

## EXECUTIVE SUMMARY

**Javier Cabo, MD, PhD**  
**President QUALY19**



As both the proportion of older people and the length of life increase throughout the world, how will aging affect health care and economic costs?

Age-related diseases such as cancer, heart disease, stroke and diabetes already comprise a substantial economic and public health burden.

In 2012 World Health Organization reported 14.1 MM of new cases. The growth rate for cancer cases per year has decreased due to enhancements in the technologies, treatment became cheaper. Thus, the cost of full cancer treatment including therapies totaled \$100 bin. in 2014. In fact, the EIU estimates that the number of new cancer cases will rise to 17 million by 2020 and reach 27 million by 2030. These costs are likely to dramatically escalate as the developing world begins to live longer and adopt Western diets and lifestyles.

Additionally, a recent International Diabetes Federation (IDF) study estimated that 387 million people have diabetes in 2014 and this disease caused at least USD 612 billion dollars in health expenditure in 2014 - 11% of total spending on adults. The IDF estimates that the number of people with diabetes will raise to 592 million. While some progress has been made in combating age-related illnesses, much more needs to be done. When in 2003 it was announced that the human genome had been sequenced, there was much optimism that we had entered a new age of human health where conditions like cancer and aging would be easily cured.

## RESUMEN EJECUTIVO

**Javier Cabo, MD, PhD**  
**Presidente QUALY19**

Tanto la proporción de personas mayores como la esperanza de vida, aumentan en todo el mundo, ¿cómo afectará el envejecimiento a la asistencia sanitaria y a los costes económicos?

Las enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer, las enfermedades del corazón, los derrames cerebrales y la diabetes ya comprenden una importante carga económica y de salud pública.

En 2012, la Organización Mundial de la Salud informó de 14.1 MM de casos nuevos. La tasa de crecimiento de casos de cáncer al año ha disminuido debido a las mejoras en tecnología, el tratamiento se ha hecho más barato. Por lo tanto, el precio del tratamiento completo contra el cáncer incluidas las terapias se totalizó en \$100 bln. en 2014. De hecho, el EIU estima que el número de nuevos casos de cáncer aumentará a 17 millones para 2020 y alcanzará los 27 millones para el año 2030. Es probable que estos costos aumenten drásticamente a medida que el mundo en vías de desarrollo empiece a vivir más y adopte dietas y estilos de vida occidentales.

Además, un reciente estudio de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que 387 millones de personas tendrían diabetes en 2014 y esta enfermedad causó al menos USD 612 mil millones en gastos en salud en 2014 - 11% del gasto total en adultos. El IDF estima que el número de personas con diabetes aumentará a 592 millones.

Si bien se han logrado algunos avances en la lucha contra las enfermedades relacionadas con la edad, se necesita hacer mucho más. Cuando en 2003 se anunció que el genoma humano había sido secuenciado, había mucho optimismo acerca de que habíamos entrado en una nueva era de la salud humana donde las condiciones como el cáncer y el envejecimiento podrían curarse fácilmente.

The presumption was that it would be a simple matter of decoding the genes in the genome sequence to determine the causative genes or mutations that underlie specific pathological phenotypes such as cancer or aging.

With the causative gene identified we could then design or discover therapies to target the identified genomic region thus curing the disease. As the knowledge base aging processes continues to grow and many biomedical technologies continue to advance and converge with information technology, many scientists are hypothesizing about the various interventions that may have the potential to augment human longevity and prevent or postpone various age related diseases. And while there is no consensus in the academic community, most scientists tend to agree that the first frontier is developing pharmaceutical interventions (geroprotectors) that can be brought to market by pharmaceutical companies directly, through off label use or even over the counter.

Another frontier is regenerative medicine. Stem cell treatments, organ replacement and regeneration pharmacology hold enormous potential for restoring lost function. Another speculative area is longevity gene therapy designed to improve stress resistance, damage repair, recycling, endogenous regenerative abilities and many other mechanisms providing maximum longevity benefit.

La presunción era una simple cuestión de decodificación de los genes en la secuencia del genoma para determinar los genes causantes o mutaciones que subyacen fenotipos patológicos específicos como el cáncer o el envejecimiento.

