



Не первое десятилетие идут разговоры о том, что новые ДНК-технологии изменяют наше представление о медицине. Масштабные исследования в популяции дадут статистику, которая выявит связь между заболеваниями и определенными вариантами генов. Уже достаточно давно развиваются и дешевеют технологии *секвенирования* - определения последовательности ДНК.

Информация о *геноме* конкретного пациента поможет определить риски и подобрать индивидуальную программу лечения. Техническая возможность осуществить все эти грандиозные планы должна появиться в самое ближайшее время, хотя, возможно, и не в России.

За рубежом подобные услуги уже начали оказывать частные компании. Одна из самых известных - калифорнийская «23 and Me» (23 - число хромосом в гаплоидном *геноме человека*).

Ее разработка, позволяющая определить **генетическую**

предрасположенность ко многим заболеваниям всего за 399 долларов, заняла первое место в списке лучших изобретений 2008 года, составленном журналом «Time». В то же время «23 and Me» вместе с другими подобными фирмами осуждают за то, что они агрессивно проталкивают на рынок свои услуги, хотя их выводы и рекомендации

пациентам по результатам тестирования не всегда компетентны.

Двадцать четвертого ноября 2010 года на конференции «Молекулярная диагностика» в Москве доклад о перспективах **генетической паспортизации** в России и в мире сделал член-корреспондент РАМН В.С. Баранов. Еще в 1987 году он организовал и возглавил Лабораторию пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней Института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН в г. Санкт-Петербург. В этой лаборатории ведутся исследования по диагностике, профилактике и лечению многих наследственных заболеваний, в том числе гемофилии, миодистрофии Дюшенна, муковисцидоза. Именно здесь появились первые прообразы российских

ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАСПОРТОВ

, и в этом большая личная заслуга Владислава Баранова, который рассказал и объяснил, что такое

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

и какие задачи, стоящие перед медиками, он поможет решить.

МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО

Френсис Коллинз - директор Института генетики человека в США, руководитель программы «**Геном человека**», а летом прошлого года его избрали директором Национального института здравоохранения США. Вот как он рассказывал журналу «Time» о **медицине будущего**: «У нас будет индивидуализированная превентивная медицинская помощь с персональными оценками риска, полученными на основе анализа ДНК. К этому времени каждый человек будет иметь информацию о полной нуклеотидной последовательности своего

генома

. Стоимость секвенирования

индивидуального генома будет менее 100 долларов. Эта информация будет неотъемлемой частью нашей медицинской карты. Почти все медицинские назначения будут учитывать наши

генетические особенности

». Это было сказано в 2003 году. В 2009 году, уже будучи директором Национального института здоровья, Коллинз продолжает выделять средства на персонифицированную медицину и высказывает уверенность, что информация по

геномам

окажется полезной для врачей. Для такой уверенности есть серьезные основания.

Проблемами предиктивной, то есть предсказательной, медицины сотрудники Института Отта занимались с 1993 года, а в 2000-м была выпущена первая книга на эту тему - «**Ген**

ом человека

и гены "предрасположенности"». В этой книге были представлены результаты, из которых можно было понять, что такое предиктивная медицина. «Мы считаем, что ее основные особенности - индивидуальный характер и профилактическая направленность. Главная задача предиктивной медицины, как следует из самого названия, - выявление высокой наследственной предрасположенности к болезни до появления симптомов, чтобы по возможности предупредить развитие недуга. Ее методическая основа - тестирование генов-маркеров, которых сегодня известно достаточно много и все время появляются новые», - рассказал Владислав Баранов.

Геном каждого человека

Годом рождения **ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА** можно считать 1997 - именно тогда этот термин впервые прозвучал в докладе на школе по генетике в Петергофе. С самого начала **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ** представлялся как индивидуальная база ДНК-данных, которая отражала бы уникальные

ге

нетические особенности человека

, его предрасположенность к тем или иным наследственным и мультифакторным заболеваниям. Мультифакторными называют заболевания, которые определяются не одним, а многими

генами

, в отличие, например, от гемофилии, а также средовыми факторами. Понятно, что изучать, и диагностировать такие заболевания не в пример труднее, чем моногенные, то есть определяемые одним

геном

. Но делать это необходимо, так как большинство опасных болезней относятся именно к мультифакторным.

