

Будущее медицины в постгеномную эру

В 2003 году, ровно через 50 лет после открытия двойной спирали ДНК Ф. Криком и Дж. Уотсоном, было объявлено о завершении мирового проекта «Геном человека». Благодаря совместным усилиям более 2 тыс. ученых из шести стран (США, Канада, Великобритания, Япония, Китай, Германия) удалось полностью прочитать «инструкцию», по которой создан человек, как и все живое на Земле. Значение этого события для человечества трудно переоценить. Возможность полного картирования генома любого индивида открыла постгеномную эру в медицине. Все достижения генетики и ее относительно молодых направлений – эпигенетики, фармакогенетики, нутрициогенетики – теперь можно использовать для построения принципиально новой модели здравоохранения, основанной на планировании здоровья и своевременной индивидуальной профилактике заболеваний. Такая медицина коренным образом отличается от существующей, которая является реагирующей, эпизодической и в большей части эмпирической и направлена не на поддержание здоровья, а на лечение уже развившихся заболеваний и их осложнений, которые на момент постановки диагноза могут носить необратимый характер. Действительно ли полная расшифровка генома человека уже сегодня открыла перед нами новые возможности для того, чтобы следить за своим здоровьем и управлять болезнями, или же мы стоим лишь в начале пути? Об этом мы беседуем с заведующим кафедрой внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктором медицинских наук, профессором Вячеславом Григорьевичем Передерием.



В.Г. Передерий

? Работая над расшифровкой генома, ученые надеялись найти ответы на многие вопросы, среди которых происхождение человека, влияние генома на развитие болезней, продолжительность жизни, уровень интеллекта и гениальность. Удалось ли получить ответ хотя бы на один из них?

– Начну с самого главного, на мой взгляд, вопроса, который интересует любого из нас: как появился человек на Земле? Поскольку ответ на этот вопрос затрагивает одновременно научную и религиозную точки зрения, прежде чем высказать собственное мнение, я позволю себе привести цитату из выступления президента США Билла Клинтона, которое прозвучало на торжественной церемонии, посвященной завершению первого этапа работ по расшифровке генома человека в июне 2000 года: «Сегодня мы собрались в этом зале для того, чтобы отметить завершение первого исследования всего генома человека. Без сомнения, карта генома – это самая важная, самая чудесная карта из когда-либо созданных человечеством. Сегодня мы изучаем язык, посредством которого Бог создал жизнь. Мы восхищены этим сложным, красивым и священным подарком Бога. И мы испытываем еще большее благоговение перед сложностью и дивной красотой драгоценнейшего и священнейшего из Его даров. С этим новым и глубоким знанием человечество идет к тому, чтобы получить новую силу – силу исцеления. Наука о геноме может реально влиять на нашу жизнь и жизнь наших детей. Это приведет к революции в диагностике, профилактике и лечении большинства, если не всех заболеваний».

Обратите внимание: политический лидер в момент величайшего торжества науки делает заявление откровенно религиозного характера и рассматривает успешное картирование генома человека одновременно и как потрясающее достижение науки, и как повод почтительно склониться перед Богом. На мой взгляд, обладание расшифровкой генома, который написан загадочным четырехбуквенным алфавитом и насчитывает более трех миллиардов знаков, позволяет нам понять, как Бог создал все живое, закодировал наше с вами появление и посредством эволюции дал возможность всему живому на Земле совершенствоваться в разумных пределах. Бог, не ограниченный пространством и временем, создал Вселенную и установил управляющие ею законы природы. Чтобы она не была безжизненной, он использовал механизм эволюции, благодаря которой образовались всевозможные виды микро- и макроорганизмов.

И, что самое замечательное, Бог использовал тот же механизм, чтобы создать особый биологический вид – людей, обладающих разумом, знанием и пониманием добра и зла, владеющих свободной волей и желающим взаимодействовать с Ним в рамках нравственного закона. Бог с самого начала знал, что эти существа в конце концов признают его нравственный закон и будут ему следовать.

? Таким образом, можно говорить, что ДНК – это язык жизни?

