

Началось регуляторное клиническое исследование оригинального отечественного биологического лекарственного препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека «МедиРег»[®]

А.Ю. Ефименко^{1,2}

¹ Центр регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 27к10

² Кафедра биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 27к10

Адрес для корреспонденции: efimenkoay@my.msu.ru

Аннотация

На протяжении всей жизни клеточные компоненты тканей и органов нуждаются в своевременном обновлении и восстановлении после серьезных повреждений. Эту функцию выполняют стволовые клетки, которые во взрослом организме регулируются специфическим микроокружением, называемым нишей стволовых клеток. Нарушение функции ниши может приводить к утрате целостности и дисфункции ткани. Показано, однако, что ниша стволовой клетки способна к частичному восстановлению. Значительный вклад в этот процесс вносят мультипотентные мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК), которые обнаружены в различных нишах тканеспецифичных стволовых клеток, где они участвуют в поддержании и восстановлении поврежденных ниш, предположительно за счет секреции широкого спектра факторов, комплекс которых называется секретомом, вовлеченных в регуляцию репарации и регенерации тканей. Использование секрета мезенхимных стволовых клеток, в частности МСК, в качестве продуктов для регенеративной медицины лежит в основе активно развивающегося нового направления клеточной терапии, так называемой «клеточной терапии без клеток» (cell-free cell therapy).

Недавно в РФ было впервые инициировано регуляторное клиническое исследование оригинального биологического лекарственного препарата «МедиРег»[®] на основе секрета мезенхимных стволовых клеток человека, разработанного и произведенного в МГУ имени М.В. Ломоносова, который предназначен для лечения тяжелых нарушений сперматогенеза за счет стимуляции восстановления поврежденной ниши сперматогониальных стволовых клеток. В данном коротком сообщении на примере препарата «МедиРег»[®] обсуждаются ключевые особенности разработки и доклинических исследований биологических препаратов на основе секрета мезенхимных стволовых клеток человека и перспективы их трансляции в клиническую практику.

Ключевые слова: регенеративная медицина, ниша стволовых клеток, мезенхимные стромальные клетки, секретом, клинические исследования, мужское бесплодие

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Конфликт интересов: автор является руководителем проекта «Фармацевтическая разработка, доклиническое и клиническое изучение оригинального препарата на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток для лечения мужского бесплодия», выполняемого при поддержке федерального проекта «Медицинская наука для человека». Автор является членом редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2023 года, но не имеет отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявлял.

Для цитирования: Ефименко А.Ю. Началось регуляторное клиническое исследование оригинального отечественного биологического лекарственного препарата на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток человека «МедиРег»®. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(3):6–13. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-6-13>

Поступила 01.09.2024

Обработана 15.09.2024

Принята к публикации 22.09.2024

The regulatory clinical trial has commenced for “MediReg”®, an original domestically developed biologic drug based on the secretome of human mesenchymal stromal cells

Anastasia Yu. Efimenko

¹ Centre for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, Russia, 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27–10

² Department of biochemistry and regenerative biomedicine, Faculty of Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, Russia, 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27–10

Correspondence address: efimenkoay@my.msu.ru

Abstract

Throughout life, the cellular components of tissues and organs require timely renewal and repair following significant damage. This function is carried out by stem cells, which in adult organisms are regulated by a specialized microenvironment known as the stem cell niche. Dysfunction of the niche can lead to loss of tissue integrity and impaired function. However, it has been demonstrated that the stem cell niche is capable of partial recovery. A significant contribution to this process is made by multipotent mesenchymal stem/stromal cells (MSCs), which are found in various tissue-specific stem cell niches, where they participate in maintaining and repairing damaged niches, presumably through the secretion of a wide range of factors collectively referred to as the secretome, which are involved in regulating tissue repair and regeneration. The use of the cell secretome, particularly that of MSCs, as regenerative medicine products underlies an emerging field of cell therapy known as “cell-free cell therapy”.

Recently, the first regulatory clinical trial of an original biological drug, “MediReg”®, based on the secretome of human MSCs was initiated in the Russian Federation. Developed and manufactured

at Lomonosov Moscow State University, this drug is intended to treat severe impairments of spermatogenesis by stimulating the recovery of the damaged spermatogonial stem cell niche. In this brief communication, using “MediReg”® as an example, we discuss the key aspects of the development and preclinical studies of biological drugs based on the secretome of human MSCs, as well as the prospects for their translation into clinical practice.

