



ТЕКСТ: АЛЕКСАНДР ГРЕК

## Ящик Пандоры

В 2003 ГОДУ ЗАКОНЧИЛСЯ КРУПНЕЙШИЙ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОЕКТ В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ THE HUMAN GENOME PROJECT, КОТОРЫЙ ОПРЕДЕЛИЛ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НУКЛЕОТИДОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ЧЕЛОВЕЧЕСКУЮ ДНК, И ИДЕНТИФИЦИРОВАЛ ОКОЛО 25 ТЫС. ГЕНОВ В НАШЕМ ГЕНОМЕ. В НЕКОТОРОМ СМЫСЛЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВО БРОСИЛО ВЫЗОВ БОГУ, ПОЛУЧИВ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НЕ ТОЛЬКО СЕБЕ ПОДОБНЫХ, НО И ПОДОБНЫХ БОГАМ. МЫ РЕШИЛИ ПОГОВОРИТЬ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕВОЛЮЦИИ С ОСНОВАТЕЛЯМИ ДВУХ ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ КОМПАНИЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ УСЛУГИ В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГЕНОМА, АРТЕМОМ ЕЛМУРАТОВЫМ И СЕРГЕЕМ МУСИЕНКО.



**АРТЕМ ЕЛМУРАТОВ**, сооснователь, директор по развитию компании Genotek



**СЕРГЕЙ МУСИЕНКО**, сооснователь, генеральный директор Atlas Biomed Group

\_\_\_\_\_ ЗАКОН МУРА. Проект расшифровки человеческой ДНК потребовал 3 млрд долл. Первоначально секвенирование — определение последовательности белков в ДНК — стоило космически дорого, первые расшифровки обходились дороже 10 млн долл. Предполагалось, что цена будет падать согласно эмпирическому закону Мура в области микроэлектроники, который гласил, что количество транзисторов, размещаемых на кристалле интегральной схемы, удваивается каждые 24 месяца. И первые четыре года так и было, но после 2007 года стоимость секвенирования стала снижаться значительно быстрее; правда, в районе 2015 года она застыла на отметке примерно 1000 долл. за полную расшифровку генома — это предел современных технологий. Впрочем, уже на подходе методы

секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing), в частности нанопоровое секвенирование от Oxford Nanopore, одной из самых известных компаний в этой области. Новый метод позволит провести полный генетический анализ по одной-единственной цепочке ДНК. И самое

главное, дешево. Пока технология находится в стадии доработки, но сомнений в ее успешности нет.

«Я абсолютно убежден, что полный геном придет в нашу реальность как рутинный тест, — говорит Сергей Мусиенко. — Может, не через год, но через три года наверняка.

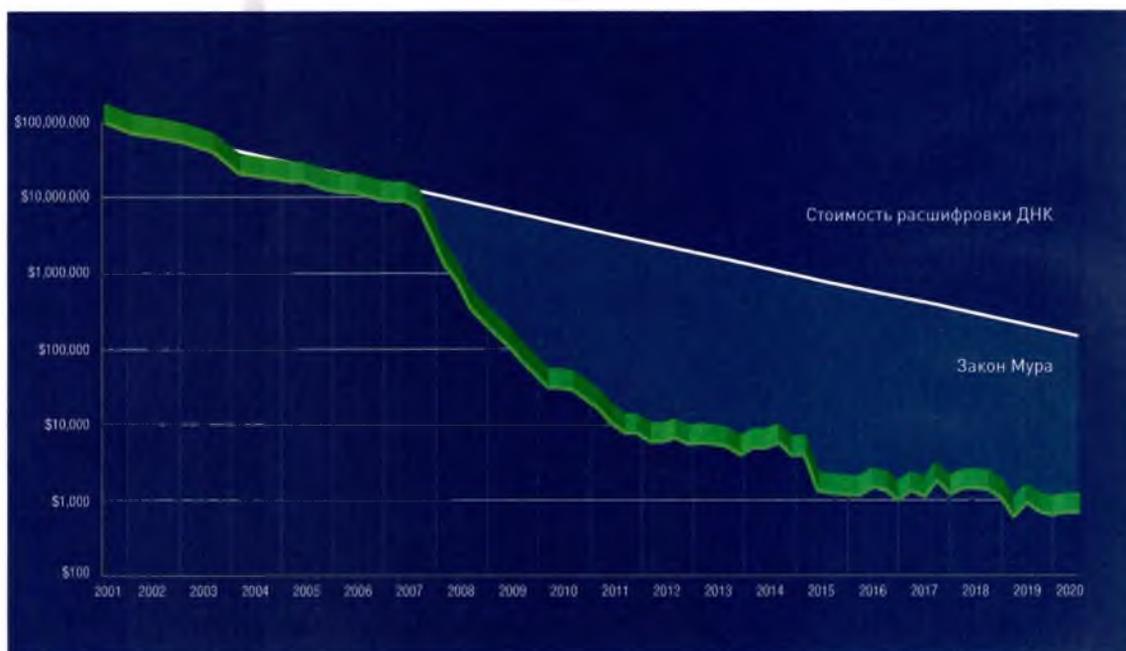
татов интерпретации генетического теста».