Con el gen causante identificado, podríamos diseñar o descubrir terapias para apuntar a la región genómica identificada, curando así la enfermedad. Como el conocimiento procesos de envejecimiento de base sigue creciendo y muchas tecnologías biomédicas continúan avanzando y convergiendo con la tecnología de la información, muchos científicos hacen hipótesis sobre las diversas intervenciones que tienen el potencial de aumentar la longevidad humana y prevenir o posponer diversas enfermedades relacionadas con la edad.

Y aunque no hay consenso en la comunidad académica, la mayoría de los científicos tienden a estar de acuerdo en que la primera frontera está desarrollando intervenciones farmacéuticas (geroprotectores) que pueden traer al mercado las compañías farmacéuticas directamente, a través del uso fuera de etiqueta o incluso en el mostrador.

Otra frontera es la medicina regenerativa. Los tratamientos con células madre, el reemplazo de órganos y la regeneración farmacológica tienen un enorme potencial para restaurar la función perdida. Otra área especulativa es la terapia génica de la longevidad diseñada para mejorar la resistencia al estrés, reparación de daños, reciclaje, capacidades regenerativas endógenas y muchos otros mecanismos que proporcionan los máximos beneficios de la longevidad.

In 2012 CRISPR/ Cas9 genome engineering/editing tool was first shown to work in human cell culture. It allows scientists to edit genomes with good efficiency, flexibility and huge precision. In past years there were many researches conducted, e.g. first monkeys with targeted mutations was born, and even preventing HIV-1 infection prevention in humans. Realizing that many diseases such as cancer are complex biological phenomena where many genes or genomic regions act in concert to create pathological phenotypes, new approaches have been necessary.

Recently, the continuing decrease in costs of sequencing individual human genomes along with the ability to probe gene and protein expression, methylation and microbiome data allows us to collect an unprecedented amount of data that only a few years ago was impossible. Coupled with the advent of new data mining, machine learning, and bioinformatics algorithms, we are now able to dissect and probe the workings of the human body in an unprecedented way to understand the molecular mechanisms behind disease and aging.

With these new capabilities in mind, many industry players both in the pharmaceutical and data-analysis industries feel that we now have the ability to tackle difficult problems such as aging that have so far been recalcitrant to study.

En 2012, se demostró que la herramienta de ingeniería/edición del genoma CRISPR/Cas9 funcionaba en el cultivo de células humanas. Permite a los científicos editar genomas con eficiencia, flexibilidad y gran precisión. En los últimos años hubo muchas investigaciones llevadas a cabo, ej. nacieron los primeros monos con mutaciones dirigidas, e incluso se previnieron infecciones por VIH-1 en humanos.

Al darse cuenta de que muchas enfermedades como el cáncer son fenómenos biológicos complejos donde muchos genes o regiones genómicas actúan en concierto para crear patologías de fenotipos, nuevos enfoques han sido necesarios. Recientemente, la continua disminución en los costes de secuenciación de genomas humanos individuales junto con la capacidad para investigar la expresión de genes y proteínas, los datos de metilación y microbioma nos permiten recolectar una cantidad de datos sin precedentes que hace solo unos años era imposible. Junto con el advenimiento de la nueva minería de datos, el aprendizaje automático y algoritmos de bioinformática, ahora podemos analizar y probar el funcionamiento del cuerpo humano de una manera sin precedentes para comprender el mecanismo detrás de la enfermedad y el envejecimiento.

Con estas nuevas capacidades en mente, muchos actores de la industria tanto en las industrias farmacéuticas y de análisis de datos sienten que ahora tenemos la capacidad de abordar problemas difíciles como el envejecimiento que hasta ahora han sido recalcitrantes a estudio.

Among Big Pharma and the biotechnology industry, this renewed interest is evidenced by investments by newer entrants such as Abeie and Celgene, along with companies such as GlaxoSmithKline and Novartis that already have compounds or treatments in various stages of development and testing.

Most famous compound is Rapamycin, FDA-approved drug, which has been developed by Novartis and is currently used to prevent organ rejection. Research suggests that Rapamycin slows both normal aging processes and the progression of age-related maladies such as Alzheimer's disease, cancer, and cardiovascular disease.