Keywords: regenerative medicine, stem cell niche, mesenchymal stromal cells, secretome, clinical trials, male infertility

Acknowledgements: The work was carried under state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Conflict of interests: The author is the head of the project “Pharmaceutical development, pre-clinical and clinical study of an original drug based on the secretome of mesenchymal stromal cells for the treatment of male infertility”, carried out with the support of the federal project “Medical Science for People”. The author has been a member of the editorial board of the journal “Tissue and organ regeneration” since 2023 but was not involved in the decision to publish this article. The article underwent the journal’s standard peer-review process. The author reported no other conflicts of interest.

For citation: Efimenko A.Yu. The regulatory clinical trial has commenced for “MediReg”®, an original domestically developed biologic drug based on the secretome of human mesenchymal stromal cells. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(3):6–13. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-6-13>

Received 01.09.2024

Revised 15.09.2024

Accepted 22.09.2024

Список сокращений:

МСК — мезенхимные стволовые/стромальные клетки

ССК — сперматогонияльные стволовые клетки

FDA — Food and Drug Agency

Важнейшим достижением современной медицинской науки стало формирование нового направления — регенеративной биомедицины, которая ставит перед собой задачу поиска эффективных подходов к продлению активной жизни и восстановлению здоровья человека за счет воссоздания структур и управления обновлением клеток и регенерацией тканей в его организме. В этих процессах ключевую роль играют постнатальные стволовые клетки. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что физиологические функции стволовых клеток регулируются специализированным микроокружением, которое включает в себя различные клеточные и молекулярные компоненты и получило название «ниша стволовой клетки» [1, 2]. Нарушение функции ниши может приводить к утрате целостности и дисфункции ткани, поэтому умение управ-

лять процессами восстановления и поддержания ниши является перспективным подходом к лечению многих серьезных патологий. В различных нишах тканеспецифичных стволовых клеток обнаружены мультипотентные мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК), и показано, что они являются важными участниками регуляции функционирования ниш, предположительно за счет секреции широкого спектра факторов [3]. Согласно накопленным данным секретом МСК представляет собой композицию биологически активных молекул, среди которых несколько сотен белков и пептидов, идентифицированных как белки внеклеточного матрикса, цито- и хемокины, факторы роста различных семейств, а также молекулы, включая биологически активные липиды, кодирующие и не кодирующие регуляторные РНК, содержащиеся в составе внеклеточных везикул.

Эти компоненты участвуют в регуляции функций стволовых клеток и их ниш, воспаления, ангио- и нейрогенеза, метаболических реакций, что опосредует влияние МСК на процессы репарации и регенерации тканей [1–3].

Благодаря эффектам своего секретома при введении в организм МСК демонстрируют способность стимулировать регенеративные процессы в тканях даже при низком уровне приживления [4]. Похожие эффекты наблюдались в случае использования и других типов клеток для терапии различных заболеваний, что легло в основу развития нового направления клеточной терапии, так называемой «клеточной терапии без клеток» (cell-free therapy). Введение секретома или его отдельных фракций позволяет воспроизвести положительные эффекты и в то же время избежать ряда рисков, связанных с клеточной терапией, например потенциальной канцерогенности или воспалительного ответа организма на введенные клетки [5].

В зарубежных странах и в РФ подходы бесклеточной терапии получают все большее распространение. С учетом накопленного опыта в МГУ имени М.В. Ломоносова на базе Медицинского научно-образовательного центра была создана технологическая платформа для разработки биологических лекарственных препаратов для стимуляции регенерации тканей, которая включает в себя комплекс технологических решений по получению препаратов на основе компонентов секретома МСК человека для решения широкого спектра клинических задач [6]. Биологические препараты, разрабатываемые на основе созданной платформы, являются мульти-таргетными и плеiotропными по механизму действия, который включает в себя ряд эффектов, направленных на запуск генетических программ клеточного обновления и восстановления тканей. Поскольку секретом МСК человека представляет собой композицию множества биологически активных веществ, различных по структуре и механизму действия, установить все молекулярные мишени для таких препаратов не представляется возможным, однако данные научных исследований позволяют назвать основные компоненты секретома, обладающие терапевтическим эффектом, и обосновать их мишени [7, 8].

