

*Моей замечательной семье:
Джине, Рейчел, Софи, Элисон, Итану и Зоуи —
за их огромное терпение и помощь на протяжении тех часов,
когда я работал над этой книгой*

Steven Monroe Lipkin
with Jon R. Luoma

THE AGE OF GENOMES

**Tales from the Front Lines
of Genetic Medicine**

BEACON PRESS
BOSTON

Стивен Монро Липкин
и Джон Луома

ВРЕМЯ ГЕНОМА

**Как генетические технологии
меняют наш мир и что это значит для нас**

Перевод с английского

АНО
АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

Москва
2018

УДК 575.113

ББК 28.704

Л61

Переводчики Мария Багоцкая, Павел Купцов
Научный редактор Екатерина Померанцева, канд. биол. наук
Редактор Антон Никольский

Липкин Монро С.

Л61 **Время генома: Как генетические технологии меняют наш мир и что это значит для нас / Стивен Монро Липкин, Джон Луома ; Пер. с англ. — М.: Альпина нон-фикшн, 2018. — 298 с.**

ISBN 978-5-91671-817-1

Как стремительное развитие генетики меняет мир и каким будет наше будущее? Почти каждую неделю в СМИ появляются заголовки о новых, захватывающих достижениях в области генетики, сулящих нам долголетие без болезней. Полногеномное секвенирование позволяет выявить ранее не диагностируемые заболевания, обнаружить рак на ранней стадии, узнать тайны нашей родословной. Казалось бы, остается только воспользоваться всеми этими новыми возможностями. Но так ли все просто? На примерах своих пациентов авторы книги — доктор медицинских наук Стивен Липкин и научный журналист Джон Луома — показывают как огромный потенциал, так и серьезные опасности генетических технологий.

УДК 575.113

ББК 28.704

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети интернет и в корпоративных сетях, а также запись в память ЭВМ для частного или публичного использования, без письменного разрешения владельца авторских прав. По вопросу организации доступа к электронной библиотеке издательства обращайтесь по адресу mylib@alpina.ru.

ISBN 978-5-91671-817-1 (рус.)

ISBN 978-0-8070-7457-2 (англ.)

© 2016 by Steven Monroe Lipkin and Jon R. Luoma

© Издание на русском языке, перевод, оформление.

ООО «Альпина нон-фикшн», 2018



Просветительский фонд «Эволюция»

основан в 2015 году сообществом
российских просветителей.

Цель фонда — популяризация научного
мировоззрения, продвижение здравого смысла
и гуманистических ценностей,
развитие науки и образования.

Одно из направлений работы фонда —
поддержка издания научно-популярных книг.
Каждая книга, выпущенная при содействии
фонда «Эволюция», тщательно
отбирается серьезными учеными.

Критерии отбора — научность содержания,
увлекательность формы
и значимость для общества.

Фонд сопровождает весь процесс создания
книги — от выбора до выхода из печати.
Поэтому каждое издание библиотеки фонда —
праздник для любителей
научно-популярной литературы.

Больше о работе просветительского
фонда «Эволюция»
можно узнать по адресу
www.evolutionfund.ru

Оглавление

Предисловие	7
глава 1 Парижская домохозяйка	17
глава 2 Неизлечимые	35
глава 3 Высотная болезнь	51
глава 4 Покер вслепую и копченый лосось	83
глава 5 Неприятные находки	101
глава 6 Мадонна и ангелочек, кирпичи и цемент	133
глава 7 Узнай свой геном	149
глава 8 Поколение XX/XY	177
глава 9 Неравенство на экзамене по вождению	205
глава 10 Отпечатки пальцев в капельке крови	221
глава 11 Геном с украшениями	247
глава 12 Эра геноцентризма	257
Ссылки	273
Предметно-именной указатель	287

Предисловие

Начало каждого из нас — наш личный геном, он появляется, когда мы еще меньше клетки, и с тех пор навсегда остается с нами и определяет всю нашу дальнейшую жизнь. Геном похож на сложный штрихкод. Из-за того, что он очень длинный и сложный, каждый из нас отличается не только от 8 млрд людей, живущих на планете сегодня, но и от всех 20 с лишним миллиардов, которые существовали с момента возникновения человечества 200 000 лет назад. И конечно же, у нас он не такой, как у любых других видов, живших за последние 4 млрд лет, будь то животные, растения, вирусы или археи. Что же может быть более индивидуальным?

Даже когда на улице жара, мы не ходим голыми. Люди обычно стесняются публично обнажаться, потому что не желают, чтобы каждая деталь их репродуктивной анатомии была выставлена на всеобщее обозрение. Однако подобная скромность не простирается дальше поверхности кожи. Что обнажает нас сильнее, чем публичное раздевание? Сегодня на этот вопрос можно ответить однозначно — последовательность личного генома намного интимнее тела: именно в ней суть нашего существования.

И хотя мы не любим прилюдно обнажаться, мы это делаем, когда появляется веская причина. Например, в кабинете врача. Мы раздеваемся, несмотря на чувство неловкости, располагаемся на столе для обследований, который обычно бывает холодным, мы позволяем врачу увидеть самые интимные части

нашего тела, так как знаем, что, несмотря на неудобство, это позволит сохранить здоровье. И наоборот, сокрытие от врача этих областей тела может стать причиной страданий или закончиться совсем плохо. По тем же причинам люди решают поделиться своей интимностью *in silico** и открыть врачам доступ к личной генетической информации. В перспективе с помощью таких сведений медицина сможет обеспечить около 150 лет жизни без болезней. И это не астрология, это честная, добросовестная биологическая наука. Но неужели это возможно?