#### ЧТО КАРТЫ ПОКАЖУТ

Существуют разные методы определения последовательности белков в ДНК. Один из наиболее простых и дешевых — ПЦР-тест, которым сейчас детектируют коронавирус. Самая массовая

теста этого более чем достаточно, потому что все интересные места, про которые науке известно и которые несут значимую информацию для пользователя, как раз укладываются в эти рамки.

С расшифровкой генома и возможностью его редактирования связывали большие надежды.



**«Я абсолютно убежден, что полный геном придет в нашу реальность как рутинный тест»**

Уже сейчас себестоимость лабораторной части изучения полного генома составляет около 500 долл. — еще два года назад было 1500–2000. Мы приближаемся к психологическому порогу в 100 долл. После этого люди станут получать расшифрованные полные геномы при рождении, и первая страница электронной медицинской карты будет начинаться с резуль-

и отработанная технология — чиповые тесты (microarray), которые дают лишь частичную расшифровку; самые дорогие, на которые уходит почти месяц, — полная расшифровка ДНК. Например, ПЦР-тест определяет максимум 10 конкретных участков в геноме, а в наиболее массовых генетических тестах на микрочипах — около 700 тыс. Для потребительского

Предполагалось, что мы прочитаем геном — и сразу увидим источники онкологических заболеваний, научимся лечить Альцгеймер, Паркинсон, нейродегенеративные заболевания и диабет. Словом, найдем причины всех болезней, починим дефективные гены — и все будут здоровыми, а может, даже бессмертными. Лет за десять после расшифровки генома

эти надежды растаяли. Выяснилось, что за большинство болезней отвечают сотни, а то и тысячи фрагментов ДНК, причем каждый вносит невысокий и незначимый вклад. Использование мощных нейросетей позволяет разве что предсказывать с определенной точностью риск возник-

доставляющим услуги по расшифровке ДНК. Во-первых, это таргетированная медицина — precision medicine. Более «ювелирные» лекарства — в отличие от традиционных «блокбастерных», которые гарантированно помогают большинству, но производят в организме переполох, как от хорошей бомбы. Во-вторых, генетическая терапия, gene therapy, когда методами генной инженерии пытаются исправить дефектный генетический код. И третья область, которая относится скорее к развлечениям, — тут и рассказ, откуда твои предки, и способность улавливать запах, например, спаржи, и вероятность облысения, и даже вероятность попадания в правильные ноты и чихания на солнце.

**ПАДЕНИЕ СТОИМОСТИ** полной расшифровки человеческой ДНК, по данным National Human Genome Research Institute, по сравнению с прогнозами закона Мура. Плато в 1000 долл., как утверждают специалисты, временное.

новения этих заболеваний — если, конечно, они помимо генетики не связаны с образом жизни, как, например, диабет. Хотя и эта информация полезна: зная о своей предрасположенности к диабету, можно простой диетой избежать большинства проблем.