Каждого человека желательно было бы исследовать на носительство скрытых мутаций, но особенно важно это для супругов, которые планируют заводить детей. Еще одна важная задача - тестирование болезней с поздней манифестацией (проявлением), включая онкологические заболевания. Предотвращать их медицина пока не умеет, но можно рекомендовать пациенту регулярные осмотры, и это позволит удалить новообразование на ранней стадии. Наконец, третье - тестирование человека на его предрасположенность к заболеваниям. По мнению Владислава Баранова, не нужно делать так, как делают частные фирмы на Западе, о которых пойдет речь дальше, - любые анализы по желанию клиента. Образец должен попадать к молекулярному биологу только после того, как пациент побеседует со специалистом по **медицинской генетике**, и

будет собран анамнез. Каждый из нас, подумав об ушедших родственниках, вспомнит: дядя страдал от повышенного давления, у бабушки было два инфаркта, у родственников по женской линии были проблемы с почками. Эти данные помогут определиться с первоочередными задачами тестирования. У врачей есть термин - locus minoris resistentiae, место наименьшего сопротивления. Обычно он употребляется применительно к сопротивлению инфекции, но это верно и в общем смысле: при стрессе, избыточной нагрузке в организме ломается самое слабое звено, и

генетическое тестирование

поможет заранее определить его. Однако - и это очень важно - пациенту необходимо знать, что речь идет не о приговоре, а только о повышенной вероятности. Излишне категоричное консультирование не даст ничего, кроме дискредитации молодой науки.

Особый случай - если Вы имеете дело с семьей высокого риска. Например, в семье есть несколько детей, и один из них уже болен астмой, или болезнью Крона, или диабетом. Вопрос ставится так: какова вероятность, что следующий ребенок будет болен? В этом случае тестирование родителей и старшего ребенка может оказаться очень информативным. Вообще же, от врачей в этих вопросах требуются не только большая тактичность и внимание. Пациенты после **генетического тестирования** не должны быть предоставлены сами себе, нужен мониторинг. Раньше в нашей стране была всеобщая диспансеризация, на которую направляли по месту работы, и это в значительной мере способствовало профилактике болезней. Без наблюдения за динамикой, за изменениями в состоянии здоровья

генетические

тесты будут бесполезными.

Как нам представляется, сегодня любой раздел медицины может и должен включать в себя **генетический** компонент. Настало время говорить о нутригеномике, которая позволит выработать рекомендации по питанию, наиболее подходящие к индивидуальным особенностям метаболизма пациента,

токсикогеномике

и

фармакогеномике

, которые предскажут, насколько опасно для него то или иное отравление и какие лекарства в какой дозировке ему следует назначать, а также о спортивной и репродуктивной

геномике

,

психогеномике

,

кардиогеномике

,

онкогеномике

Один из проектов Института акушерства и гинекологии – подготовка **генетической карты**

репродуктивного здоровья. В ней использованы не только результаты Института, но и те, что были почерпнуты из литературы. «В Институте акушерства и гинекологии было вполне логично взяться за составление

генетических карт

для новорожденных - мы не называли их

ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПАСПОРТАМИ

, чтобы не пугать молодых матерей. А «

генетическая карта

спортмена» появилась потому, что наших молодых сотрудников, увлекавшихся спортом, живо интересовала проблема: как определить, какие видом спорта лучше заняться тому или иному человеку, где он добьется наилучших результатов?» - прокомментировал выполненные проекты Владислав Баранов.

- Крайне важно, чтобы контакт врача и пациента не обрывался после заполнения этих красивых таблиц. Мы постоянно сопоставляем результаты **генетического тестирования**

наблюдениями клиницистов, и такое тесное сотрудничество позволяет нам корректировать интерпретации.

С тех пор как мы начали обдумывать эти вопросы, прошло достаточно много времени. Слова «**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ**» стали модным брендом, и за изготовление подобных паспортов взялись многие, и в России, и в странах СНГ. Самое время задуматься о том, как это делается в других странах, какие достижения нам по возможности следует перенимать и каких проблем мы могли бы избежать, - продолжил Владислав Баранов.

Анализ генома по пути домой

По мнению специалистов основных проблем, связанных с **генетическим тестированием**, три:

- достоверность результатов **генетического тестирования** (как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты могут обойтись дорого)
- выявление всех *генов* мультифакторного заболевания и, наконец,
- адекватная интерпретация результатов

Важным инструментом молекулярной медицины стал метод полногеномного скрининга, или GWAS (Genome Wide Association Studies). Он основан на использовании микрочипов высокой плотности, которые позволяют идентифицировать одновременно до 6 000 000 однонуклеотидных повторов (SNP, или «снипов»). Такие чипы изготавливают фирмы «Affimetrix» и «Illumina». Говоря коротко, анализ с помощью чипов показывает, какие ключевые однобуквенные замены присутствуют в *геноме* конкретного пациента, а благодаря этому - какие именно генные варианты (аллели), интересующие медиков, присутствуют в этом *геноме.*

Тот же метод позволяет отслеживать вариации числа копий *генов*

. Пока еще метод дешевле полного **секвенирования генома**

и в то же время дает достаточно информации. При помощи GWAS к 2010 году были просканированы более 300 мультифакторных заболеваний, идентифицированы десятки новых генов-маркеров.