Около 20 лет назад полный анализ всей ДНК человека (то, что обычно называют полногеномным секвенированием) был сопоставим со стоимостью авианосца. Сейчас этот анализ дешевле мотороллера Vespa, и на него не требуется направления от врача. Мы живем в удивительное время! Полногеномное секвенирование стало хорошо отработанной технологией, с его помощью выявляются ранее не диагностируемые заболевания у пациентов и членов их семей, обнаруживаются онкологические заболевания на ранней стадии, оно используется даже для самопознания, поиска своих корней и объяснения, как мы стали теми, кто мы сегодня есть. Сейчас в академических кругах идет бурное обсуждение перспектив секвенирования генома из капли крови, взятой из пятки каждого новорожденного США (так называемое «поколение XX/XY**»); предполагается, что этим займутся в ближайшее десятилетие. Некоторые авторитетные специалисты упорно призывают покончить с вековой врачебной практикой постановки диагноза на основании клинических проявлений и симптомов и вместо этого переориентировать медицинскую диагностику на генетические и биохимические механизмы заболевания. Наступают основательные и многообещающие перемены.

* Здесь: «в цифровом виде». — *Прим. пер.*

** XX/XY — женский и мужской набор половых хромосом. — *Прим. пер.*

Для «постройки» человека необходимо около 20 000 генов. Немного обидно, что примерно столько же их требуется растению резуховидке*, а крошечная муха дрозофила, которую с трудом можно заметить, обходится всего в два раза меньшим числом генов. Тем не менее именно такова наша личная «инструкция по эксплуатации», которую, вероятно, можно использовать и для путешествия назад, в те далекие века, из которых мы вышли.

Когда генетики или консультанты по генетическим вопросам имеют дело с геномом человека, они ищут в нем особые изменения, называемые мутациями**. Нить ДНК можно представить в виде предложения, написанного на скрученной двойной спирали. Отдельные «буквы» этого предложения образованы парами четырех типов азотистых оснований: аденином, гуанином, цитозином и тиминном, сокращенно их обозначают буквами А, Г, Ц и Т соответственно. Мутации можно уподобить орфографическим ошибкам, как в слове «дикаобраз» вместо «ди-кообраз», или переставленным буквам — «диокообраз», в «текст» могут добавляться или выпадать из него фрагменты длиной до нескольких миллионов оснований. В конечном счете судьба каждого из нас зависит от этой генетической программы.

Представьте, что все измененные гены можно разложить по нескольким отдельным кучкам, так же как сортируют грязную одежду. В первой корзине окажутся относительно редкие мутации, которые часто называют «поддающимися лечению». Это как куча заляпанной одежды, которую надо отложить отдельно, чтобы отправить в химчистку, поскольку в этой корзине наиболее важные и востребованные мутации. Для таких мутаций медицина может разработать план лечения, о них обязательно информируют самого пациента, указывая, что надо

* Резуховидка (*Arabidopsis*) — растение семейства капустные. Один из основных объектов исследования в молекулярной биологии. — *Прим. пер.*

** На сегодняшний день термин в значительной степени устарел и в основном используется понятие «генетический вариант» с уточнением патогенности (то есть вредности). — *Прим. науч. ред.*

делать, и дают пояснения для лечащего врача, как это делать. Если собрать в комнате десять врачей и спросить, как надо поступить при наличии такой мутации, то все сразу поднимут руки и каждый будет гордо и восторженно цитировать медицинскую литературу, описывающую лучший способ борьбы с этим наследственным заболеванием.

Как только мы нашли мутацию, вызывающую излечимое заболевание, врач и пациент оказываются перед дорогой, уходящей за горизонт. Дорога эта может разветвляться. Существуют разные варианты дальнейших действий. Возьмем, к примеру, ген BRCA1, связанный с развитием рака груди и яичников. Про него написаны терабайты статей в научных журналах, проведено множество клинических испытаний с рекомендациями, что должны делать пациенты (или чего не делать), чтобы снизить риск развития рака, предлагается диагностическая визуализация, превентивная химиотерапия или превентивная хирургическая операция. Это те мутации, из-за которых у моих пациентов тревожно замирает сердце. Мы, врачи, проверяем пациентов на эти мутации в первую очередь (а умные приложения к электронной медицинской карте в последнее время контролируют нас и подсказывают, что надо сделать). Из-за таких мутаций люди, как правило, стараются поскорее попасть на прием к генетику.

Если последствия мутации поддаются лечению, многое можно сделать не только для пациента, сидящего перед вами, но и для его родных: польза будет подобна живительной влаге, которая просачивается к корням семейного дерева и распространяется по ветвям далеко в будущее. После того как врач сформулирует все плюсы и минусы возможных действий и узнает, что пациент думает о перспективах, надо обсудить с ним что, как и когда он будет сообщать братьям, сестрам, тетям и дядям, детям и будет ли он общаться с ними на эту тему, потому что с этого момента пациент сам распоряжается информацией о своих генах. Человек всегда сам решает, раскрывать или нет свою личную генетическую информацию.

Иногда мутации обнаруживаются неожиданно. Такие случаи называют *инциденталомы* или (в последнее время) побочными находками. Это мрачная противоположность серендипности — способности обнаружить что-то удачное, чего не искали. Вы начинаете поиск причин врожденной формы рака толстой и прямой кишки, чтобы вовремя обнаружить опухоли и спасти жизнь, и находите... болезнь Гоше. Откуда она тут взялась? Это неожиданное открытие не сопровождается анамнезом, но с ним приходит надежда улучшить будущую жизнь этой семьи. Вы заметили болезнь в зародыше, для нее есть заместительная ферментная терапия, четкий план действий, но у человека, который сидит перед вами, нет никаких проявлений или симптомов этой болезни, по крайней мере пока. Зная о мутации, вы сможете предотвратить болезнь, боль и страдание, прежде чем все это начнется.

