты, хотя и существуют различные методы для продления их срока действия. Оценивается, что к 2028 году патентную защиту потеряют препараты стоимостью в 6 % от общего объема рынка, или 1,6 триллиона долларов США (Evaluate, *указ. соч.*). Потеря патентной защиты означает конец монопольного положения, конкуренцию со стороны дженериков и биоаналогов (в случае биопрепаратов), которые дешевле оригиналов, и, как следствие, снижение прибыли.

Дженерики и биоаналоги уже доминируют на рынке наиболее распространённых лекарств. В странах ОЭСР в среднем 54 % выписываемых рецептов приходится на дженерики (25 % в стоимостном выражении), в Италии – 27 % по количеству и 9 % по стоимости (ОЭСР, 2023). По данным ведущей отраслевой ассоциации (Association for Accessible Medicines, 6 сентября 2023 г.), в среднем в Европе на дженерики приходится 70 % рецептов, а в США – до 90 % при 18 % в денежном эквиваленте.

Это «сломанный рынок», пишет *Financial Times*. По мнению лондонской газеты, логика реакции *Big Pharma* на дженерики заключается в том, чтобы отказаться от производства старых, широко используемых лекарств и сосредоточиться на инновационных, гораздо более дорогих и прибыльных методах лечения. Другой стороной является то, что нехватка широко используемых лекарств достигла «рекордного уровня», как в Европе, так и в Америке (28 марта).

Новые рубежи медицины омрачаются запредельными ценами. Список препаратов, которые трудно найти или производство которых сталкивается с проблемами, становится всё длиннее. Таковы побочные эффекты процессов концентрации.

Июнь 2024 г.