Scientists at the University of Wisconsin-Madison working on strategy for reducing undesirable side effects that can allow scientists to start remove human trials on aging or age-related diseases.

Despite this growing interest and activity, we are currently still in the relative infancy of the anti-aging therapeutics industry. As such, there will likely be many successes and failures in the coming years.

## **OPPORTUNITY AND MARKET SIZE**

Over the last decade, studies in anti-aging have had a significant breakthrough allowing cell therapy and genome editing sectors to grow into a global industry that continues to appeal more and more investors.

Entre Big Pharma y la industria de la biotecnología, este renovado interés se evidencia por las inversiones de nuevos participantes como Abeie y Celgene, junto con compañías como GlaxoSmithKline y Novartis que ya tienen compuestos o tratamientos en varias etapas de desarrollo y de prueba. El compuesto más famoso es la rapamicina, medicamento aprobado por la FDA, que ha sido desarrollado por Novartis y actualmente se usa para prevenir el rechazo de órganos.

La investigación sugiere que la rapamicina disminuye la velocidad de los procesos normales de envejecimiento y la progresión de enfermedades relacionadas con la edad como la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y enfermedades cardiovascular. Científicos de la Universidad de Wisconsin-Madison están trabajando en estrategias para reducir los efectos secundarios indeseables que pueden permitir a los científicos comenzar a eliminar ensayos en humanos sobre el envejecimiento o enfermedades relacionadas con la edad.

A pesar de este interés y la actividad creciente, actualmente estamos todavía en la relativa 'infancia' de la industria terapéutica anti-envejecimiento. Como tal, es probable que haya muchos sucesos y fallos en los próximos años.

## **OPORTUNIDAD Y TAMAÑO DEL MERCADO**

Durante la última década, los estudios en anti-envejecimiento han tenido un gran avance permitiendo que los sectores de terapia celular y edición del genoma se conviertan en una industria global que continúa atrayendo a más y más inversionistas.

In 2014, regenerative medicine companies raised \$6.3 billion including \$3 billion raised by gene and gene-modified cell therapy companies, while the initial public offering (IPO) market for biotech companies was worth about \$1.37 billion. In accordance with Alliance for Regenerative Medicine (ARM) report (2014) investment inflow from different types of financings in 2014 has increased considerably relative to 2013 in all the segments. The growth in the anti-aging market is driven by the same key triggers as global healthcare sector like the increasing number of aging populations, the recovery of US and European markets from economic crisis, and new advancements in technology, particularly in tissue engineering, gene therapy and stem cell therapy.

According to the United Nations report, life expectancy is to increase by 73.7 years by 2018 resulting in the number of people over 65 to be about 580 million worldwide (10% of global population). In Western Europe and Japan the percentage of this age group is expected to be even higher, accounting for about 20% and 28% respectively. Baby boomers are expected to be the major factor stimulating demand for anti-aging products. Another aspect to be considered is the growth of wealthy individuals in developing countries.

En 2014, las compañías de medicina regenerativa recaudaron \$6,3 mil millones incluyendo \$3 mil millones recaudados por las compañías de terapia celular modificadas genéticamente, mientras que la oferta pública inicial (IPO) de mercado para las empresas de biotecnología valía alrededor de \$1,37 mil millones. De acuerdo con el Informe de la Alianza para la Medicina Regenerativa (ARM) (2014) la inversión de diferentes tipos de financiamiento en 2014 ha aumentado considerablemente en relación con 2013 en todos los segmentos. El crecimiento en el mercado anti-envejecimiento es impulsado por los mismos desencadenantes clave como el sector sanitario mundial, como el creciente número de envejecimiento poblaciones, como la recuperación de los mercados de EE. UU. y Europa de la crisis económica, y como los nuevos avances en tecnología, particularmente en ingeniería de tejidos, terapia génica y terapia de células madre.

Según el informe de las Naciones Unidas, la esperanza de vida aumentará en 73,7 años para 2018, lo que resulta en el número de personas mayores de 65 años en unos 580 millones en todo el mundo (10% de la población mundial). En Europa occidental y Japón se espera que el porcentaje de este grupo de edad sea aún mayor, lo que representa aproximadamente el 20% y 28% respectivamente. Se espera que los baby boomers sean el factor principal de la demanda estimulante de productos anti-envejecimiento. Otro aspecto a considerar es el crecimiento de individuos ricos en países en desarrollo.