Во вторую корзину попадают мутации, которые можно назвать *«хотелось-чтобы-их-последствия-поддавались-лечению»*, но пока с ними ничего нельзя сделать. Эти ужасные мутации предвещают мрачное будущее, но, к сожалению, медицина мало что может предложить. Знание без силы беспомощно. Многие люди вообще не хотят знать, какое несчастье их ждет, пока оно не наступит. Например, мы почти ничего не можем предложить тем пациентам с семейной формой болезни Альцгеймера, которые еще находятся в сознании и способны думать о будущем. В этом случае знание о *предполагаемых* последствиях может усилить тревогу, а в худшем случае — привести к состоянию глубокого отчаяния. Кроме того, наличие мутаций такого типа говорит лишь о повышенном риске заболевания, а не том, что оно обязательно разовьется. Так что осведомленные носители обрекают себя на тревогу, которая может растянуться на десятилетия. В подобных случаях, вероятно, разумно отказаться от того, что дает нам геномная эра, и просто не знать.

В то же время некоторые люди хотят узнать о возможной болезни для того, чтобы спланировать свою жизнь. Мо-

жет быть, лучше поехать в кругосветное путешествие сейчас, не откладывая? А может, забрать детей из школы пораньше, чудесно провести с ними время и поесть мороженого, вместо того чтобы опять работать до вечера, стремясь стать партнером в деле? К счастью, иногда случается, что со временем эти гены перекладывают в предыдущую корзину. Например, синдром Горлина — генетическое заболевание, при котором на коже по всему телу появляется множество опухолей. Мутации, вызывающие эту болезнь, ведут себя как герой стихотворения «Ученик чародея» и заставляют клетки кожи бесконтрольно делиться. Сегодня уже есть препарат, позволяющий заблокировать сигналы, идущие от сломанного гена. Целая армия умных, упорных, низкооплачиваемых, вечно недосыпающих ученых и практикующих врачей постоянно работает, чтобы найти возможность перенести мутацию из второй корзины в первую.

В третьей корзине лежат мутации, последствия которых поддаются лечению, но сейчас это не нужно. Скажем, у вас есть аллель, вызывающий повышенную чувствительность к «Клопидогрелу» — препарату, про который вы никогда не слышали, но, возможно, столкнетесь с ним в ближайшее десятилетие. Дело в том, что он используется при сердечных приступах, а у вас никогда не было сердечного приступа. Но если в будущем у вас возникнут неполадки с сердцем, то, заблаговременно зная об этом аллеле, вы не будете медленно умирать. Такие мутации похожи на содержимое коробки в дальнем углу гаража, которое редко используется, но вы не желаете его выбросить. Одни пациенты хотят быть в курсе подобных мутаций, а другие — нет. Надо ли сообщать им эту информацию — зависит от их личных предпочтений и общего уровня тревожности.

В четвертой корзине лежит белье, которое на самом деле не ваше. Это гены, которые не влияют непосредственно на личное здоровье, но могут быть важны для ваших детей, братьев и сестер, кузин и кузенов. По моему личному опыту, множество людей делают генетические анализы не ради себя, а ради

своих детей. Они любят свои семьи сильнее, чем самих себя. Они обыкновенные герои.

Каждый из нас несет более сотни мутаций в разных генах. Многие из этих генов, по-видимому, не очень важны. В других генах мутации не вызывают серьезных последствий, если у вас одна копия гена хорошая, а другая — «сломанная», потому что болезнь возникает только в случае, если испорчены обе копии. Например, тяжелое заболевание легких и поджелудочной железы — муковисцидоз. У вас может быть мутация в одной копии гена, которая никак не проявится: она встречается примерно у одного из каждых 23 человек европейского происхождения, которые сейчас бегают по улицам Нью-Йорка. Если вы больше не собираетесь заводить детей, то знание об этой мутации никак на вас не повлияет, у вас все и так хорошо. Однако, если ваш сын или племянница планируют создать семью, результаты вашего генетического тестирования могут содержать очень полезную для них информацию, потому что у их партнера тоже может быть сделан тест на мутации, вызывающие муковисцидоз. И если результат положительный, есть разные методы, позволяющие снизить риск рождения ребенка с выраженным муковисцидозом, например используемое сейчас преимплантационное генетическое тестирование, а в ближайшем будущем, вероятно, появится возможность редактировать геном.

В пятой корзине находятся гены, которые позволяют узнать что-то личное, но при этом неинтересны никому, кроме хозяев этого «белья», то есть вас и вашей семьи. Это могут быть даже не мутации, а тонкие изменения, которые могут незначительно повлиять на ваш вес, рост, возраст полового созревания и на само течение вашей повседневной жизни. Может быть, эти гены объяснят, почему в хоре вы никогда не могли взять верхнее до и стояли в заднем ряду или почему вы чуть не завалили школьную математику, зато у вас был абсолютный слух.

Назовем их «генами самопознания». Они не попадут в вашу медицинскую карту, но знакомство с ними позволит

по-другому взглянуть на свое отражение, которое вы видите каждый день в зеркале. Иногда эти гены идут вразрез с семейными преданиями. У многих этнических групп есть свои характерные генетические признаки. Например, по геному часто можно определить, относится ваш пациент к афроамериканцам, европейцам, азиатам, индусам или евреям-ашкенази, даже если вы никогда не видели его в лицо. Один уважаемый ученый, которого я никогда не видел, опубликовал в рамках научной работы последовательность своего генома. Помнится, до того как я увидел его фотографию в интернете, я смотрел на его генетические особенности и пытался представить себе, как он выглядит. Надо сказать, у меня это получилось успешнее, чем я ожидал. Личный геном гораздо интимнее поверхности тела.

Я также помню очень неловкую ситуацию, когда я консультировал семью с ребенком, больным муковисцидозом, и случайно обнаружил, что отец мальчика был... не его биологическим отцом. Это называется ложным отцовством и в действительности встречается у нескольких человек из 100, которые делают анализ всего генома или отдельных генов.

