



Марк Кинсинджер (слева) и его младшая сестра **Руфь** (справа; имена изменены) родились с одной и той же генетической патологией. У Марка болезнь диагностировали, когда ему было четыре года и необратимые нарушения в головном мозге уже произошли. С тех пор появилась пилотная программа скрининга новорожденных, и рано начатое лечение спасло от болезни многих детей с таким же генетическим дефектом, включая Руфь.

МЕДИЦИНА

ГЕНОМИКА ДЛЯ ЛЮДЕЙ

Врачи детской больницы, которую построили и содержат амиши и меннониты, уже сегодня предотвращают серьезные заболевания, используя высокотехнологичные достижения в генетике

Кевин Стросс

В ноябре 2002 г. Ливай и Эмма Кинсинджеры, владельцы небольшой фермы на юге Пенсильвании, отправились на такси со своим старшим сыном Марком в Клинику для детей с особенностями развития, находящуюся в 330 км от них в Страсберге, штат Пенсильвания. С раннего детства Марк был болезненным, социально неадаптируемым ребенком. Его взгляд бесцельно переходил с предмета на предмет. Он все время лежал на полу, совершая беспорядочные движения, не реагировал на звуки. Время от времени, непроизвольно подергиваясь, мальчик издавал гортанные стоны. В вопросе, который задали мне родители Марка и который я как детский врач слышал бесчисленное число раз, сквозило отчаяние:

«Что можно сделать для спасения нашего ребенка?»

ОБ АВТОРЕ

Кевин Стросс (Kevin A. Strauss) получил степень магистра в Гарвардской медицинской школе, сегодня — главный врач Клиники для детей с особенностями развития в Страсберге, штат Пенсильвания.



Наша клиника стала вторым домом для таких детей, как Марк. (Для соблюдения конфиденциальности имена всех детей, родителей и других членов семей, упоминаемых в статье, изменены.) Она помещается в солидном строении из бруса, возведенном руками амишей и меннонитов и оснащенном современным оборудованием, включая целый арсенал высокотехнологичных устройств для секвенирования ДНК. Мы обслуживаем коммуны так называемых скромников (или «скромных людей»), потомков членов протестантской анабаптистской церкви, которые переселились в Новый Свет в XVIII–XIX вв., спасаясь от гонений со стороны официальной церкви. Сегодня «скромные люди» живут небольшими изолированными общинами в разных частях Северной Америки и стараются не пользоваться благами цивилизации. Электричество и телефон в жилых домах запрещены, покроем одежды, как и манеры поведения, подчеркивают принадлежность к определенному сообществу, разного вида страховки отвергаются, технологии, разрывающие социальные взаимосвязи, исключены.

Скромники живут в отрыве от современного мира, но каждому родителю знакомо чувство страха за жизнь своего больного ребенка. «Будет ли моя дочь ходить?», «Можете ли вы остановить припадок?», «Это что, аутизм?» Вот вопросы, которые побудили нас перейти от современной академической биохимии и генетики к поискам ответов на них. Сегодня мы идентифицировали более 170 различных мутаций, опосредующих развитие тех или иных заболеваний, распространенных в популяциях «скромных людей» случайным образом. Примерно половина из этих мутаций приводят к нарушению процесса развития головного мозга,

и в отсутствие лечения дети погибают или остаются глубокими инвалидами. Быстрое, относительно недорогое, проводимое прямо на месте тестирование коренным образом меняет ситуацию. Оно позволяет выявить скрытые угрозы здоровью, подобрать прицельную терапию и встретить болезнь во всеоружии.

Сотрудничество и дружеские отношения лечащих врачей со «скромными людьми» позволяют получить представление о том, как геномика влияет на понимание природы сложных заболеваний. В союзе с некоторыми более или менее просвещенными семьями амишей мы недавно идентифицировали специфическую разновидность гена, по видимому, связанную с развитием биполярного расстройства (маниакально-депрессивного психоза, МДП), которое встречается у 2–4% жителей Земли и остается труднодиагностируемым заболеванием. Выявление корреляции между наличием конкретного генного варианта и МДП частично заполняет пробел между тем, что нам известно о причине невыносимых страданий, испытываемых больным, и пониманием того, чем мы можем ему помочь.

Цена жизни ребенка

Вернемся к семейству Кинсинджеров. В течение нескольких дней мы выявили целый букет аномалий в показателях крови Марка, связанных с недостаточностью фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*), первопричины патологии. Заведующий нашей лабораторией Эрик Паффенбергер (Eric Puffenberger) очень быстро обнаружил, что обе аллели гена, кодирующего этот фермент, содержат мутацию.