– Да, ДНК – это язык всего живого на Земле. Мы действительно живем в историческое время, когда этот язык был обнаружен и расшифрован впервые, и человек наконец-то сумел заглянуть в «инструкцию», по которой создана земная жизнь. Мы узнали, что геном человека состоит из 3,1 млрд «ступенек» лестницы ДНК, и многие другие млекопитающие имеют геном, содержащий плюс-минус миллиард нуклеотидных оснований, а у большинства земноводных геном существенно больше. У некоторых простых растений, к примеру у папоротника, который не имеет ни цветов, ни плодов, геном в 100 раз больше, чем наш.

Теперь мы также знаем, что хотя геном и является «проектом» всего живого на Земле, между «проектом», который заложен в каждом из нас, и реальным индивидом, который строится по этому «проекту», лежит огромная дистанция. Гены находятся во всех клетках организма и в основном «одеты» во множество органических молекул, которые соединены между собой химическими связями. Эти химические связи важны тем, что они влияют на экспрессию тех генов, с которыми соединены, то есть могут приводить к снижению или увеличению активности данных генов. Эти связи могут сохранять свою активность длительное время, часто на протяжении всей жизни, а также передаваться по наследству. Изучением того, как именно геном взаимодействует с клеткой, занимается наука эпигенетика (надгенетика).

? Расскажите, пожалуйста, более подробно об этом новом разделе знаний – эпигенетике.

– Эпигенетика – наука о том, как возникают и работают в клетке гено-регулирующие связи, а также о том, как и с помощью чего они могут быть изменены или удалены. Эпигенетические изменения происходят в генах в ответ на влияние факторов окружающей среды, среди которых питание, уровень загрязнения и даже социальные

взаимоотношения. То есть, эпигенетика изучает формы клеточного контроля генной активности. Также этот раздел генетики дает новое представление о ДНК, которое выходит за рамки простого рассмотрения последовательности нуклеотидных оснований. Линейная последовательность ДНК составляет один одномерный физический ген, тогда как на самом деле ДНК является трехмерной молекулой. Эпигенетика – это наука, которая расширяет взгляд на ДНК с одного до трех измерений, и эти измерения очень важны для понимания всей генетической регуляции.

Например, на данный момент известно, что фолиевая кислота и другие ключевые нутриенты (такие как цинк, витамин В₁₂, холин и другие) ликвидируют некоторые последствия плохого питания эмбрионов посредством своих эпигенетических эффектов. На сегодняшний день открыты свойства фолиевой кислоты, благодаря которым можно смягчить течение метаболического синдрома. Эпигенетический эффект данного витамина особенно выражен после рождения и у взрослых людей. Однако также существуют работы, в которых указывается на наличие взаимосвязи между избыточным поступлением в организм фолиевой кислоты и развитием аутизма у детей вследствие вновь возникших патологических эпигенетических связей.

Приведу еще один пример, который, на мой взгляд, блестяще иллюстрирует общность генома и клетки, а также ту интеллектуальную мощь любого многоклеточного организма, которая заложена в нем на молекулярном уровне. Очень многие знают о том, что несколько лет назад впервые удалось осуществить клонирование овцы (овца Долли). Это событие было поразительным и беспрецедентным, поскольку практически все ученые мира были уверены, что клонировать крупное млекопитающее не удастся. Несмотря на то что в каждой клетке организма содержится полный набор «инструкций» по его построению, необратимые изменения ДНК при дифференциации клеток в специализированные (мышечные, нервные, эпителиальные и другие) не позволяют в точности повторить весь процесс создания целого организма. Однако все, кто так думал, ошиблись!

Как же был проведен эксперимент? Из яйцеклетки овцы извлекли ядро, то есть генетическую «инструкцию», по которой должна была бы вырасти овца, и вместо него поместили ядро соматической, высокоспециализированной клетки вымени другой овцы. И вот оно – чудо! Попав в зародышевое

окружение – цитоплазму яйцеклетки, где имелось все необходимое для развития организма (белки и сигнальные молекулы), ДНК из клетки вымени фактически вернулась в прошлое – все изменения, которые претерпела генетическая информация при формировании специализированной клетки, участвующей в выработке молока, оказались стерты, и ядро перешло в первичное недифференцированное состояние.