В шестой корзине лежат мутации, которых у вас нет, и вы стремитесь избежать их любой ценой. Они похожи на яркую красную рубашку, которая при стирке может испортить все ваши вещи. Это мутации, приводящие к раковой опухоли. Сегодня мы знаем, что рак на самом деле — болезнь ДНК. Полногеномное секвенирование поможет найти самые глубокие корни рака и, надеюсь, хотя бы иногда выкорчевывать эту болезнь.

На сегодняшний день одна из самых распространенных причин, почему люди делают генетический анализ, как раз и есть поиск мутаций, участвующих в развитии рака. Они ищут мутации, имеющиеся в раковых клетках, но отсутствующие в здоровых — такие, при которых рак лечится существующими на рынке препаратами или лекарствами, проходящими клинические испытания. Список генетических изменений, встреча-

ющихся только в раковых клетках, огромен, в нем тысячи пунктов. Однако с подавляющим большинством таких мутаций мы ничего не можем сделать.

Мутаций, при которых возможно лечение, всего около десятка. Этот показатель варьирует для разных типов рака, к тому же из года в год увеличивается за счет разработки новых лекарственных средств.

Люди, которые секвенируют свой раковый геном, заодно получают полную последовательность генома и для здоровых клеток, как в рекламной акции «два по цене одного». Это делают, чтобы можно было различить, где собственные генетические особенности раковых клеток, а где то, что они унаследовали от здоровых. Таким способом можно случайно наткнуться на гены из всех описанных корзинок.

Естественно, представленный в этой книге обзор того, что можно узнать с помощью полногеномного секвенирования, в чем-то очень упрощен. Не так-то легко уложить в одну книгу рассказ о 20 000 генах. Если напечатать последовательность генома в одну строку шрифтом Times New Roman 12 кеглем, то она протянется через всю континентальную часть США.

Эта книга для тех, кто любит приключения, жаждет новых знаний, хочет погрузиться в глубины человеческого генома и миллионы лет эволюции, чтобы лучше прочувствовать масштаб и характер той информации, которую можно получить при анализе вашего генома. В последующих главах будут рассказаны истории об отважных людях с наследственными заболеваниями — истории, фоном для которых служит современный Нью-Йорк, один из наиболее разнообразных с генетической, этнической и культурной точек зрения, а также самых экономически неоднородных городов США.

Поскольку генетический анализ и секвенирование генома — сложные темы, вокруг них возникает большая путаница. В современной атмосфере стремительного роста генетических знаний и появления совершенно новых техноло-

гий заблуждения и ошибки могут возникать из-за ажиотажа, раздуваемого СМИ, недостаточной квалификации врачей и не вполне научной литературы, попадающей к читателю. Истории, описанные в этой книге, покажут огромные перспективы, подводные камни и ограничения, которые есть у генетического тестирования в эпоху доступного секвенирования генома.

Парижская домохозяйка

Сержант Винсент — бывший пилот вертолета, общительный человек — пришел к нам в амбулаторное отделение Больницы для ветеранов в Сан-Диего. Он ветеран флота и оказался достаточно крепким, чтобы выжить в Дананге во время Вьетнамской войны, но я подумал, что он упадет в обморок и мне придется звать на помощь, когда мы сообщили ему новости о его здоровье.

«Та девка заразила меня сифилисом? Черт возьми, док, это так мерзко!» Затем он повернул голову и взглянул на нас расширенными от ужаса глазами. «И что со мной будет? Что мне теперь делать?»

Объявлять пациентам хорошие новости в тысячу раз проще, чем плохие, — жаль, что хорошие новости бывают в десять раз реже. Я быстро успокоил сержанта Винсента, объяснив, что у нас есть много разных средств для лечения сифилиса и он может расслабиться и рассчитывать, что скоро будет здоров, если, конечно, не заразится снова.

Сифилис — инфекционное заболевание с дурной славой, известное также под названиями «французская болезнь» в Италии, «итальянская болезнь» во Франции, «испанская болезнь» в Нидерландах и т. д. Хотя ни один народ не признавал эту болезнь своей, сифилис был широко распространен и очень опасен.

Во времена эпохи Возрождения сифилисом болел миллион с небольшим европейцев, то есть большая часть населе-

ния. Много веков эта болезнь причиняла невыразимые страдания и унижения мужчинам и женщинам. Однако сегодня ей отведено всего несколько строчек в медицинских учебниках. Обычно сифилис вылечивают одним уколом антибиотика в дельтовидную мышцу плеча.

На протяжении тысячелетий инфекционные заболевания, особенно бактериальные, такие как «французская болезнь», были самой распространенной причиной смерти. На заре XX в. каждый третий американец умирал от инфекции; чаще всего гибли дети. Прошло чуть более века, и в Соединенных Штатах количество смертей от бактериальных заболеваний резко снизилось. У нас есть эффективные, безопасные и часто дешевые методы борьбы с большинством таких болезней. Этот великий прорыв привел к существенному уменьшению количества смертей, сейчас смертность от инфекций меньше 5%. Бактериальные заболевания вроде сифилиса из безнадежной трагедии превратились в легкоизлечимые болезни; важно только, чтобы врач не пропустил их по небрежности.

Заветная цель медицинской генетики, направленной на диагностику и лечение наследственных заболеваний, — найти столь же эффективные методы лечения для примерно 6000–7000 генетических болезней, приобретенных человечеством на протяжении долгого эволюционного пути. Заболевания такого типа имеются в среднем у одного человека из 20.