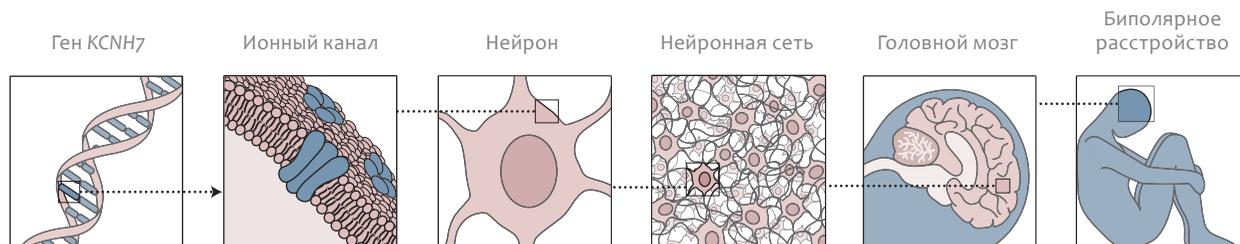
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Клиника для детей с особенностями развития в Страсберге, штат Пенсильвания, и члены общин амишей и меннонитов совместными усилиями пытаются устранить разрыв между генетикой человека как наукой и лечением больных с наследственными патологиями.
- Генетическая информация, собираемая с применением высокотехнологичных недорогих методик, позволяет некоммерческим клиникам диагностировать и лечить многих больных с инвалидизирующими или фатальными генетическими заболеваниями.
- Опыт работы клиники помогает повысить уровень медицинского обслуживания изолированных популяций, разбросанных по всему земному шару.
- Одно из недавних исследований, проведенных в нашей клинике, установило корреляцию между специфической мутацией и биполярным расстройством и продемонстрировало, как в рамках одной небольшой клиники можно решать очень сложные задачи.

Как мутации приводят к заболеваниям

Мутации, происходящие в генетическом материале человека, могут нарушать работу организма на разных уровнях (на уровне молекул, клеток, тканей и органов). Среди амишей и меннонитов некоторые генетические заболевания встречаются особенно часто. Каждый поступающий в клинику пациент проходит процедуру идентификации индивидуальных генных вариантов. При их обнаружении выясняют, есть ли причинно-следственная связь между ними и заболеванием, и подбирают

пути снижения или устранения последствий мутаций. Не так давно сотрудники клиники вместе с учеными других медицинских учреждений выявили ген, мутация в котором ассоциирована с биполярным расстройством у амишей. Теперь они могут воссоздать последовательность событий от возникновения мутации до расстройства эмоциональной сферы. Это позволит разобраться в этиологии биполярных расстройств в других популяциях и разработать стратегии их предотвращения.



Ген

Любой ген — это специфический сегмент ДНК, состоящий из последовательности нуклеотидов и кодирующий определенный белок. Белки — это «рабочие лошади» клеток. Мутации в их генах могут приводить к изменению конформации белковой молекулы и утрате или искажению функции. За биполярное расстройство отвечает мутация в гене *KCNH7*.

Белок

Функция белка неразрывно связана с его структурой. Белок, кодируемый геном *KCNH7*, пронизывает клеточную мембрану, образуя в ней канал, по которому в клетку попадают ионы калия. Замена всего одной аминокислоты приводит к существенному изменению конфигурации белковой молекулы и нарушению регуляции потока ионов.

Клетка

Все клетки нашего тела содержат одинаковые гены, но одни из них экспрессируются (на них синтезируются белки), а другие нет, причем профиль экспрессии неодинаков для разных клеток. Ионные каналы, образуемые белками *KCNH7*, имеются во всех нейронах головного мозга. От интенсивности потока ионов калия зависит электрический сигнал вдоль нейрона, и если в гене *KCNH7* возникает мутация, нейрон перестает функционировать правильно.

Ткань

Ткань может состоять из клеток разного типа. Так, головной мозг представляет собой сложную сеть взаимосвязанных нейронов, которую поддерживают так называемые глиальные клетки. Мутация в гене *KCNH7*, по видимому, нарушает работу не только какой-то одной нервной клетки, но и отдельных цепей нейронов, которые отвечают за наши эмоции.

Орган

Калиевые каналы есть у всех нервных клеток, но больше всего их в тех областях головного мозга, которые отвечают за когнитивные способности и эмоциональную сферу. В опытах на лабораторных животных показано, что мутация *KCNH7* действительно вызывает у них возбуждение.

Поведение

Биполярное расстройство характеризуется целым спектром симптомов, наиболее серьезные из них — мании, депрессии и психоз. Детально разобравшись в последствиях, к которым приводит мутация в гене *KCNH7*, от искажения структуры кодируемого им белка до нарушения будет найти новые подходы к разрыву цепочки событий, приводящих к патологии.