Этот эксперимент и многие другие, которые проводились позже, показали удивительную и совершенно неожиданную пластичность клеточных типов у млекопитающих. Одновременно были перечеркнуты все наши представления о непереносимости, отторжении, несовместимости, а также многие другие догматы, царившие в биологии и медицине столетиями. И хотя проведение этих экспериментов сопровождается постоянными бурными дебатами – социальными, этическими и политическими, особенно вокруг стволовых клеток, наука идет вперед. Уже получены новые, невероятно интересные данные о фантасматических возможностях нового направления в регенеративной медицине. Открываются новые возможности в лечении хронических заболеваний, развитие которых связано с преждевременной гибелью какой-либо определенной разновидности клеток, – сахарного диабета I типа, болезни крови, болезни Паркинсона, хронического гастрита А, аутоиммунного гепатита. Очень скоро все эти болезни можно будет не только эффективно лечить, но и излечивать. И это уже началось в мире.

? Многие клиники и лаборатории, которые занимаются расшифровкой генома человека, уже предлагают свои услуги населению на коммерческой основе. В то же время очевидно, что в Украине ни врачи, ни население пока еще не имеют должного представления о возможностях современной генетики и производных от нее направлений. Что необходимо знать врачам всех специальностей и пациентам о таких новых научных направлениях, как геномика, эпигеномика, нутрициогенетика, транскриптомика, метаболомика и др.?

– Это невероятно сложное задание как для врачей, так и для пациентов, поскольку еще недавно (в масштабе истории) – с 1948 по 1967 год – на территории нашей страны наука генетика не только была запрещена, но и носила клеймо «лженауки». Так что лишь упорный труд каждого, кто хочет получить новые знания, сможет помочь ему подняться до сегодняшнего уровня понимания новых направлений в генетике.

Что касается коммерческих компаний, то действительно, уже сегодня использование микроматриц позволяет

быстро определить нуклеотидный полиморфизм в геноме конкретного человека и «предсказать» генетическую предрасположенность к тому или иному заболеванию. В США Центр генетической и общественной политики даже создал список компаний, которые предоставляют такие услуги, а также перечень болезней и признаков, которые на сегодняшний день возможно определить. Интернет и реклама позволяют тысячам людей получить доступ к подобному тестированию, часто минуя консультацию врача. Таким образом, информация от компании к клиенту приходит без какой-либо фильтрации или, что еще хуже, с комментариями заинтересованных лиц.

Вместе с тем в настоящее время в мире не существует единых стандартов оказания подобных услуг. И главное, определить генетическую вариацию — это самая простая часть работы, поскольку, для того чтобы понять значение каждой из этих вариаций, необходимо учесть множество факторов, среди которых особенности окружающей среды, питания и даже менталитета.

Очень важно развивать данное направление оказания медицинских услуг и в Украине, ведь во всем мире уже успешно изучаются вопросы генетики в онкологии, кардиологии, гастроэнтерологии, психиатрии, и полученные знания применяются для лечения конкретного больного. И здесь мы подходим к введению и обсуждению нового понятия — «персонализированная медицина».

? Что такое персонализированная медицина и почему ее противопоставляют доказательной медицине?

Персонализированная медицина (другие названия — персонализированная геномика, геномная медицина) подразумевает использование генетических, геномных, эпигеномных данных, а также клинических и экологических факторов каждого конкретного пациента для оценки индивидуального риска развития заболеваний, их предупреждения и определения стратегии лечения. В марте 2007 года Министерство здравоохранения и социальных служб США запустило инициативу персонализированного здравоохранения с предложением достичь следующей цели: «медицинская помощь, основанная на генетической основе, в сочетании с развитием информационных технологий». Стоимость индивидуальной расшифровки всего генома постепенно уменьшается, тогда как каталог болезней, связанных с генетическими вариациями, быстро растет.