Болезнь Гоше — пример успеха в генетической медицине. Это одно из тех немногих (по сравнению с инфекционными) наследственных заболеваний, с которыми на данный момент можно что-то сделать¹. Когда-нибудь мы сможем амбулаторно лечить не только болезнь Гоше, но и все другие наследственные заболевания так же, как сейчас легко лечим большинство бактериальных инфекций.

Филипп Шарль Эрнест Гоше был дерматологом, практикующим врачом в период *Fin de siècle** в Париже. В эпоху Бод-

* *Fin de siècle* (фр.) — «конец века», период конца XIX — начала XX в. — *Прим. пер.*

лера, Виктора Гюго и раннего модернизма в искусстве Гоше был профессором сифилографии — дисциплины, изучающей возбудителей сифилиса и саму болезнь, и основателем специализированного медицинского журнала, посвященного венерическим заболеваниям. Однако сегодня Гоше помнят в основном из-за болезни, которую он описал, будучи еще студентом-медиком. Это была тема его дипломной работы.

Заболевание, которое впоследствии назовут его именем, Гоше впервые выявил у 32-летней парижской домохозяйки, которая жаловалась на боли в левом боку. Источником дискомфорта была увеличенная и болезненная селезенка — орган, расположенный в брюшной полости наискосок от аппендикса, в ней клетки иммунной системы собираются для обмена информацией. Есть множество причин, почему селезенка человека увеличивается в размерах: это могут быть инфекции, рак, а также нечто, называемое идиопатической причиной. С медицинского жаргона на современный язык «идиопатический» переводится примерно так: «Я понятия не имею, почему этот человек заболел». Этот термин используется, когда врачи ничего не знают о причинах болезни, но не хотят выглядеть глупыми или некомпетентными перед своими пациентами. Такой подход еще называют «мусорный диагноз». Столкнувшись с ним, доктора, вероятно, понимают, что их коллега пытался сохранить лицо.

С учетом вышесказанного диагноз для этой невезучей молодой парижанки звучал как «рак или неопределенное заболевание». Однако Гоше видел в больнице множество раковых пациентов, присутствовал на вскрытии умерших больных и вместе с патологоанатомами исследовал их клетки под микроскопом. Никаких признаков рака не было ни в увеличенной селезенке этой больной, ни в печени, ни в крови, ни где-нибудь еще. Именно про этот парадокс он и написал свою дипломную работу. Вместо клеток рака Гоше и его профессора увидели неправильной формы звездчатые клетки иммунной системы, называемые *макрофагами*. Эти клетки выглядели так, будто были

набиты миниатюрными шариками из скомканных бумажных салфеток, а их центр был окружен чем-то похожим на ореол. Оказалось, что эти признаки характерны для макрофагов в селезенке у пациентов с болезнью Гоше. Эти иммунные клетки были неспособны переварить то, что проглотили. Первоначальные выводы Гоше подтвердились три года спустя, когда умер шестилетний французский мальчик с такими же клетками в селезенке.

Причины увеличения селезенки несчастной молодой женщины, мальчика и других, у кого впоследствии диагностировали болезнь Гоше, оставались идиопатическими еще долго после того, как все они умерли, — до 1960-х гг. В это время Роско Брейди, усидчивый биохимик из Национальных институтов здравоохранения США в Бетесде, штат Мэриленд, вместе с Дэвидом Шапиро из Института Вейцмана в Израиле и другими коллегами показал, что отсутствие определенного фермента вызывает накопление в макрофагах селезенки структур, выглядящих как мятая бумага. Семь лет спустя они смогли выделить достаточное количество такого фермента из плаценты, чтобы показать, что введение его пациентам может смягчить эту болезнь. Так впервые была изобретена ферментозаместительная терапия для наследственного заболевания еще до того, как был найден соответствующий ген.

В 1981 г. Эдвард Джиннз со своими коллегами также из Национальных институтов здравоохранения клонировали ген болезни Гоше и описали истинные молекулярные основы этого наследственного заболевания. У одного из 100 человек присутствует мутация в этом гене, но так как заболевание рецессивное, он будет носителем, а не больным. Когда ген был идентифицирован, появилась возможность производить фермент в промышленных масштабах для помощи пациентам во всем мире — это одна из историй успеха ранних биотехнологий.

Благодаря этим невоспетым героям лабораторий давно истлевшая селезенка парижской домохозяйки была извлечена из корзины с идиопатическими «мусорными диагнозами»

и перемещена в новую этиологическую корзину, не существовавшую во времена Филиппа Гоше: к наследственным заболеваниям.

Многим врачам, так же как и мне, трудно выговорить название гена, мутация в котором вызывает болезнь Гоше, — ген лизосомальной глюкоцереброзидазы, — поэтому знакомьтесь с более удобным сокращенным именем и официальным названием этого гена: GBA.

GBA — один из тех генов, которые ученые называют генами домашнего хозяйства. Главная «домашняя обязанность» GBA — утилизация определенного типа отработанных жировых клеточных отходов, научное название которых — глюкозилцерамиды. Когда GBA не работает, глюкозилцерамиды (сокращенное название GL-1) накапливаются в макрофагах селезенки, заставляя ее увеличиваться в 10 раз. У некоторых пациентов при определенных мутациях болезнь также может вызывать увеличение печени, нарушения в работе клеток костного мозга, кожи, легких и — в особо серьезных формах — головного мозга, то есть нарушения могут быть во всех местах, где работают GBA и макрофаги патрулируют и поглощают отходы других клеток.

Почти через 100 лет после открытия, сделанного Гоше, родился Наполеон Джексон. Он вырос и получил образование на одном из идилических островов Карибского архипелага. Его предки поселились здесь на семейной ферме так давно, что уже никто не помнил те времена. За долгие годы он и его семья пережили много тропических штормов.