Я просмотрел всю доступную литературу и узнал, что первый случай недостаточности *MTHFR* был описан 30 лет назад Харви Маддом (S. Harvey Mudd) и его коллегами. Мадд был настоящей легендой среди биохимиков узкой области исследований, занимавшихся изучением промежуточного метаболизма, цепочки ферментативных реакций, в результате которых происходит извлечение энергии из питательных веществ и превращение экзогенных веществ в «строительные блоки» клетки. Ему принадлежит честь открытия биохимического пути транссульфирования — сложной сети превращений незаменимой аминокислоты метионина и снабжения метильными группами (CH_3) разнообразных молекул по всему телу. Метионин необходим для развития головного мозга и других органов, и метильные группы существенным образом влияют на то, как эти органы функционируют. *MTHFR* — важное звено в цепи адресной доставки

химических веществ. Марк, у которого эти ферменты отсутствуют, страдает серьезнейшими неврологическими заболеваниями, обусловленными дефицитом метионина и CH_3 в головном мозге.

Я позвонил Мадду, который в свои 75 лет был почетным профессором Национального института психического здоровья. Он великодушно согласился «сопроводить» меня по всему сложному пути транссульфирования и предположил, что могло бы помочь нашему подопечному. Это был патентованный препарат бетаин в форме порошка, который снабдит головной мозг метионином и CH_3 -группами через другой метаболический путь. Лечение обойдется всего в 60 центов в сутки. Следующие несколько месяцев я вместе с медицинской сестрой Кристиной Хендриксон (Christine Hendrickson) регулярно совершал четырехчасовые поездки к месту проживания Кинсинджеров и нескольких других семей с такими же проблемами.



Мы ездили от фермы к ферме, тщательно осматривая своих молодых пациентов, стараясь обнаружить последствия приема бетаина. С собой у нас были емкость с сухим льдом, портативная центрифуга и инвертер (преобразователь постоянного тока в переменный) в виде автомобильного прикуривателя, так что мы могли центрифугировать и замораживать отобранные у больных пробы крови на месте. Мы переправляли образцы Мадду, который с помощью своих коллег оценивал содержание метионина, бетаина и множества других веществ, участвующих в транссульфировании. Это позволяло сопоставлять дозу бетаина с его терапевтическим действием. В результате мы составили схему терапии и опубликовали ее в 2007 г.

Через неделю после начала приема бетаина Марк сделал первые шаги и стал просыпаться после звукового и светового сигналов. У других пациентов тоже наблюдалось улучшение — но с поправкой на возраст, с которого было начато лечение. У Марка и его сверстников, которые стали получать бетаин в относительно позднем возрасте, развитие головного мозга уже прекратилось. Густая сеть нервных связей, составляющая основу нашей психики, образуется гораздо раньше, и если временной порог пройден, болезнь вступает в свои права. Случай с Марком снял проклятие со всей его общины. До этого такие дети жили и умирали в неизвестности, отгороженные от общества тайной своих страданий.

Отрабатывая детали терапии, мы создали метод тестирования молодых пар амишей на наличие дефекта в гене *MTHFR* и пришли в ужас, обнаружив, что 30% внешне здоровых людей, проживающих там же, где и семья Киссинджеров,

Маленький меннонит с синдромом Менкеса («болезнь кленового сиропа») (слева), живущий в 35 км от клиники; ребенок с диагнозом «глутаровая ацидурия типа 1» (справа); чтобы находиться под постоянным наблюдением врачей, семья переехала поближе к клинике

содержат мутацию в одной из аллелей целевого гена. Это означало, что один из каждых 50 их детей будет болен. Осознав всю важность превентивной терапии, мы обратились в 2003 г. к Эдвину Нейлору (Edwin Naylor) из недавно созданной им в Питтсбурге лаборатории, занимавшейся скринингом. Результатами нашего сотрудничества стали

создание и внедрение в практику метода обнаружения *MTHFR*-мутации в высушенных пятнах крови на бумажных фильтрах, пробы которой брали у каждого новорожденного для рутинного теста на наличие различных наследственных заболеваний.

Примечательно, что первым ребенком, которому был поставлен диагноз новым методом, была сестра Марка Руфь, родившаяся в сентябре 2008 г., ровно через десять месяцев после того, как родители привезли в нашу клинику Марка. Руфь стала получать бетаин на второй неделе после рождения и нормально развивалась в течение всех последующих 12 лет наблюдений. Сегодня она — преуспевающая студентка, любящая дочь и азартный игрок в стикбол (*игра, напоминающая бейсбол. — Примеч. пер.*)

В 2009 г. Мадд с женой встретились с семьей Кинсинджеров на приеме в честь 20-летия Клиники для детей с особенностями развития. Пока Мадд разговаривал с родителями Руфи, та вскарабкалась к нему на колени. Позже он сказал мне, что это был счастливейший момент в его научной карьере.

Мадд умер в январе 2014 г. в возрасте 86 лет. Через несколько недель его вдова получила самодельную открытку со словами: «Дорогая г-жа Мадд! Пусть наша любовь неизменно сопутствует вам.