By 2018 the number of high-income households (over \$25,000 a year) is projected to increase to 30 percent where major growth is driven by Asia Pacific region. Based on Transparency Market Research, global anti-aging market value will rise to US\$191.7 billion by the end of 2019.

Key players in the pharma market definitely feel the overall trend and invest heavily in R&D of anti-aging products aiming to capitalize growing customer's interest. However, the market is still in the developing stage and the target audience may feel skeptical regarding new innovative approaches to treatment. Due to tough regulation and significant breakthrough of technology in recent years, people are gradually starting to accept innovative methods to 'managing age'.

As such, the market for health human longevity is enormous. For forecasting purposes, potential treatments for the prevention of age-related diseases can likely be compared to treatments for chronic disease. As an example, treatment of depression, diabetes, Parkinson's disease and multiple sclerosis, which are relatively rare in the population, can generate significant revenues over time due to the long lifespans of patients compared to the relatively short but expensive treatment courses for diseases like cancer.

Para 2018, la cantidad de hogares de altos ingresos (más de \$25,000 por año) se espera que aumente al 30 por ciento donde Asia Pacífico lidera un mayor crecimiento región. Basado en el Transparency Market Research, el valor de mercado anti-vejecimiento global aumentará a US \$191,7 mil millones para finales de 2019.

Los principales actores en el mercado farmacéutico definitivamente sienten la tendencia general e invierten en gran medida en I+D de productos anti-vejecimiento con el objetivo de capitalizar los crecientes clientes interesados. Sin embargo, el mercado todavía se encuentra en etapa de desarrollo y la audiencia objetivo puede sentirse escéptica con respecto a los nuevos enfoques innovadores para el tratamiento.

Debido a la regulación estricta y al avance significativo de la tecnología en los últimos tiempos años, la gente está empezando a aceptar métodos innovadores para 'manipular la edad'.

Como tal, el mercado para la salud y la longevidad humana es enorme. Para pronosticar propósitos, los posibles tratamientos para la prevención de enfermedades relacionadas con la edad pueden ser probablemente comparados con tratamientos para enfermedades crónicas. Como ejemplo, el tratamiento de depresión, diabetes, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, que son relativamente raros en la población, puede generar ingresos significativos a lo largo del tiempo debido a la larga vida de los pacientes en comparación con el relativamente corto pero caro tratamiento para enfermedades como el cáncer.

Interestingly, contrary to more targeted pharmaceutical markets such as the treatment of Hepatitis-C, the anti aging market is so broadly defined, covering a myriad of medical conditions, that it is highly unlikely that one company could develop an all-encompassing solution.

After all, such a solution would need to extend the healthy lifespan and function over all tissues, organs and systems of the human body. It is for this reason that this specific market segment is likely to be a non-zero-sum game in that companies in the Space will rarely be competing directly with each other. It is more likely that the discoveries and therapies developed by each company will largely be complementary and dependent on the successful interventions provided by other companies.

Additionally, as attested by the entry of Google, there is large potential for computational approaches in developing therapeutics in the anti-aging and pharmaceutical industries. In fact, it is likely that Big Data approaches in aging research may result in improving R&D productivity in Big Pharma by providing for early project termination, drug repositioning, better clinical trials enrollment practices, in silico drug development and many other areas.

Curiosamente, al contrario de más mercados farmacéuticos específicos como el tratamiento de la hepatitis C, el mercado anti edad está tan ampliamente definido, cubre una gran cantidad de condiciones médicas, que es muy poco probable que una empresa pueda desarrollar una solución.

Después de todo, tal solución necesitaría aumentar esperanza de vida sana sobre todos los tejidos, órganos y sistemas del cuerpo humano. Es por esta razón que este segmento de mercado específico es probable que sea un juego no zero-sum de esas empresas en el espacio que raramente competirán directamente entre sí. Es más probable que los descubrimientos y terapias desarrolladas por cada compañía sean en gran medida complementarios y dependientes de las intervenciones exitosas proporcionadas por otras compañías.