Будучи молодым человеком, Наполеон переехал в окрестности Нью-Йорка в поисках возможности стать актером и музыкантом и в надежде на светлое будущее. Но он точно прибыл туда не ради холодной погоды, к которой так и не смог привыкнуть. В 30 с чем-то лет он переехал с женой и детьми в Нью-Джерси и, чтобы прокормить семью, устроился на работу в качестве технического служащего в одну из больниц Верхнего Ист-Сайда в Манхэттене — районе, который местные жители

называют «аллеей больничных уток» из-за большого количества медицинских учреждений.

Я встретил его в клинике через несколько дней после того, как гигантский ураган «Сэнди», образовавшийся в тропиках, обрушился на окрестности Нью-Йорка. Ужасный шторм ударил по Нью-Йорку и штату Нью-Джерси с такой яростью, какую я никогда раньше не видел. Это был самый мощный ураган на Атлантике, и он навсегда изменил пейзаж нашего города. Десятки тысяч деревьев были вырваны ветром. Целые поселки смыты наводнением или, как это случилось на Статен-Айленде, сожжены пожаром. Погибли сотни жителей.

Ураган обрушился и на мой собственный дом в Уэстчестере, на 11 дней лишив меня электричества, тепла и чуть ли не надежды. В то утро, когда Наполеон пришел в клинику, я чувствовал себя помятым, замерзшим и бессильным в городе, пережившем «Сэнди», — городе без метро, городе, похожем на сцену «Манхэттен опять в руинах» из фильма-катастрофы.

Однако мой новый пациент был в еще худшем состоянии. Наполеон был измотан — за последние несколько дней он спал всего одну ночь. Его форма была очень грязной и мятой, штаны порваны. Он побывал в аду во время урагана, и ему посчастливилось выжить.

Он страдал от загадочной болезни, которая изматывала его. У него болели кости. А при осмотре лечащий врач обнаружил, что его селезенка была огромной и настолько распухшей, что казалось, вот-вот разорвется, залив его внутренности, как лопнувший воздушный шарик с водой. Это несчастье легко могло произойти, если бы Наполеон, допустим, поскользнулся на мокром полу больничного подвала, где провел долгую ночь во время урагана, неприметно, с полной отдачей, спасая людей.

Неподалеку от клиники, в которой Наполеон обратился ко мне, располагается Медицинский центр Лангон при Нью-Йоркском университете, который встретился с катастрофой лицом к лицу, когда ураган «Сэнди» обрушился на побережье.

Больничные подвалы, лифтовые шахты и нижние этажи были затоплены водой Ист-Ривер, поднявшейся на высоту более трех метров. Из строя вышли резервные генераторы, и почти вся больница лишилась электроэнергии, в том числе хирургическое отделение, отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных, где живут и иногда умирают самые слабые больные. Пациентов, в том числе недоношенных детей, подключенных к почти разряженным аппаратам жизнеобеспечения, преодолевая девять пролетов по скользким ступеням, выносили в темноте на улицу, где бушевал шторм. Наполеон был одним из многих героев, которые мужественно боролись в этом районе на протяжении целой ночи. Подвалы манхэттенской больницы, где он работал, также были затоплены. Замерзшие и измученные, он и его коллеги сражались с безжалостным Атлантическим океаном всю ночь. Неоднократно рискуя жизнью, они успешно спасли той ночью многих людей, иначе воды Ист-Ривер смыли бы пациентов Медицинского центра Лангон в океан.

Первые симптомы заболевания появились у Наполеона несколькими годами ранее, когда обычный анализ крови показал низкий уровень тромбоцитов — клеток крови, останавливающих кровотечение. Хотя иногда из-за этого возникали синяки, в том числе точечные синяки *petechii*, которые образовывались на кончиках пальцев во время игры на гитаре, он не обратил на это внимания, и это никак не повлияло на его работу и личную жизнь.

Как и у первой парижской пациентки Гоше, селезенка Наполеона была наполнена раздувшимися макрофагами. Из-за малого количества тромбоцитов и увеличенной селезенки возникло предположение о лейкемии, и лечащий врач направил его на биопсию костного мозга. Врач-патолог не нашел клеток, чьи ядра были бы похожи на ядра раковых клеток, поэтому лейкемию исключили. В костном мозге имелись другие отклонения: клетки крови были более морщинистые, чем обычно, и они были наполнены микроскопическими пузырьками,

называемыми *вакуолями*. Однако, хотя эти результаты были явно ненормальными, для постановки диагноза они были столь же мутными, как Ист-Ривер после урагана. К счастью, поскольку раковых клеток найдено не было, Наполеона не мучили неспецифической цитотоксической химиотерапией. На самом же деле из-за особенностей работы GBA его костный мозг был наполнен макрофагами, поэтому появились анемия и быстрая утомляемость.

При дальнейших обследованиях внимательный гематолог, выясняя причину снижения количества тромбоцитов, заметил, что родители Наполеона были дальними родственниками, потому что родились и выросли на одном и том же острове в Карибском море. Острова называют божьим даром для генетиков, потому что на них больше вероятность обнаружить рецессивное генетическое заболевание, которое создает проблемы, если человек получает две копии этого гена — по одной от каждого родителя. На островах из-за их изоляции и поскольку иногда жители стремятся вступать в брак только с членом своей группы, например в религиозной общине, вероятность, что носители одного и того же вредоносного гена (все мы несем от 2 до 5 таких генов) вступят в брак, выше, чем в изолированных сообществах, таких как большой город.

Этот дотошный гематолог предположил, что у Наполеона может быть синдром Германски — Пудлака — редкое рецессивное наследственное заболевание, при котором в костном мозге накапливается другой вид клеточного мусора, больше похожий на кусочки вощеной бумаги. Кроме того, один из предков Наполеона был альбиносом с очень светлой кожей, светлыми волосами и светлыми глазами, а синдром Германски — Пудлака может проявляться таким образом.