Превентивная экономика

Успехи в борьбе с «болезнью кленового сиропа» (*MSUD*) наглядно показывают, какие преимущества дает внедрение биохимического и генетического подходов в повседневную медицинскую практику. *MSUD* — редкое генетическое заболевание, встречающееся в разных популяциях, но наиболее распространенное среди меньшинств, проживающих в Пенсильвании: здесь с таким диагнозом рождается каждый 380-й ребенок. Это серьезная патология; до открытия нашей клиники 39% ее жертв умирали в раннем детстве, а большинство выживших страдали психическими расстройствами.

У детей с *MSUD* отсутствует фермент, необходимый для расщепления трех аминокислот, и их концентрация в организме достигает токсичного для головного мозга уровня. Все три вещества выводятся в неизменном виде с мочой, отчего та приобретает характерный запах кленового сиропа.

Новорожденные с этим синдромом выглядят вполне здоровыми, но через три-пять дней становятся беспокойными, а затем у них возникают непроизвольные мышечные спазмы. В отсутствие лечения начинается отек мозга, наступает кома — и ребенок умирает.

До открытия нашей клиники такие дети, живущие в сельской местности, не получали адекватного лечения: оно было несистемным, дорогим и малоэффективным. Чтобы попасть на прием к врачу городской клиники, семьям приходилось иногда совершать длительные поездки, порой более 150 км. Они оставались в больнице на несколько недель, и стоило это от \$50 тыс. до \$100 тыс.

Начиная с 1989 г. наша клиника заботится о 80 больных со дня их рождения. Половине из них диагноз был поставлен на месте в течение 12-24 часов после рождения, и мы их выписали, снабдив необходимыми медикамента-

ми. Остальным диагноз был поставлен в результате скрининга. Их пролечили и выписали через пять дней. В течение 25 лет мы достигли значительных успехов в мониторинге и лечении больных *MSUD*. Для тестирования мы использовали те же пробы крови, по которым проводят стандартные анализы; для снижения уровня токсинов внутривенно вводили питательные смеси, разработали новые диеты для оптимизации среды, в которой находится головной мозг. Благодаря этому время госпитализации уменьшилось с 7,0 до 0,1 суток на пациента в год. Стоимость лечения уменьшилась на 98%, что давало экономии бюджета коммуны по крайней мере \$4,8 млн в год.

Считается, что все новые технологии очень дороги, но цена зависит в значительной степени от того, как ими пользоваться. Так, превентивная диагностика и своевременно начатое лечение существенно снижают затраты.

Как вы себя чувствуете? У меня все хорошо. Сегодня у нас туман, а мне кажется, что сияет солнце. Я жду не дождусь, когда можно будет ходить по двору босиком. С любовью, Руфь».

Корни геномной медицины

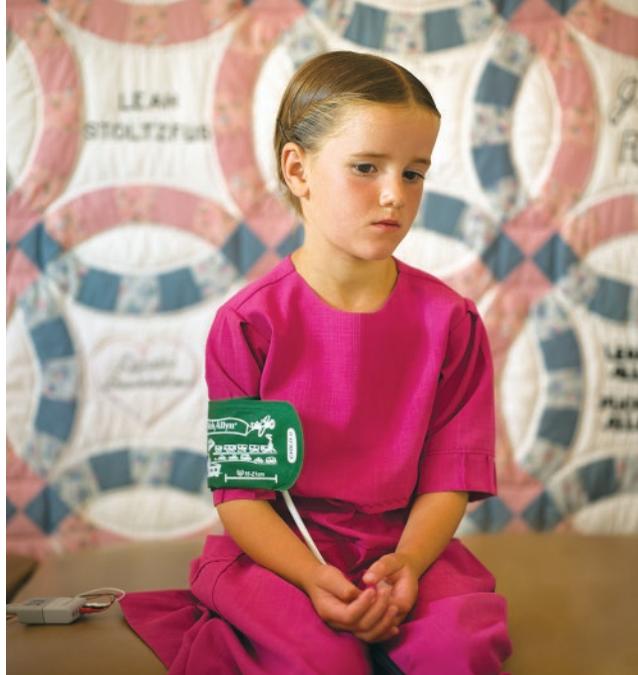
Необычайно высокая частота встречаемости заболеваний, обусловленных дефицитом *MTHFR*, среди «скромных людей» связана с уникальностью их социальной и культурной истории. Небольшие группы анабаптистов, выживших во время трансатлантического путешествия, составляли весьма ограниченный генный пул. Как и все мы, они, сами того не подозревая, были носителями разнообразных мутаций. В изолированных популяциях такие генные варианты передаются от поколения к поколению, никак себя не проявляя, пока какой-нибудь ребенок не станет носителем двух копий дефектного гена. Этот так называемый рецессивный тип наследования — один из важных механизмов возникновения генетических заболеваний в изолированных популяциях, где бы они ни находились. Для современных анабаптистов проблема заключается в том, что им недостает медицинских знаний и они предпочитают не обращаться к врачам.