Персонализированная медицина представляет собой принципиально новый подход к профилактике заболеваний, первичной диагностике и индивидуальной терапии. Традиционная модель здравоохранения, существующая в течение многих веков, ограничена использованием данных анамнеза, клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Диагностика и лечение проводятся эмпирически, а также на основании результатов клинических и эпидемиологических многоцентровых исследований с участием больших групп пациентов. Планирование дизайна исследований и обработка их результатов методами биостатистики достигли высокого уровня, однако этот подход не учитывает генетическую разнородность выборки (лиц, включенных в исследование). Как результат — выводы, единые для

всех независимо от генетического и молекулярного профиля. Отсюда и лечение по принципу «всех под одну гребенку» и «по одной таблетке три раза в день». То же самое происходит и при проведении профилактики, назначении диеты и т. д.

Персонализированная медицина стремится обеспечить рассмотрение индивидуальных различий, полученных при генетическом тестировании, протомном профилировании и анализе метаболизма, и их использование при проведении профилактических и лечебных мероприятий. Пришло время, как нам много раз говорили наши учителя, «лечить больного, а не болезнь».

Новая парадигма медицины, основанная на расшифровке генома человека, активно обсуждается в мировой медицинской литературе. Уже существуют шесть специализированных журналов по проблемам персонализированной медицины.

? Какие достижения генетики и ее новых направлений уже нашли практическое применение в гастроэнтерологии и других сферах клинической медицины?

— Я думаю, что такая постановка вопроса сегодня не совсем корректна, поскольку, на мой взгляд, нельзя сразу говорить о частностях, не осветив картину в целом. Ведь геномная медицина, персонализированное лечение — это принципиально новые подходы в фундаментальной и практической медицине XXI века. И уже сегодня в клиническую практику, во многие медицинские дисциплины вошли такие научные направления, как генетика, геномика, фармакогенетика, нутрициогенетика и др.

Напомню, что в настоящее время в мире выходит уже шесть специализированных журналов по персонализированной медицине, а также издается огромное количество книг. Приведу в пример лишь несколько: «Генетика и персонализированная медицина» (2011), «Новая клиническая генетика» (2011). В этих книгах подробно обсуждаются вопросы генетики в клинической кардиологии (геномика гипертензии, геномика инфаркта миокарда), гематологии, онкологии, гастроэнтерологии (геномика патогенеза цирроза, пептическая язва и генетика, геномная оценка воспалительных заболеваний кишечника), геномная медицина и ожирение).

Врачи уже сегодня могут обсуждать многие вопросы так называемой предсказательной медицины для каждого конкретного пациента. Современные технологии позволяют в течение 1-2 дней выполнить секвенирование (расшифровку нуклеотидных последовательностей) всего генома, но это пока что достаточно дорогая услуга. Даже в богатых странах чаще используются панели генотипирования. В отличие от полного секвенирования генома набор генотипирования создан для определения уже известных вариантов нарушений в геноме.

В настоящее время доступны тесты, позволяющие определить склонность к развитию как часто встречающихся заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета, аутоиммунных, воспалительных заболеваний кишечника), злокачественных опухолей, так и многих редких патологий. Кроме того, большое значение имеет фармакогенетическое тестирование.

Фармакогенетика занимается исследованием генетических факторов,

определяющих ответ на лекарства, и позволяет уже сегодня использовать эти данные на практике для оптимизации фармакотерапии и предупреждения случаев неблагоприятных реакций. Фармакогенетические данные позволяют как определить конкретное предпочтительное лекарственное средство, так и подобрать его дозу для каждого больного. Информация о фармакогенетических биомаркерах на сегодняшний день включена в инструкции к более чем 70 препаратам. Наиболее широко фармакогенетические исследования используются в онкологии, гематологии, кардиологии, ревматологии, пульмонологии и гастроэнтерологии.

Приведу только один пример. Уверен, что все врачи сегодня знают о такой группе лекарственных средств, как ингибиторы протонной помпы (ИПП). Но только те из них, кто постоянно практикует в сфере гастроэнтерологии, отмечают, что примерно у 20-30% больных с кислотозависимыми заболеваниями невозможно добиться полного исчезновения симптомов, применяя средние дозы ИПП. Почему? Потому что каждому из нас свойственны индивидуальные особенности метаболизма того или иного препарата, в том числе ИПП. И чтобы правильно подобрать дозу, необходимо изучить полиморфизм соответствующего гена. После тестирования активности ферментов системы цитохрома P450, принимающих участие в метаболизме ИПП, у некоторых больных дозу препарата приходится увеличивать в 2-3 или даже 4 раза по сравнению со средней рекомендуемой. Оценка генетического полиморфизма ферментов системы цитохрома P450 широко используется в практическом здравоохранении, в том числе в Украине.