Тем не менее Наполеону не сделали генетический анализ на синдром Германски — Пудлака, потому что эти анализы не оплачивались его медицинской страховкой. Почему? Синдром Германски — Пудлака не считается страховым случаем, поскольку для него нет лечения. Компания заявила, что, хотя

результаты анализа помогут Наполеону узнать о своем будущем и будущем его семьи, они практически никак не повлияют на медицинский уход за ним².

Мы попытались опротестовать это решение. Я лично встретился с врачом, работавшим в страховой компании, обслуживающей Наполеона, чтобы обсудить этот случай. Я рассказал ему историю и наши выводы, но страховщик нам отказал, найдя вежливый способ назвать меня ученым-выскачкой, который заказывает слишком много тестов для своих пациентов, — «доктор Дон Кихот», один из тех, которые гоняются за диагностическими «ветряными мельницами» и разоряют нашу систему здравоохранения (однако при этом не упомянул стоимость страховых взносов). Мы безуспешно пытались найти исследовательскую лабораторию, которая заинтересовалась бы изучением тромбоцитов Наполеона с помощью электронной микроскопии: так тоже можно было бы поставить диагноз, не платя за обследование. Клинические исследования с бесплатным генетическим анализом встречаются очень редко, и, думаю, вам бы не хотелось, чтобы врачи считали вас настолько интересным случаем.

Не только селезенка, но и печень Наполеона была увеличена. Его мать и брат страдали от болезни Паркинсона, и это повышало вероятность того, что у Наполеона болезнь Гоше. (Считается, что болезнь Гоше может вызывать паркинсонизм, потому что «скомканная бумага» откладывается в микроглии — макрофагах нервной системы.) Чтобы попытаться разобраться в симптомах Наполеона, его направили к гастроэнтерологу, и он сосредоточил внимание на печени, которая настолько увеличилась, что заняла почти весь живот и почти касалась селезенки. Печень не разорвется так же легко, как нежная селезенка. Это позволяло безопасно провести любые инвазивные процедуры, которые помогли бы подтвердить или опровергнуть наличие возможных заболеваний. Мы подозревали еще одну наследственную болезнь — гемохроматоз, когда железо в опасных количествах накапливается в печени и других органах.

Гастроэнтеролог провел биопсию печени. Это было что-то вроде диагностического подбрасывания монеты. Если бы выпал «орел», мы нашли бы накопление восковидного мусора в печени, как при болезни Германски — Пудлака. Если «решка» — мы бы нашли белые пенистые макрофаги, указывающие на болезнь Гоше. Если бы монета легла на ребро, нужно было бы начинать все с нуля.

Под микроскопом клетки печени Наполеона выглядели сильно поврежденными. Некоторые из них были замещены липкими белково-углеводными волокнами, которые играют в нашем организме роль изолянта. Врачи называют это научным термином *фиброз*. Патолог не смог сказать, было ли это последствием воздействия какого-то токсина (например, химических веществ на работе) или же причина была генетическая. Таким образом, результаты оказались весьма неопределенными.

Но был еще один важный аспект, на который обратил внимание патолог: в печени присутствовали пенистые макрофаги, характерные для болезни Гоше, и это навело нас на точный диагноз.

Поскольку для этого диагноза существовало лечение, страховая компания согласилась оплатить «доктору Дон Кихоту» генетическое исследование Наполеона для подтверждения болезни Гоше. Мы взяли кровь и отправили в лабораторию проверить ген GVA. Там призвали на помощь генетического «ученика чародея» — так мы называем *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР), чтобы сделать миллион копий GVA гена Наполеона. ПЦР была разработана в 1983 г. Кэри Муллисом и Майклом Смитом с коллегами. При высокой температуре двойная спираль ДНК разрушается. Затем при понижении температуры одностранные праймеры (маленькие синтезированные фрагменты ДНК, взаимодополняющие определенные области генома) ищут и находят участок с подходящей для них последовательностью нуклеотидов. Очищенный фермент, называемый ДНК-полимераза, добавляет новые элементы (А, Ц, Т и Г) к кон-

цам праймеров, и генетическая последовательность образца реплицируется. Этот цикл повторяется много раз, и только что синтезированные фрагменты сами становятся матрицами для синтеза, поэтому процесс усиливается в геометрической прогрессии, как при расщеплении атомов.

На следующем этапе ДНК секвенируют — это повторение процесса синтеза, но теперь есть А, Ц, Т и Г, окрашенные специальной флуоресцирующей меткой, которая реагирует на свет аргона, показывая, где какой нуклеотид. В конце концов секвенатор ДНК, анализируя огромное множество нуклеотидных последовательностей, определяет, где находится каждый фрагмент этой мозаики, и мы получаем ответ.

В случае с Наполеоном мы нашли мутацию, которую искали. У него было две копии мутировавшего гена, который его родители получили, вероятно, от общего дальнего предка, поскольку их семьи жили на одном и том же острове в Карибском море. Произошла замена только одной из 536 аминокислот в белке GBA, но этого оказалось достаточно, чтобы Наполеон тяжело заболел.

Эта мутация в GBA уже неоднократно обнаруживалась прежде. Известно, что впервые она появилась около 50 поколений назад, в период Раннего Средневековья, у человека, который был евреем по национальности. Происхождение этой мутации легко проследить до того времени, анализируя аллели этого гена у разных этнических групп сегодня. Каждый раз, когда сперматозоид и яйцеклетка сливаются, родительские геномы объединяются и перемешиваются. Изучив нынешние аллели и насколько эти аллели различаются у разных этнических групп, мы можем определить историю той или иной мутации. В настоящее время эта мутация, вызывающая болезнь Гоше, распространилась по всему миру и чаще всего (но не всегда) встречается у евреев.