В начале 1960-х гг. ныне покойный Виктор Маккьюсик (*Victor McKusick*), один из пионеров современной медицинской генетики, первым осознал всю ценность изучения профиля наследственных заболеваний у амишей и заложил основы нового подхода к исследованию их недугов. Несмотря на подозрительное отношение амишей к действительности новых технологий, скромники доверились

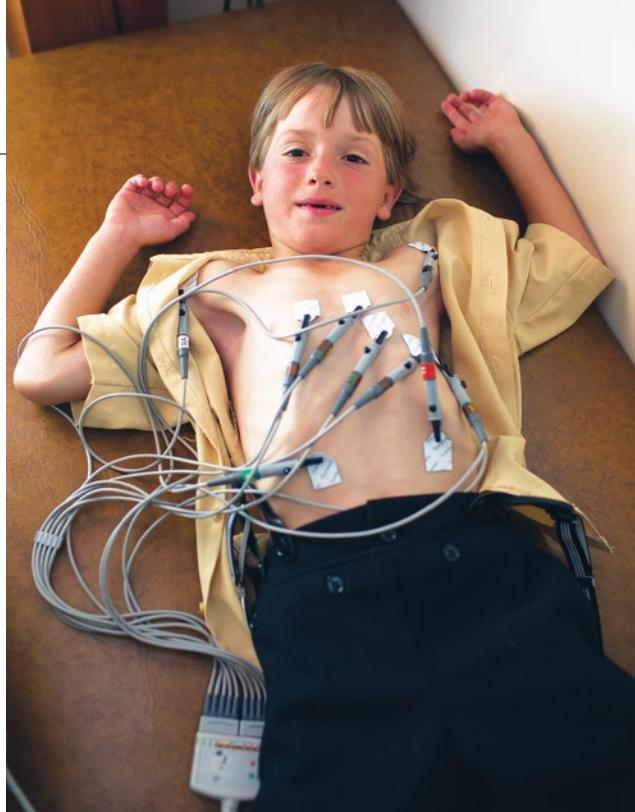
Маккьюсику и его коллегам в надежде, что это поможет будущим поколениям. Кульминационным моментом исследований стала публикация в 1976 г. статьи «Медицинское исследование генетики амишей» (*Medical Genetic Studies of the Amish*), в которой излагались сведения о 18 уже известных и 16 впервые диагностированных генетических заболеваниях в популяциях амишей Северной Америки. Эти ранние работы позволили узнать много нового о природе генетических заболеваний у человека, но мало в чем помогли членам обследуемой популяции.

Лет через десять с молодым врачом по имени Холмс Мортон (*D. Holmes Morton*) произошла другая история. В 1988 г., когда он проходил стажировку в Детской больнице Филадельфии в качестве биомедицинского генетика, один из коллег попросил его исследовать пробу мочи шестилетнего мальчика-амиша по имени Дэнни, у которого с 14-месячного возраста наблюдались внезапные необъяснимые эпизоды утраты двигательных навыков. Местные врачи считали, что у мальчика детский церебральный паралич, но Мортон, используя масс-спектрометрию и газовую хроматографию, обнаружил в моче больного вещество под названием 3-гидроксиглутаровая кислота, что указывало на наличие редкого наследственного заболевания — глутаровой ацидурии типа 1 (*GA1*).

Мортон навестил Дэнни в его доме в округе Ланкастер, где узнал о многих других семьях, которые в письмах рассказывали друг другу о своих детях с такими же недугами, как у Дэнни. В 1991 г. Мортон с коллегами сообщил в печати о десяти



У детей, лечащихся в клинике, наблюдаются разнообразные серьезные проблемы со здоровьем: аритмия (оба фото сверху), пороки развития головного мозга (внизу слева), наследственный синдром дефицита внимания (внизу справа)



диагностированных случаях заболевания *GAI* среди амишей — как раз столько эпизодов было зарегистрировано к тому времени по всему миру. Он выслушивал душераздирающие рассказы родителей о мучениях их детей, которым они не могли помочь: поколение за поколением эти люди наблюдали, как малышей настигает таинственный недуг, а позже могли лишь сетовать на недоступность медицинской помощи — по причине удаленности больниц или дороговизны лечения. Все это навело Мортон и его жену Кэролайн на мысль о строительстве местной клиники — своего рода дневного стационара, где не имеющие страховки «скромные люди» могли бы оставлять своих малышей для постоянного наблюдения и лечения.