? Расскажите о собственном опыте работы в области персонализированной медицины и питания.

— Вопросами питания я занимаюсь очень давно. О том, что питание человека влияет на развитие и течение его заболеваний, эмпирически было известно с древних времен. Давайте вспомним каноны практически всех религий мира, которыми верующим предписывается поститься и главное — не переедать. Если сложить все посты и постные дни в году, то получится, что большую часть года человек должен есть постную пищу и воздерживаться от переедания. Давно установлено, что пищевые предпочтения имеют важнейшее значение для возникновения многих хронических заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сахарного диабета 2 типа, желчнокаменной болезни, ожирения, жировой болезни печени, остеопороза и многих других.

Сегодня можно смело утверждать, что мы начинаем жить в эру нутрициогенетики и нутрициогеномики. Нутрициогенетика занимается изучением связи между режимом питания, который по-разному действует на генетический фон, и развитием метаболических нарушений. Главной целью нутрициогенетики является идентификация и характеристика генов и их нуклеотидных последовательностей, которые связаны с характерными ответами на нутриенты. Нутрициогеномика изучает влияние нутриентов — как микро- (витамины, минералы), так и макронутриентов (углеводы, жиры, белки) — на геном, протеом, липидом и метаболом

человека. На сегодняшний день опубликовано большое количество научных работ о прямой и опосредованной связи ген-нутриент.

На нашей кафедре изучаются несколько направлений: непереносимость продуктов питания и ее влияние на течение и возможности профилактики заболеваний; связь неправильного питания с развитием заболеваний, в основном сердечно-сосудистых, онкологических и гастроэнтерологических. У нас есть генетическая и другие лаборатории, что дает нам возможность определять полиморфизм генов и другие, очень интересные и важные маркеры. Но главное не в этом. Новые научные направления генетики должны развиваться в масштабах страны. Необходимо немедленно создавать центр клинической (подчеркиваю, клинической) генетики и эпигенетики, в котором органически будут изучаться и нутрициогенетика, и нутрициогеномика. Украина — единственная страна Европы, которая не имела и не имеет государственной программы по здоровому питанию. А следствием неправильного питания являются ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инфаркт, инсульт, сахарный диабет 2 типа, опухоли. По отдельным заболеваниям программы в Украине существуют (в частности, по выявлению и лечению артериальной гипертензии, сахарного диабета), но, к сожалению, за несколько лет они ничего не изменили в картине заболеваемости и смертности жителей нашей страны. Как вымирали, так и вымираем — именно от этих болезней. А ведь все начинается с питания, которое играет ключевую роль в жизни каждого человека, начиная от пребывания в утробе матери и до конца дней.

? Вы сами верите в эру генетики и персонализированной медицины в Украине?

— Да, верю, без всякого сомнения. Как верил в роль инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны, как верил в Боломский процесс в медицинском образовании (потому что ему нет альтернативы для наших вузов, но это — тема для отдельного разговора), а также в пищевую непереносимость, дыхательные тесты и многое другое. Персонализированная медицина уже работает в мире и должна восприниматься как безальтернативное явление в постгеномную эру.

Я прекрасно осознаю, сколько трудностей нужно преодолеть для того, чтобы успешно внедрить персонализированную медицину в Украине. Кроме решения задач чисто технического плана, следует разработать новую парадигму знаний для врачей, чтобы они смогли понимать и интерпретировать результаты генетического анализа. Необходимо и совершенно другая инфраструктура хранения и конфиденциальности генетических данных индивида, использования и передачи клинической информации. Наконец, необходима стандартизация исследований. Следует также преодолеть непонимание и недооценку этой проблемы общественностью и руководством — медицинским и политическим. Однако другого пути просто нет! Путь этот будет долгим и тяжелым, но гонки по нему в мире уже начаты несколько лет назад. Отыграем ли мы фору?

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