Если мутация возникает у человека, принадлежащего к определенной этнической группе, в которой принято вступать в брак внутри этой группы — как, например, у евреев, —

мутация будет распространяться внутри группы. Это иногда называют *эффектом основателя*.

Мутации в других генах, например в гене BRCA1, связанном с риском рака молочной железы, про который мы поговорим позднее, часто встречаются как у евреев, так и у некоторых людей испанского происхождения, которые, предположительно, могут быть потомками одного *конверсо*. Конверсо — это еврей, которые были вынуждены перейти в католицизм во время Испанской инквизиции в XVI в., спасаясь от *аутодафе*. Таким образом, можно предположить, что у Наполеона был дальний предок с такой мутацией, который бежал на Карибские острова в Новом Свете и передал мутацию своим детям. Она передавалась из поколения в поколение, пока двое его потомков не нашли друг друга и не стали счастливыми родителями Наполеона.

Однако есть вероятность, что такая же мутация возникла в семье Наполеона случайно, не связанная ни с каким конверсо. Независимо от произошедшего много веков назад по случайному совпадению поменялась та же аминокислота, и активности белка хватило, чтобы носители гена выжили.

Мутация, которая была обнаружена у Наполеона, частично препятствует GBA производить «уборку» организма. Ни у людей, ни у животных не было найдено такой мутации GBA, которая бы полностью выключала работу этого белка, но позволяла носителю выжить. Следовательно, полная утрата работоспособности GBA несовместима с жизнью.

Теперь, когда диагноз прояснился, Наполеон начал лечиться. Принцип лечения болезни Гоше понятен каждому, кому доводилось наводить чистоту в доме. Если в гене GBA есть мутация и синтезируемый белок неспособен в полной мере заниматься уборкой, вы получаете помощника — молекулярную горничную. Вы приглашаете работников с навыками белка GBA, которые помогут избавиться от скомканной бумаги, скопившейся в клетках.

Изготовление белка GBA для пациентов с болезнью Гоше — биотехнический эквивалент высокого кулинарного искус-

ства с бюджетом более \$400 000 в год. Его приготовление похоже на приготовление клеточного рагу в огромных емкостях. Хотя обычно его делают из животных клеток, есть вегетарианская версия белка GBA, полученного из моркови. Когда «рагу Гоше» готово, его отжимают и процеживают так, чтобы остался только GBA. Если использовать только немодифицированный GBA, то около 95% белка не попадет в макрофаги, которые в нем нуждаются. В процессе подготовки GBA покрывают специальными сахарами, к которым у макрофагов есть особые рецепторы, чтобы макрофаги их съели; кроме того, добавляют и некоторые другие ингредиенты, включая антиоксиданты, консерванты и стабилизаторы, которые, кстати, содержатся еще и в чипсах. Потом вы вводите эту смесь в кровь, и ее поедают макрофаги в селезенке, костном мозге и в других органах, где она нужна. GBA — белок очень трудолюбивый, поэтому достаточно восстановить всего 10% GBA, чтобы обеспечить работу клетки.

Наполеону начали колоть заменитель GBA каждые две недели — в этом случае заменитель был сделан с помощью клонированного гена в клетках животных, а не моркови. Поскольку имелся однозначный результат генетической диагностики, а медицинская литература отлично подтверждала преимущества метода, страховая компания не стала возражать против дорогостоящей ферментозаместительной терапии. Молекулярная горничная начала уборку мусора, который накапливался в организме с самого рождения. За несколько месяцев миллионы крошечных вспененных вакуолей, загромождавших его костный мозг, печень и селезенку, были переварены макрофагами.

Сейчас Наполеон чувствует себя лучше. Его боль утихла, да и анализ крови улучшился. Он перестал страдать от загадочного хронического заболевания, которое может лишить его жизни или средств к существованию или (что еще хуже) заставить замирать от страха за свое будущее, в котором могли бы возникнуть множественные миеломы, болезнь Паркинсона и пр.

Теперь Наполеон мало чем отличается от тысяч других людей, которых он встречает каждый день по дороге в больницу. Сейчас у него гораздо больше сил для игр со своими детьми. Будем надеяться, что генетический риск внезапной смерти от внутреннего кровотечения для него в прошлом. Лечение болезни Гоше очень недешево. В целом ежегодно на один препарат для лечения только этого наследственного заболевания тратится сумма всего в три раза меньшая, чем весь бюджет проекта «Геном человека». Сейчас в мире около 10 000 пациентов с болезнью Гоше. Около 5000 получают ферментозаместительную терапию, большинство из них платят за лечение меньше \$400 000. Примерно 10% — в большинстве своем это люди, живущие за пределами США, — платят очень мало или вообще ничего.

Почему это лечение так дорого? Отчасти годовые затраты, превышающие стоимость автомобиля Maserati, это результат принятого правительством США в 1983 г. «Закона об орфанных препаратах»³. Этот закон периода администрации Рейгана должен был стимулировать фармацевтические компании к созданию лекарств от редких заболеваний, таких как болезнь Гоше, подвесив у них перед носом «финансовую морковку», в частности разрешив назначать любую цену на одобренный препарат в течение первых семи лет (кроме того, несколько лет добавляются неизбежные юридические проволочки). Закон запрещает выпуск конкурирующего препарата для той же болезни, если только не доказано превосходство этого препарата над уже утвержденным.

Тогда думали, что без этих стимулов фармацевтические компании не будут тратить деньги на исследования лекарств от редких заболеваний. Как правило, запуск на рынок нового препарата в бюрократизированном, регулируемом и любящем судебные разбирательства западном обществе — это длительное, сложное и рискованное бизнес-начинание. И его стоимость в XXI в. превышает \$1 млрд.

Сейчас есть по крайней мере четыре компании, производящие лекарство от болезни Гоше, однако, как ни странно, цена