Так начался эксперимент по оказанию медицинской помощи, коренным образом отличающейся от принятой в США системы. Его уникальность

состояла в постоянном общении между врачом и родителями, которые не понаслышке знали о том, что такое генетическое заболевание. Один из амишей, у которого были два брата, больных *GAI*, предоставил под строительство два с половиной акра земли. Члены другой коммуны купили пиломатериалы и наняли строителей. С тех пор и по сию пору коммуны скромников поддерживают клинику, считая, что это — вклад в будущее их детей и внуков. Примерно 75% годового бюджета, составляющего \$2.5 млн, поступают из благотворительных фондов, в том числе \$850 тыс. от благотворительных аукционов, устраиваемых родителями, где продаются самодельные игрушки, цветы, сладости и кондитерские изделия ручной работы, мебель и еще многое другое. Благодаря полученной от продажи выручке стоимость визита к врачу или лабораторного анализа не превышает

\$150, что на 70% меньше цены аналогичных услуг в каком-нибудь академическом медицинском центре при сравнимом качестве обслуживания.

Мортон знал, что лечение нужно начинать сразу после генетического тестирования, которое следует проводить при рождении ребенка, и оказывать квалифицированную помощь вплоть до наступления юношеского возраста. К сожалению, об упреждающих мерах проще говорить, чем реализовать их. Вот две из многих других проблем: корректный генетический анализ бессмыслен, если он сделан слишком поздно, а самая «умная» молекулярная терапия бесполезна, если она стоит так дорого, что ее невозможно оплатить. Наша клиника — это то место, где наука смыкается с практикой; она позволяет членам коммуны самим заботиться о себе, избегая всевозможных бюрократических проволочек, свойственных официальной медицине.

Весь первый этаж клиники занимают современные секвенирующие приборы. Начиная с 1998 г. сотрудники нашей лаборатории, возглавляемой Паффенбергером, совместно с врачами клиники идентифицируют ежегодно от пяти до 15 специфичных для данной популяции амишей генных вариантов. Сфокусировавшись на молекулярно-генетических методах, мы получаем возможность с высокой точностью диагностировать большинство генетических заболеваний за время, не превышающее 24 часа, и за сумму менее \$50. Это позволяет предугадывать время возможного проявления патологического процесса и его течение.

В 1994 г. Мортон в тесном сотрудничестве с Нейлором провел выборочный скрининг новорожденных в масштабах штата с целью выявления больных GAI. А несколькими годами позже Стивен Гудман (Stephen I. Goodman) из Медицинской школы при Колорадском университете идентифицировал мутацию, вызывающую данное заболевание у амишей. Это существенно ускорило и удешевило тестирование. Выявляя детей — носителей GAI-мутации до появления симптомов заболевания и применяя интенсивную терапию, мы уменьшили риск инвалидизации с 94 до 36%, и это довольно большая величина.

В 2006 г. мы в сотрудничестве с Ричардом Финкелем (Richard Finkel), основателем компании *Applied Nutrition*, которая специализируется на пищевых добавках, разработали так называемую «медицинскую формулу» — специализированную диету для детей, больных GAI. Было известно, что ассоциированная с этой патологией мутация приводит к накоплению в головном мозге глутаровой кислоты и других токсичных веществ, образуемых из лизина, и что аргинин может блокировать поступление лизина в этот орган. Тщательным образом подбирая соотношение между этими двумя аминокислотами (с использованием

компьютерного моделирования), мы надеемся снизить содержание лизина в головном мозге и тем самым уменьшить выработку нейротоксинов.

Я проверил действенность этого подхода на 12 больных в ходе клинических испытаний, проведенных в период между 2006 и 2011 гг. У пролеченных детей выработка токсинов уменьшилась вдвое. Мы опубликовали эти результаты в 2011 г. и с тех пор пролечили 25 больных новорожденных. Результаты не вызывали сомнений: частота повреждений головного мозга уменьшилась до 5%, и почти все новорожденные — носители GAI-мутации, принимающие наши добавки, развивались нормально. В случае многих других генетических заболеваний аналогичный подход привел к уменьшению частоты инвалидизации и смерти на 50–95%, что однозначно свидетельствует о том, что ученые, которым не чуждо чувство сострадания, могут сделать очень многое для предотвращения мучительных болезней.

Популяций много — биология одна

Исследование редких генетических заболеваний сыграло особую роль в развитии молекулярной биологии. Только пристальное наблюдение за последствиями мутаций в том или ином гене позволяет получить полное представление о том, как тот же ген, но функционирующий нормально, влияет на биологию организма. Еще в 1657 г. Уильям Гарвей (William Harvey) прозорливо заметил, что лучший способ выведать у природы ее секреты состоит в исследовании редких заболеваний. Справедливость идеи Гарвея стала очевидна три с половиной века спустя. Вникнув в динамику взаимосвязи редких генных вариантов и психического статуса, мы не так давно раскрыли тайну одного из наиболее распространенных психических отклонений.

С Кэти, женщиной лет 40, согласившейся участвовать в нашем исследовании биполярного расстройства у амишей Пенсильвании, я познакомился ранним осенним утром. Она предпочла, чтобы мы встретились в сарае, где ее муж Дэвид занимался починкой небольших машин. Целыми днями Дэвид работал за двоих — заботился о Кэти, страдавшей биполярным расстройством уже более десяти лет, и о пятерых ребятишках. Для работы, дававшей хоть какой-то доход, времени почти не оставалось.