Сейчас успешно внедряют в клинику фармакогенетические тесты для оптимизации

дозировки варфарина, тиопурина, цитостатиков и других препаратов. Например, варфарин - эффективный противосвертывающий препарат. Однако есть люди, в организме которых из-за особенностей метаболизма накапливаются слишком большие концентрации варфарина, и это ведет к множественным кровоизлияниям. Подобных неприятностей можно избежать, если перед назначением проводить **генетическое тестирование**

Кроме того, созданы микрочипы на

гены

, ассоциированные с гипертрофической кардиомиопатией, известны гены-кандидаты инсульта и их полиморфизмы. Исследователи ищут

генетические

подходы и ко многим другим заболеваниям, таким, как болезнь Крона, ожирение, бронхиальная астма, остеопороз, онкологические заболевания.

В числе крупнейших событий *геномики человека* с 2001 года (когда был получен «черновой» вариант генома) можно назвать появление чипов BeadLabs от «Illumina», результаты международного проекта HarMap, задачей которого было исследование групп однонуклеотидного полиморфизма, то есть тех самых «снимков» (2005), и первые работы по полногеномному скринингу (2006-2007).

Геном человека

теперь насыщен «реперными точками», по которым можно сравнивать больных людей со здоровыми и, таким образом, определять, какие

гены

участвуют в заболевании. Метод GWAS решил, по крайней мере, две проблемы: обеспечил идентификацию практически всех

генов

и достоверность результатов. Поскольку скрининг проводился на тысячах больных и здоровых людей, как правило, достоверность очень высока.

Соединенные Штаты в этой области значительно опередили Россию. Получены данные по генам-кандидатам для нескольких сотен заболеваний, и их число постоянно растет. По состоянию на 2010 год в США проводилось тестирование наследственной предрасположенности для 213 заболеваний. В их число входят рак толстого кишечника, легких, молочной железы, простаты, диабет второго типа, глаукома, инфаркт, рассеянный склероз, ожирение, дегенерация сетчатки, тромбофилия и др.

Как уже говорилось, на Западе существует множество фирм, оказывающих услуги по выявлению распространенных мультифакторных заболеваний. Это, прежде всего «23 and Me», «deCODEme», «Navigenetics», «GeneEssence» «Pathway Genomics». Последняя из них не случайно выбрала такое название. Она организовала обслуживание таким

образом, что сдать анализ желающие могут действительно «по пути»: приобрести в почтовом киоске специальный конверт, заполнить анкету, оплатить счет, взять у себя образец (например, мазок с внутренней стороны щеки), поместить материал в конверт, отправить и ждать результата.

Однако эти простота и легкость не всегда хороши. Во-первых, пациент за свои деньги получает информацию, которую он не в состоянии адекватно воспринять из-за нехватки знаний. Скажем, очень ли страшно, что риск такого-то типа рака у него на столько-то процентов выше среднего в популяции, или нужно в первую очередь обратить внимание на предрасположенность к чему-то менее зловещему, например ожирению? Во-вторых, различные фирмы, к возмущению пациентов, могут давать разные выводы и рекомендации, исследовав один и тот же *геном*. Причин этому несколько: различия в оценках средних величин риска неблагоприятных аллелей, различный выбор маркеров для тестирования и математических методов для расчета. В США уже думают над тем, что все эти методы следует стандартизовать и следить за соблюдением стандартов. Организуются специальные центры по оценке качества **генетического тестирования**

Генетическое тестирование - за и против

В мае прошлого года в журнале «Lancet» вышла статья, в которой было описано исследование, которое дает ясное представление о том, как должна работать предиктивная медицина. В качестве добровольца выступил один из соавторов статьи, 40-летний профессор Стивен Квейк из медицинской школы Стэнфордского университета. Его *геном* полностью секвенировали (на это ушло 50 тысяч долларов), провели скрининг на 55 мультифакторных заболеваний, а также фармакогенетические исследования. Индивидуальные риски для Стивена рассчитали, умножая популяционные риски по каждой болезни - с учетом возраста, пола, расы, данных анамнеза - на коэффициент соотношения шансов для гена-кандидата, ассоциированного с этой болезнью. Выяснилось, что у Стивена - при его конкретном генотипе - почти на 40% повышен риск ожирения, увеличены также риски инфаркта миокарда, диабета второго типа, депрессии, а вот вероятность болезни Альцгеймера даже снижена по сравнению со «средней по палате».