Además, como lo demuestra la entrada de Google, existe un gran potencial para enfoques computacionales en el desarrollo de terapias en el anti-envejecimiento e industrias farmacéuticas. De hecho, es probable que las teorías de Big Data en la investigación del envejecimiento puedan mejorar la productividad de I+D en Big Pharma al proporcionar para la terminación anticipada del proyecto, el reposicionamiento de drug, una mejor inscripción en los ensayos clínicos, desarrollo de fármacos in silico y muchas otras áreas.

Such approaches can thus likely increase the overall effectiveness of Big Pharma while simultaneously reducing costs. As such, the smaller, more bioinformatics and Big Data focused companies such as Insilico Medicine, Vision Genomics and Canadian Cancer and Aging Research Laboratories may be future acquisition targets for Big Pharma companies. We may also likely see the entrance of other bioinformatics/Big Data analysis companies whose current focus lies in personalized medicine, diagnostics or Big Data analysis outside the realm of biology and medicine since barriers to entry are comparatively lower.

## **REGENERATIVE MEDICINE**

The field of regenerative medicine encompasses many areas of scientific research and clinical applications. While many attempts have been made to compare various companies, research organizations, and research projects, few models account for the whole industry supply chain and the fact that many companies participate in multiple industry segments.

For example, some of the companies supply reagents, equipment, and cells and may have a conservative growth projection, being less risky from the cash flow and clinical trials perspectives, and may also have basic research or translational medicine projects that may serve as major sources of growth.

Tales acercamientos por lo tanto, es probable que aumenten la efectividad general de Big Pharma mientras que a su vez reduzcan costes. Como tal, los más pequeños, los más bioinformáticos y las compañías enfocadas en Big Data como Insilico Medicine, Vision Genomics y los laboratorios canadienses de investigación sobre cáncer y envejecimiento pueden ser futuros objetivos de adquisición para las grandes compañías farmacéuticas. También es probable que veamos la entrada de otras empresas de bioinformáticas/Big Data cuyo enfoque actual se encuentra en medicina personalizada, diagnósticos o análisis de Big Data fuera del ámbito de biología y medicina ya que las barreras de entrada son comparativamente más bajas.

## **REGENERATIVE MEDICINE**

El campo de la medicina regenerativa abarca muchas áreas de la investigación científica y las aplicaciones clínicas. Si bien se han realizado muchos intentos para comparar varias compañías, organizaciones de investigación y proyectos de investigación, pocos modelos representan toda la cadena de suministro de la industria y el hecho de que muchas empresas participan en múltiples segmentos de la industria.

Por ejemplo, algunas de las compañías suministran reactivos, equipos y células y pueden tener una proyección conservadora de crecimiento, siendo menos arriesgado desde el flujo de fondos y perspectivas de ensayos clínicos, y pudiendo también tener una investigación básica o de traducción proyectos de medicina que pueden servir como principales fuentes de crecimiento.



Likewise, companies engaged in “high risk | high reward” projects that are not publicly known may have research divisions working on novel research projects that may be out licensed to other industry participants and provide stable sources of funding.

There are a vast number of biotechnology companies and healthcare organizations which are not classically classified as players in the regenerative medicine field, but are either providing services to the industry acting as suppliers or deploying regenerative medicine technologies in the clinic, thereby contributing to the creation of demand. Some of the large biopharmaceutical companies often have research or translational medicine divisions that occupy leadership positions in certain industry segments. These divisions are insignificant compared to the rest of the company, but have leadership positions in certain industry segments.

## **REGENERATIVE MEDICINE LANDSCAPE**

Viewed comprehensively, the Regenerative Medicine industry includes a diverse range of suppliers, specialist contract research organizations and hospitals. The makeup of the industry includes not only the primary companies involved directly in the regenerative medicine business, but also the services industry.

Igualmente, empresas involucradas en proyectos de "alto riesgo/alta recompensa" que no son públicamente conocidos puede tener divisiones de investigación que trabajan en proyectos de investigación noveles que pueden ser exaltado a otros participantes de la industria y proporcionar fuentes estables de fondos.