В качестве первого биологического лекарственного препарата, разработанного на базе этой

платформы, был создан оригинальный препарат «МедиРег»® на основе секретома МСК человека для лечения тяжелых нарушений сперматогенеза, сопровождающихся развитием мужского бесплодия необструктивного генеза. Проблема бесплодия затрагивает от 8 до 17% пар в мире, причем мужской фактор является основной или единственной причиной примерно у 50% пар, а 10% из этого количества пациентов имеют крайне тяжелые варианты нарушений в виде азооспермии, криптозооспермии, тяжелой олигоастенотератозооспермии [9]. По степени тяжести неблагоприятных социальных последствий ВОЗ поставила проблему мужского бесплодия сразу вслед за проблемами онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным различных исследований от 15 до 50% случаев мужского бесплодия определяются как идиопатические [9, 10]. В связи с невозможностью точного установления этиологии в этом случае терапевтические подходы включают вспомогательные репродуктивные технологии или эмпирическое лечение, например применение гормональной терапии или антиоксидантов. Современные методы лечения мужского бесплодия, включая вспомогательные репродуктивные технологии, обладают сравнительной эффективностью не выше 30%. Таким образом, очевидна необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных терапевтических подходов к лечению мужского бесплодия [11].

Накопленные данные указывают на решающий вклад нарушений в работе ниши сперматогонимальных стволовых клеток (ССК) в патогенез идиопатического мужского бесплодия, в связи с этим перспективной терапевтической стратегией является терапия, которая сможет привести к восполнению и/или поддержанию микроокружения ССК в семенниках [12, 13]. МСК представляют собой многообещающий терапевтический инструмент для решения этой задачи. Так, было показано, что применение МСК приводило к восстановлению продукции сперматозоидов посредством воздействия на компоненты микроокружения ССК, такие как клетки Лейдига и клетки Сертоли [14]. Интратестикулярная инъекция МСК костного мозга способствовала практически полной нормализации сперматогенеза при бусульфан-индуцированной азооспермии у хомячков [15]. Аналогичные результаты были получены на моделях бусульфан-индуцированной азооспермии и у других животных [16].

В наших исследованиях была доказана способность как МСК, так и их секрета стимулировать восстановление поврежденной ниши ССК. На модели экспериментального крипторхизма у крыс было установлено, что локальное введение секрета МСК жировой ткани человека под белочную оболочку яичка способствует уменьшению выраженности гипотрофии крипторхированных яичек, восстанавливает уровень андрогенов в крови, оказывает выраженное стимулирующее действие на сперматогенез, повышая общее количество сперматозоидов и их подвижную фракцию, и в итоге приводит к частичному восстановлению фертильности самцов. Важно отметить, что этот эффект был сравним с результатами, полученными при локальном введении самих МСК человека, однако является более безопасным по сравнению с клеточной терапией [17, 18]. Ключевым механизмом восстановления сперматогенеза под действием секрета МСК являлось поддержание функции поврежденных или нарушенных компонентов ниши ССК [17].

Полученные данные легли в основу proof-of-concept исследования, демонстрирующего перспективность использования секрета МСК для разработки биологического лекарственного препарата для лечения тех случаев мужского бесплодия, которые связаны с повреждением ниши ССК. В дальнейших доклинических исследованиях подтверждение способности субстанции на основе секрета МСК человека стимулировать восстановление сперматогенеза было получено на второй модели доксорубин-индуцированного повреждения семенников у мышей [8]. На животных моделях были установлены механизмы специфической активности препарата на основе секрета МСК, опосредующие восстановление нарушений сперматогенеза различной этиологии. На клеточных моделях были уточнены механизмы специфической активности *ex vivo* (влияние секрета МСК на жизнеспособность сперматогониальных стволовых клеток, миграцию клеток Сертоли, синтетическую активность клеток Лейдига). Проведены исследования по первичной фармакодинамике с помощью ингибиторного анализа.