Сам Стивен впоследствии признавался, что эти результаты стали для него серьезным стрессом. С одной стороны, кто предупрежден, тот вооружен. С другой стороны - многие на его месте предпочли бы остаться в неведении. Британский биохимик Пол

Нерс, лауреат Нобелевской премии 2001 года, говорил об опасности «генетического апартеида», о неконтролируемом страхе перед **генетическим** детерминизмом. **Генетическое тестирование**

может вызывать душевные травмы - в особенности там, где люди плохо знакомы с основными постулатами генетики. В последующих дискуссиях обсуждали и переживания пациента, у которого выявили «плохой» ген, и возможные проблемы с работой и страховкой. Кроме того, одно дело - «гены диабета», другое - «гены склонности к наркомании» или «асоциальности». Человек, которому объявят, что у него нашли такие гены, окажется в положении героев «Повести о Ходже Насреддине», которым приказали не думать о голой обезьяне. Даже если ему все объяснят про вероятности - убеждение, что он «генетически обречен» на алкоголизм, может иметь самые фатальные последствия.

На самом деле едва ли существуют гены, которые безальтернативно делают своего носителя алкоголиком. Вообще говоря, один из постулатов **генетики** состоит в том, что за исключением мутаций, которые грубо нарушают функцию продукта гена и ведут к моногенным болезням, - не существует «плохих» вариантов генов. Елена Баранова, член Американского общества

генетики

человека, президент Европейского института индивидуальной профилактики, говорит, что

гены человека

нельзя делить на «плохие» и «хорошие». На всякий плюс есть свой минус, и наоборот.

Вот простой пример: приблизительно половина человечества мутантна по одному из генов системы детоксикации, еще 20% мутантны по другому гену детоксикации, таким образом, у 7-10% людей неактивны оба этих гена. Этим людям лучше не работать на лакокрасочных производствах и вообще поменьше иметь дела с химически активными веществами. Но зато медикаментозное лечение у них проходит значительно лучше: лекарства в их организме уничтожаются медленнее и эффективность лечения, как правило, выше, чем у людей с нормальной системой детоксикации. «Мы совместно с сотрудниками Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта разработали чип для тестирования по системе детоксикации - он применяется для того, чтобы предсказать особенности метаболизма лекарственных препаратов в организме пациента», - поделился информацией о совместных разработках Владислав Баранов.

Если отбор миллионы лет сохраняет некий вариант гена, который мы можем назвать «плохим», то резонно предположить, что в какой-то ситуации этот ген полезен. Отсюда возникает эффект так называемого гетерозиса - преимущества гетерозиготных носителей мутации по сравнению с гомозиготами (то есть таких, у которых один из двух

генов «плохой», другой «нормальный»). Именно так обстоит дело с серповидноклеточной анемией - гетерозиготы по этому гену устойчивы к малярии. Другой хорошо известный пример - муковисцидоз, тяжелейшее заболевание, и самая частая из всех наследственных болезней в Европе (у нас он встречается несколько реже). Так вот, гетерозиготы по этому гену реже заболевают холерой: у них изменен водно-солевой обмен. Страшные эпидемии холеры в Европе фактически вели отбор на муковисцидоз.

- В свое время мы исследовали мутацию в гене рецептора лимфоцитов CCR5. Оказалось, что эта мутация определяет чувствительность человека к ВИЧ-инфекции. Мы нашли, что 25% русских гетерозиготны по этой мутации, причем, например, ни у одного грузина мы ее не обнаружили. Дальше с этой мутацией была целая история, ее возникновение и распространение изучали многие научные группы в разных странах. Казалось бы, наконец-то мы видим бесспорно полезную мутацию. Но потом выяснилось, что гепатиты В и С у ее носителей протекают значительно более жестко и вероятность цирроза печени у них куда выше. Трудно найти более убедительный аргумент против концепции «плохих и хороших генов», - рассуждает Владислав Баранов.

Геном или ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ?