Hay un gran número de compañías de biotecnología y organizaciones de cuidado de la salud que no están clásicamente clasificadas como jugadores en el campo de la medicina regenerativa, pero que están prestando también servicios a la industria actuando como proveedores o desplegando tecnologías de medicina regenerativa en la clínica, por lo tanto contribuyendo a la creación de demanda. Algunos de las grandes empresas farmacéuticas a menudo tienen divisiones de investigación o medicina traslacional que ocupan posiciones de liderazgo en ciertos segmentos de la industria. Estas divisiones son insignificantes en comparación con el resto de la compañía, pero tienen posiciones de liderazgo en ciertos segmentos de la industria.

## **CONTEXTO DE LA MEDICINA REGENERATIVA**

Visto exhaustivamente, la industria de la Medicina Regenerativa incluye una diversa gama de proveedores, organizaciones especializadas de investigación por y hospitales. El maquillaje de la industria incluye no solo a las principales compañías involucradas directamente en el negocio de medicina regenerativa, pero también en la industria de servicios.

Also associated are diverse fields like bioengineering, the chemical industry, and the pharmaceutical industry, as well as clinics and hospitals involved in trials. We have developed a map, which can help one to understand the regenerative medicine industry landscape.

Molecular induction technologies are a very important part of regenerative medicine. The molecular level of the organization of the body is the simplest one, but it is not less important than the others. The cellular level of the organization in the body has a higher complexity than the molecular level. Cells form the traditional basis of regenerative medicine, as they are the primary unit involved in the regenerative process. A large number of current treatment modalities in the field of regenerative medicine are based on cells or cell-derived products. The organization at a tissue level is strongly connected to the cellular level. The next level of complexity in an organism is organization on the organ level. Each organ consists of different types of tissues, which in turn are composed of different cell types. Bio-engineered organs have already been produced, and some of them have already been successfully transplanted.

### **LONGEVITY & EXTENSION OF LIFE**

The Science of Longevity, set the landscape of geroscience against the backdrop of the 'silver tsunami' of global demographic aging, detailing the present state of precision, predictive and preventive medicine, how it works in conjunction with emerging preventative medical technologies, and the prospects for the next five years.

También se asocian diversos campos como la bioingeniería, la industria química y la industria farmacéutica, así como clínicas y hospitales involucrados en ensayos. Hemos desarrollado un mapa que puede ayudar a uno a entender el marco de la industria de la medicina regenerativa.

Las tecnologías de inducción molecular son una parte muy importante de la medicina regenerativa. El nivel molecular de la organización del cuerpo es el más simple, pero no es menos importante que los demás. El nivel celular de la organización en el cuerpo tiene una complejidad más alta que el nivel molecular. Las células forman la base tradicional de la medicina regenerativa, ya que son la unidad primaria involucrada en el proceso regenerativo. Un gran número de modalidades de tratamiento actuales en el campo de la medicina regenerativa se basan en células o productos derivados de células.

La organización a nivel de tejido está fuertemente conectada al nivel celular. El siguiente nivel de complejidad en un organismo es la organización a nivel de órganos. Cada órgano consta de diferentes tipos de tejidos, que a su vez se componen de diferentes tipos de células. Los órganos de bioingeniería ya han sido creados, y algunos de ellos ya han sido trasplantados con éxito.

### **LONGEVIDAD Y EXTENSIÓN DE LA VIDA**

La ciencia de la longevidad, establece el marco de la geociencia contra el telón de fondo del "tsunami de plata" del envejecimiento demográfico mundial, que detalla el estado actual de precisión, la medicina predictiva y preventiva, cómo funciona junto con las tecnologías médicas preventivas emergentes, y la perspectivas para los próximos cinco años.

It summarized the history and current state of development in geroscience, examined whether existing proposed solutions measure up to the impending problems.

Such a clinic would be focused on prevention rather than treatment and on maximizing the use of AI in diagnostic monitoring. It would involve precise monitoring of patient health and the use of block chain technology to store data safely and securely.

Resumió la historia y el estado actual de desarrollo en geociencia, examinó si las soluciones propuestas existentes estaban a la altura de los problemas inminentes.

Tal clínica se centraría en la prevención en lugar del tratamiento y en maximizar el uso de la IA en el monitoreo de diagnóstico. Esto implicaría un monitoreo preciso de la salud del paciente y el uso de la tecnología blockchain para almacenar datos de forma segura.