Но есть три области, которые уже сейчас позволяют держаться на плаву компаниям, пре-

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА

Генетический тест позволяет найти мутации, которые напрямую связаны с наследственными заболеваниями. Те, в которых заболевание вызывает всего один ген, так и называются — моногенные. Таких болезней много, больше 6–7 тыс. видов, но каждое из них очень редкое. Хотя в итоге мы все равно получаем более 1% населения с моногенными проблемами. «Генетический тест здесь полезен с двух сторон, — говорит Артем Елмуратов. — Во-первых, он может помочь



диагностировать наследственное заболевание. А во-вторых, позволяет выявить рецессивные мутации, которые у человека не проявляются, но могут проявиться у его будущего ребенка, если совпадут с рецессивными мутациями партнера. На мой взгляд, этот тест должны проходить все пары, планирующие беременность. Без исключений». Многие сталкивались в последнее время в соцсетях с кампаниями по сбору средств на лекарства для больных детей по 2 млн евро за укол. Это как раз первые ласточки генетических

препаратов. Специальный вирус, который нацелен на конкретного человека и модифицирует его ДНК, убирая дефектный участок при моногенных заболеваниях. Почему лекарство стоит 2 млн евро? Потому что туда заложена стоимость исследований и подготовки этого вируса. Пример — препарат для лечения дистрофии сетчатки глаза, к которой приводит мутация всего одного гена — RPE65. Совсем недавно на рынке появилось средство, которое останавливает заболевание, возвращает пациентам зрение. Препарат содержит



■  
**ТЕСТ**, показавший, что у вас найдены генетические маркеры великих спортсменов, не гарантия олимпийских медалей. Вклад удачных генов оценивается процентов в пять. Остальные 95% — чемпионский характер и железная воля.

вирус и здоровый ген RPE65. Благодаря вирусу ген попадает в клетки сетчатки глаза, после чего становится возможен синтез нормального белка RPE65. Он нужен, чтобы свет мог преобразовываться в электрический сигнал, который интерпретирует мозг. Правда, людей с такими заболеваниями на планете всего 2000. Сейчас зарегистрировано около шести подобных

лекарств: заболевания очень редкие, пациентов мало, стоимость препаратов крайне высокая.

#### ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Еще один плюс ДНК-тестов — фармакогенетика, связанная с индивидуальной реакцией на лекарства. Сейчас практически любой тест даст вам список переносимости и дозировок разных препаратов. У меня, например, на

генетическом уровне низкая эффективность аспирина и высокий риск побочных эффектов кофеина. Современные нейросети позволяют выявлять гораздо больше признаков многофакторных болезней, таких как диабет, онкология, болезнь Крона, язвенный колит; способны оценить риск их возникновения и дать рекомендации по изменению образа жизни, чтобы максимально

фармакогенетические маркеры — это увеличивает эффективность лечения и, что очень важно, сократит время до того момента, как терапия сработает», — объясняет Артем Елмуратов.

#### КАК ВЫРАСТИТЬ ГЕНИЯ

В США ДНК-тесты сдали уже более 30 млн человек. Но главной их мотивацией было не собственное здоровье и даже не история предков. Хотя тесты на установление отцовства дают генетическим лабораториям постоянную загрузку. Многие хотят получить ответы на вопросы, чем лучше заниматься в жизни или куда отдать учиться детей. Например, мой тест показал предрасположенность к лыжным гонкам на 15 км, плаванию и хоккею с шайбой: некоторые мои последовательности генов встречались и у выдающихся спортсменов. «Тест может показать, что ребенок склонен к хоккею или еще чему-нибудь, но не все зависит от генетики, — рассказывает Сергей Мусиенко. — Сигнатуры в образе жизни значительно сильнее, они перевешивают сигнатуры генетические. Иными словами, если мы потенциально какой-то паттерн хоккеиста и можем выбрать, то его вклад на больших цифрах будет плюс-минус 5%». То же показывает и статистика. Посмотрите на чемпионов мира: у 95% из них родители были выдаю-

щимися спортсменами, причем не обязательно в той же области. Следовательно, они понимали, как правильно тренировать и мотивировать своих детей. Генетическая предрасположенность действительно добавит 5% к способностям. Но знаете, что в тысячу раз повысит вероятность того, что ваш сын заиграет в НХЛ? То, что там играл его папа. Претензии стоит предъявлять в первую очередь не к генам, а к себе.