К сожалению, в России предиктивная медицина появится не сегодня и не завтра. Начнем с того, что термин «**генетическая паспортизация**» можно понимать по-разному. Для российских руководящих органов он означает установление своего рода индивидуального

ого

**генетическ
номера.**

Именно об этом идет речь в постановлении правительства, которое вышло в феврале этого года. Чтобы получить такой номер, берут шесть-семь генов с высокой полиморфностью, то есть разнообразием аллелей. Это разнообразие можно будет записать в виде ряда двузначных чисел, каждое из которых - «номер» аллеля, найденного у данного человека в определенном локусе. Получится двенадцатизначное или четырнадцатизначное число. В отличие, например, от ИНН, оно не случайно сгенерировано и соответствует

геному человека

, отражает его характерные и неизменные признаки. И это действительно важно, например, для опознания тел погибших в катастрофе или в «горячих точках», для идентификации преступников. Но даже это пока делается бесплатно только преступникам, совершившим тяжкие и особо тяжкие преступления, а всем остальным гражданам - по их желанию и за их собственные деньги.

Однако такой номер был бы лишь малой частью медицинского **ГЕНЕТИЧЕСКОГО**

ПАСПОРТА

. А проблемы

медицинской генетики

интересуют тех, кто принимает решения, по-видимому, гораздо меньше. У нас нет унифицированных банков ДНК с точными диагнозами по социально значимым заболеваниям, да и вообще ДНК-банков очень мало. А чтобы вести такие расчеты, которые делались для Стивена Квейка, необходимы данные по тысячам пациентов. У нас практически нет центров для проведения полногеномного скрининга (те результаты, которые есть, получены в основном другими методами). Российские врачи очень слабо подготовлены в области

медицинской генетики

и предиктивной медицины. Нет и компьютерных программ для оценки риска и результатов

генетического тестирования

. Наконец, отсутствует проспективное

генетическое тестирование

наследственной предрасположенности.

Отсюда следует, что нам нужно работать над созданием репрезентативных банков образцов ДНК больных, по каждому частному мультифакторному заболеванию. Если, например, пульмонологи или кардиологи начнут такую работу - пускай эти образцы станут побочным продуктом, но эти усилия окупятся сторицей. Когда же такие коллекции будут созданы, необходимо протестировать на них главные гены-кандидаты, выявленные ранее. Необходимо также сопоставить панели генов мультифакторных заболеваний, которыми пользуются у нас, с теми, что получены методом GWAS в Западной Европе и США. Наконец, нужны российские центры по внедрению в практику этого метода.

Много раз задавался вопрос: зачем нужен **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ**, если скоро будет доступен полногеномный сиквенс? Действительно, стоимость *секвенирования*

генома человека стремительно снижается. Речь давно уже не идет о миллионах долларов: в 2010 году один

геном

можно было прочитать за 1500 долларов, а к 2015 году цена вопроса, согласно прогнозам, составит 100 долларов. Но многие специалисты с медицинским образованием могут сказать уверенно: нуклеотидная последовательность генома больного - это далеко не все, что необходимо. Уже сейчас студентов (будущих врачей) пугают тем, что к ним пойдут больные, которые вместо истории болезни будут предъявлять диски или флэшки со своими геномами. Понятно, что эта информация не вызовет у терапевта, хирурга, офтальмолога ничего, кроме ужаса. Конечно, не вредно знать весь

геном

, никогда не знаешь, что пригодится при лечении, однако для практических целей

важнее знать слабые и сильные стороны

генома

: скрытые мутации, комбинации генов, полиморфизмы, которые могут выразиться в том или ином заболевании. Причем программное обеспечение должно предъявлять результат в самом элементарном виде: один щелчок мышью -

генетические

особенности пациента, другой щелчок - риски в процентном отношении, рекомендуемые меры профилактики и лечения. Известный американский молекулярный генетик Джордж Черч, автор метода полони-секвенирования (и один из соавторов исследования

генома

Стивена Квейка), назвал свою знаменитую статью «Каждому по геному». Логично будет к

геному

добавить его интерпретацию, то есть

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

.

Итак, уже сегодня можно утверждать, что союз медицины и *геномики* дал начало персонифицированной предиктивной медицине. Ее отличает в первую очередь индивидуальная и профилактическая направленность. Любые биохимические, функциональные, серологические и другие анализы информируют только о текущем состоянии организма в данный момент.

Генетические

же

тесты

позволяют проникнуть в долгосрочную наследственную программу каждого организма, его развития в норме и в патологии. Основой предиктивной

медицины будущего

станет

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

- банк индивидуальных ДНК-данных. А залогом прогресса предиктивной медицины должен стать тесный творческий союз между

генетиками

и клиницистами.