Установление классических фармакокинетических параметров для комплексного биологического препарата, исходя из локального пути введения, неприменимо, но на животной модели *in vivo* было показано отсутствие системной адсорбции при локальном введении. При изуче-

нии биораспределения с рекомбинантным GFP выявлено, что препарат действует локально, преимущественно в интерстициальном пространстве семенников. Учитывая комплексный состав биологического лекарственного средства на основе секрета МСК и плейотропность его эффектов, были разработаны подходы к стандартизации состава препарата путем установления ключевых компонентов секрета, содержание которых коррелирует со специфической активностью препарата в моделях нарушения функционирования сперматогенной ниши *in vitro* и *in vivo* [8]. Было теоретически и экспериментально обосновано использование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) как ключевого фармакодинамического маркера препарата «МедиРег»® для восстановления сперматогенеза при тяжелых повреждениях ниши ССК.

По данным доклинических исследований токсичности препарата (изучение токсических свойств и местной переносимости при однократном и многократном применении у крыс, изучение иммунотоксических свойств у мышей, изучение репродуктивной (генеративной) токсичности, изучения субхронической токсичности, расширенной фармакологической безопасности и туморогенности на кроликах, в том числе для оценки биосовместимости и отсутствия нежелательных эффектов вспомогательных веществ) была продемонстрирована его хорошая переносимость, что дает основания отнести препарат «МедиРег»® к группе малотоксичных средств [19–21].

Таким образом, доклинические исследования биологического лекарственного препарата «МедиРег»® были выполнены в соответствии с международными и локальными нормативно-регуляторными требованиями и включали в себя исследования первичной фармакодинамики, фармакокинетики, специфической фармакологической активности, фармакологической безопасности (в составе токсикологических исследований), субхронической токсичности, специальные исследования (местно-раздражающего действия, иммунотоксичности), исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности, туморогенности. В 2024 году инициированы также длительные исследования канцерогенной активности препарата на крысах (2,5 года).

Полученные результаты доклинического изучения эффективности и безопасности препа-

рата «МедиРег»® вошли в состав регистрационного досье с целью получения разрешения на проведение клинических исследований. Производство препарата осуществляется по запатентованной технологии на лицензированном Научно-производственном участке Центра регенеративной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова. На основании полученных данных Минздрав РФ выдал разрешение на клиническое исследование I/II фаз, которое проводится на базе Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова и направлено на изучение эффективности и безопасности оригинального биологического лекарственного препарата МедиРег® (Секретом мезенхимных стромальных клеток человека), лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 1,0 мл/доза, для лечения мужского бесплодия. В 2024 году МГУ имени М.В. Ломоносова получил разрешение Минздрава на проведение регуляторного клинического исследования препарата «МедиРег»® по лечению мужского бесплодия и инициировал его в Университетской клинике МГУ.

Важно отметить, что в настоящее время зарегистрированных препаратов на основе секрета МСК нет, но есть опыт введения человеку в рамках клинических исследований препарата IMMUNA (Immunis, Inc., Калифорния, США), разработанного на основе секрета стволовых клеток для лечения мышечной атрофии, ассоциированной со старением. На данном этапе препарат проходит открытые клинические исследования I/IIa фаз, одобренные FDA. В исследовании задействованы три когорты пациентов (18 участников), которым проводят внутримы-

шечные инъекции два раза в неделю на протяжении четырех недель. Также на стадии клинических исследований с ускоренным режимом рассмотрения, одобренных FDA, находится препарат KPI-012, который представляет собой секретом МСК человека для лечения персистирующего эпителиального дефекта роговицы. В марте 2023 года было опубликовано, что у пациентов первой группы (2 человека), которых лечили препаратом в высокой дозе 3 ед./мл 4 раза в день, не было выявлено серьезных нежелательных явлений. В настоящее время проходит многоцентровое рандомизированное исследование II фазы клинического исследования по оценке безопасности и переносимости на второй когорте пациентов.

Таким образом, разработка биологических препаратов на основе секрета клеток, участвующих в регуляции процессов обновления и регенерации тканей, вместо трансплантации самих клеток является перспективным направлением регенеративной медицины. Для успешной трансляции подобных продуктов в клиническую практику профессиональное сообщество и регуляторные органы должны обеспечить дальнейшее изучение механизмов действия, состава, вариативности отдельных компонентов секрета и их композиций, разработку технических и нормативно-правовых документов, регламентирующих исследования эффективности и безопасности, а также обращение таких препаратов. В этом смысле крайне полезным может быть критический анализ опыта разработки и внедрения оригинальных препаратов, таких как «МедиРег»®, уже дошедших до стадии клинических исследований.