То же самое происходит и с генетическим подбором диет и питания. Что-то из этого работает — например, можно посмотреть метаболизм кофеина и алкоголя и сделать выводы. Очень хорош тест на лактозную непереносимость. Можно посмотреть риски глютеновой энтеропатии и перейти на безглютеновую диету. Но глютен, обычный белок, вызывает аллергию всего у 0,1% людей.

#### ДИЗАЙНЕРСКИЕ ДЕТИ

Самый спорный вопрос — генетическая модификация детей. Технологический барьер в этой области давно пройден: существуют инструменты для редактирования любых эмбрионов, как животных, так и человека, например CRISPR/Cas9. Есть множество методов, даже в самой простой лаборатории можно точно изменить геном. Любую из 3,2 млрд букв — с эмбрионом это легко получается.

**«Самый спорный вопрос — генетическая модификация детей. Технологический барьер в этой области давно пройден: существуют инструменты для редактирования любых эмбрионов, как животных, так и человека, например CRISPR/Cas9».**

подобный риск нивелировать. «Это и есть логика превентивной медицины, — говорит Сергей Мусиенко. — И с экономической точки зрения это оправданно: предотвратить болезнь в тысячи раз дешевле, чем потом ее лечить». Один из самых частых случаев, когда фармакогенетика пригодится, — лечение депрессий. «При подборе терапии можно использовать

Проблема в другом: мы не знаем точно, как повлияет замена некоторых участков ДНК на остальной организм, мы в самом начале пути и пока не слишком хорошо понимаем работу ДНК. Поэтому научное сообщество так единодушно осудило эксперименты китайского ученого Хэ Цзянькуя по редактированию генома близнецов. Общая позиция всего мира сейчас такова: эта технология под строгим запретом. На уровне ядерной программы.

Будут ли такие эксперименты проводиться подпольно? Скорее всего, будут. Но массовым явлением точно не станут, и в ближайшее время заказать, скажем, за 10 тыс. долл. цвет глаз ребенка вряд ли удастся. Однако ящик Пандоры



человечество все же приоткрыло.

#### НЕЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР

Долгое время нашу генетику подправлял естественный отбор. Было как минимум три фильтра, которые влияли на качество людей. Пренатальный: зачатие не происходило, если родители нездоровы. Натальный: беременность не заканчивалась рождением ребенка, если что-то пошло не так. И постнатальный: детская смертность. Современная медицина практически разрушила все эти фильтры: сегодня зачать сумеет кто угодно, выносить можно кого угодно, а родившимся детям не дадут умереть. Пессимисты говорят, что к 2030 году каждый второй ребенок в развитых странах будет генетически дефектным. Половине населения Земли нужны будут поддержи-

вающие медикаменты для того, чтобы просто жить. Как любое живое существо, мы основаны на генетических мутациях, мы убрали природные фильтры и теперь придумываем, как с этим быть.

Выход — gene treatment, генетические лекарства, а по сути — вирусы, у которых есть «боевая» часть, которая провоцирует защиту ДНК, и полезная, которая заменяет нужный фрагмент ДНК. На эти исследования уже сейчас тратятся фантастические деньги, самыми высокооплачиваемыми и дефицитными специалистами в мире становятся молекулярные биологи и вирусологи. Генетических лекарств будет все больше: зачем принимать поддерживающие препараты, если можно поправить ДНК? Вот человек постарел,

накопились дефекты в ДНК — надо просто принять таблетку, которая подарит 10–20 лет жизни. Правда, стоять такие средства будут очень-очень дорого, ведь каждое нужно произвести под конкретного человека, индивидуально. Выбор небольшой: либо будешь платить фармкомпаниям до конца жизни, либо умрешь. И это еще не все плохие новости. Эксперименты с модифицированными вирусами — а именно они являются генетическими лекарствами — неизбежно начнут выходить из-под контроля. Это значит, что мы станем все чаще и чаще получать новые условные COVID'ы. Которые будут взламывать нашу иммунную систему все новыми и новыми способами. А, как показал COVID-19, мы к этому абсолютно не готовы. ПМ



**НОВЫЕ ГРАНТЫ** на общую сумму около 29,5 млн долл. позволят ученым генерировать и поддерживать наиболее полную эталонную последовательность генома человека. Известная как рап-genome, более полная эталонная последовательность будет представлять 350 геномов из человеческой популяции.