Впервые биполярное расстройство проявилось у Кейти после рождения второго ребенка. Ее речь стала очень быстрой, мысли разбегались. Временами она начинала без устали прибираться дом, не ложась спать. «Полы грязные, ужасно грязные», — повторяла она. Когда сверхдеятельное состояние сменялось депрессией, Кейти безучастно лежала на кровати, равнодушная к повседневным делам и членам семьи. Голоса мужа, детей,

родителей постоянно нашептывали ей откуда-то издалека: «Ты никчемная, пустая женщина». Но самым страшным ее мучением, на которое она неустанно жаловалась, когда мы с ней только познакомились, было ощущение переполненности желудка какими-то массажами, причинявшими постоянную боль: это были хронические перцептуальные галлюцинации.

Психические болезни — в том числе биполярное расстройство — встречаются в разных популяциях с частотой от 12 до 47%. В США на их долю приходится до 40% общего числа заболеваний среди молодых людей, а число самоубийств вдвое превышает число убийств. Изолированные группы, такие как амиши, во многом предпочтительнее как объект изучения наследуемости психических заболеваний и многих других распространенных патологий. Одно из таких исследований, «Изучение серьезных аффективных расстройств в популяциях амишей» (*Amish Study of Major Affective Disorders*), началось в 1976 г. и охватывало целые родословные с высокой частотой встречаемости биполяр-

Знания о действии генов позволят визуализировать клеточные механизмы с беспрецедентной степенью детализации и понять, как разные его молекулярные составляющие работают в норме и патологии

ных расстройств. В течение 30 лет под наблюдением находилось более 400 пациентов, обследуемых наиболее тщательным образом за всю историю медицинской генетики.

31 декабря 2011 г. Паффенбергер и я посетили одну из семейных встреч, организуемых Аланом Шулдинером (Alan Shuldiner) и исследовательской клиникой, построенной амишами при Мэрилендском университете. Ведущие психиатры рассказывали собравшимся «скромным людям» о психических заболеваниях, часто встречающихся в их семьях и коммунах. В завершение они подытожили результаты 35-летних исследований биполярного расстройства в популяциях амишей следующими словами: «Почти все, о чем мы здесь рассказали, вам известно». На пути к автомобильной стоянке меня остановили три сестры, которые участвовали в семейных встречах, подобной нынешней, уже более 20 лет. Девять из 11 родственников их поколения провели большую часть жизни в страданиях, которые несет с собой биполярное расстройство. Сестер интересовало, действительно ли в нашей

клинике, прославившейся тем, что берется за решение самых сложных задач, могут выяснить, какому гену они обязаны своими муками.

Со своим вопросом сестры попали в самую точку. Совсем недавно мы начали сотрудничество с Кеймбриджским институтом Брода в штате Массачусетс, чтобы оценить возможности секвенирования экзонов в рамках исследования редких генетических заболеваний. Экзом — это совокупность нуклеотидов всех экзонов, сегментов ДНК, кодирующих приблизительно 19 тыс. белков нашего организма.

Экзом — это примерно 1% генома человека, однако именно в нем содержатся гены, изменения в которых (мутации) могут вызвать наследственные заболевания. Его секвенирование — самый результативный и дешевый на сегодня способ идентификации генов, ассоциированных с той или иной патологией.

Исторически наша клиника занимается почти исключительно больными детьми, однако в психиатрии важны все аспекты жизни пациента —

психический статус членов семьи и членов общины; наше сотрудничество с Кеймбриджем позволило провести тестирование ДНК семьи взрослых амишей с биполярным расстройством. Примечательно, что у всех них обнаружился крайне редкий вариант гена, кодирующего белок *KCNH7*. Замена всего одного нуклеотида в этом гене приводила к искажению структуры белка в области, оставшейся постоянной в ходе эволюции у самых разных организмов. Изменения в таких консервативных участках обычно ко-

ренным образом сказывается на функции белков.

В течение следующих двух лет Сандер Маркс (Sander Markx) и Майкл Фест (Michael First) с факультета психиатрии Колумбийского университета помогли нам расширить круг обследуемых и более строго характеризовать их состояние. В результате мы получили возможность работать с такими исследовательскими центрами, как Медицинский колледж Уэйла Корнелла при Пенсильванском университете, Колледж Франклина и Маршалла и Институт медицинской генетики Маккьюсика — Натанс при Университете Джонса Хопкинса. Это сотрудничество приблизило нас к возможности отслеживать перемещения белка *KCNH7* в клетке, что позволило продемонстрировать, как мутации в нем меняют электростимуляцию нейронов, и создать статистическую базу для будущих открытий. Прежде всего мы идентифицировали специфическую мутацию, которая сигнализирует о высокой вероятности биполярного расстройства у амишей. Результаты исследований мы опубликовали в 2014 г., и теперь врачи и генетики

могут использовать связь между мутацией в гене *KCNH7* и психическими расстройствами при обследовании других популяций.