Литература

1. Scadden DT. Nice Neighborhood: Emerging Concepts of the Stem Cell Niche. *Cell*. 2014;157:41–50.
2. Hicks MR, Pyle AD. The emergence of the stem cell niche. *Trends Cell Biol.* 2023;33(2): 112–123.
3. Sagaradze GD, Basalova NA, Efimenko AY, Tkachuk VA. Mesenchymal Stromal Cells as Critical Contributors to Tissue Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:576176.
4. Bormann D, Gugerell A, Ankersmit HJ, Mildner M. Therapeutic Application of Cell Secretomes in Cutaneous Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 2023;143(6):893–912.
5. Praveen K, Kandoi S, Misra R, et al. The mesenchymal stem cell secretome: A new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;46:1–9.

6. Sagaradze G., Grigorieva O., Nimiritsky P., Basalova N., Kalinina N., Akopyan Z., Efimenko A. Conditioned medium from human mesenchymal stromal cells: towards the clinical translation. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(7):1–16.
7. Basalova N, Arbatskiy M, Popov V, et al. Mesenchymal stromal cells facilitate resolution of pulmonary fibrosis by miR-29c and miR-129 intercellular transfer. *Experimental and Molecular Medicine*. 2023;55:1399–1412.
8. Monakova A., Sagaradze G., Basalova N., Balabanyan V., Efimenko A. Novel Potency Assay for MSC Secretome-Based Treatment of Idiopathic Male Infertility Employed Leydig Cells and Revealed Vascular Endothelial Growth Factor as a Promising Potency Marker. *International Journal of Molecular Science*. 2022;23(16):9414.
9. Agarwal A., et al. Male infertility. *The Lancet*. 2021;397(10271):319–333.
10. Punab M., et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human Reproduction*. 2017;32(1):18–31.
11. Chen G., et al. Medical management of male infertility: now and future. *Current Opinion in Urology*. 2023;33(1):10–15.
12. Diao L., et al. Roles of spermatogonial stem cells in spermatogenesis and fertility restoration. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:895528.
13. Sagaradze GD, Monakova AO, Basalova NA, et al. Regenerative medicine for male infertility: a focus on stem cell niche injury models. *Biomedical Journal*. 2022;45(4):607–614.
14. Mohammed SS, Mansour MF, Salem NA. Therapeutic Effect of Stem Cells on Male Infertility in a Rat Model: Histological, Molecular, Biochemical, and Functional Study. *Stem Cells International*. 2021:8450721.
15. Tamadon A, et al. Induction of Spermatogenesis by Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Busulfan-induced Azoospermia in Hamsters. *International Journal of Stem Cells*. 2015;2(8):134–145.
16. Hajihoseini M, Vahdati A, Hosseini SE, et al. Induction of spermatogenesis after stem cell therapy of azoospermic guinea pigs. *Veterinarski arhiv*. 2017;87(3):333–350.
17. Sagaradze G, Basalova N, Kirpatovsky V, et al. A magic kick for regeneration: role of mesenchymal stromal cell secretome in spermatogonial stem cell niche recovery. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1):1–10.
18. Sagaradze GD, Basalova NA, Kirpatovsky VI, et al. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;109:1428–1436.
19. Монакова А.О., Сагарадзе Г.Д., Балабаньян В.Ю., Басалова Н.А., Матичина А.А., Матичин А.А. и др. Изучение безопасности оригинального препарата на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(1):99–116.
20. Монакова А.О., Балабаньян В.Ю., Вавилова В.А., Басалова Н.А., Попов В.С., Акопьян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение местной переносимости и фармакологической безопасности оригинального биологического лекарственного препарата МедиРег на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в семенники кроликам. Безопасность и риск фармакотерапии. 2025;13(2):213–228.
21. Монакова А.О. и др. Роль макрофагов в реализации эффектов секретомы мезенхимных стромальных клеток в нише сперматогониальной стволовой клетки. Современные технологии в медицине. 2025;17(2):37–47.

Об авторе

Ефименко Анастасия Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией репарации и регенерации тканей, Центр регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова.

Author

Anastasia Yu. Efimenko — MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Tissue Repair and Regeneration, Centre for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; Assistant Professor of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Medicine, Medical Research and Education Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Вклад автора

А.Ю. Ефименко — концепция, подготовка и редактирование статьи.

Author contribution statement

Anastasia Yu. Efimenko — the concept, preparation and editing of the article.