Больше всего белка *KCNH7* содержится в областях головного мозга, отвечающих за настроение и когнитивные способности. В этих областях он создает трансмембранные каналы, по которым осуществляется перенос ионов калия. Эфемерные волны этих ионов, направляющиеся то в клетку, то наружу, самым прямым образом связаны с тем, как мы думаем и что чувствуем. Нам трудно представить, что электрохимические сигналы лежат в основе эмоций, наркозависимости, психозов и суицидальных мыслей. Но, как показывает опыт, ничтожно малые изменения в срабатывании калиевых каналов могут привести к периодическим приступам бешенства и отчаяния.

Переход на генетический уровень позволит говорить о душевных расстройствах в конкретных терминах. Идентификация мутантного варианта гена *KCNH7* ценна потому, что это создает почву для совместных рациональных обсуждений проблемы медиков с пациентами и помогает устранить у больных чувство вины и стыда за свое поведение. Если говорить о ближайшем будущем, то установление связи между определенной мутацией и биполярным расстройством поможет своевременно начать лечение таких больных, как Кэти. В отдаленной перспективе можно будет синтезировать лекарственные вещества, которые воздействуют на *KCNH7*-каналы. Здесь мы вплотную подходим к некоей разновидности персонифицированной медицины, созданию целого класса терапевтических средств для лечения биполярного расстройства у людей, относящихся к самым разным популяциям.

Взгляд в будущее

Исследования генетики биполярного расстройства у амишей — это на самом деле ключ к будущему медицины, история о том, как генетическая информация могла бы использоваться для предсказания нашего будущего. В своей клинике мы используем сегодня простой и недорогой метод анализа крови, отбираемой из пупочного канатика новорожденного, что позволяет оценить риск возникновения биполярного расстройства на 30 лет вперед. Поскольку психическим заболеванием у взрослых часто предшествуют такие симптомы, как колебания настроения и перемены в поведении, можно, ориентируясь на эти пока малозначительные отклонения, провести ДНК-анализ, оценить вероятность развития патологии и принять меры, позволяющие человеку жить полноценной жизнью. Но следует ли проводить скрининг всех новорожденных амишей для выявления дефектного *KCNH7*-гена?

Этот вопрос становится все более актуальным и касается не только таких людей, как амиши. Просмотрите внимательно свой экзом, и вы

найдете от 20 до 40 тыс. отклонений от нормы. 20% из этих генных вариантов могут повлиять на функционирование белков, а примерно 1 тыс. крайне редки, возможно даже свойственны только вам. Сколько же вариантов могут повлиять на ваше будущее? И как быть с теми, которые окажутся неблагоприятными? Ответ зависит от того (по крайней мере отчасти), что мы считаем важным для данного человека в данное время. Может статься, этим определяется успех (или неуспех) лечения: популяционные данные, собранные по крупницам за последние 25 лет, подобны розеттскому камню. Они позволяют смотреть на генетические показатели через призму специфического социального контекста, приспособивая терапию к пациенту: начать нужное лечение в нужное время.

В масштабах популяций такого рода знания о действии генов позволят визуализировать клеточные механизмы с беспрецедентной степенью детализации и понять, как разные его молекулярные составляющие работают в норме и патологии. Но страдающая сторона — не эти составляющие, а человек. Клиницисты и молекулярные биологи, работающие бок о бок над решением проблем одного больного, могут искусно вплести геномику в медицинскую практику, придумав стратегии, работающие на опережение.

Педиатрия — та область, которая подходит для проверки этих идей как нельзя лучше. В нашей клинике знания и умение шагают в ногу. Работа с детьми заставляет нас использовать предсказательную силу генетики, ставя во главу угла результат. Занимаясь одним ребенком, потом вторым, третьим, мы постепенно заполняем пробел между геномными исследованиями и повседневными медицинскими мероприятиями, что в нашей клинике представляет собой рутинную практику, движимую знанием, что нужно именно этому пациенту здесь и сейчас. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Prevention of Brain Disease from Severe 5,10-methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. Kevin A. Strauss et al. in *Molecular Genetics and Metabolism*, Vol. 91, No. 2, pages 165–175; June 2007.
- Genetics, Medicine, and the Plain People. Kevin A. Strauss and Erik G. Puffenberger in *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Vol. 10, pages 513–536; September 2009.
- One Community's Effort to Control Genetic Disease. Kevin A. Strauss, Erik G. Puffenberger and D. Holmes Morton in *American Journal of Public Health*, Vol. 102, No. 7, pages 1300–1306; July 2012.
- A Population-Based Study of *KCNH7* p.Arg394His and Bipolar Spectrum Disorder. Kevin A. Strauss et al. in *Human Molecular Genetics*, Vol. 23, No. 23, pages 6395–6406; December 1, 2014.