

ЗАВТРА НАЧИНАЕТСЯ СЕГОДНЯ

ОТ АВТОРА
БЕСТСЕЛЛЕРА
«ПРАВИЛА ЗДОРОВОЙ
И ДОЛГОЙ ЖИЗНИ»
ПЕРЕВЕДЕНО
НА 20 ЯЗЫКОВ

**КАК
ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ
ДОСТИЖЕНИЯМИ
ANTI-AGE МЕДИЦИНЫ**

- Как отменить старость
- Как дожить до расцвета отечественной медицины
- На пороге генной медицины
- Наука работает для вашей здоровой и долгой жизни

ДЭВИД АГУС

знаменитый американский
врач, подаривший Стиву Джобсу
многие дни жизни без боли



Дэвид Агус

**Завтра начинается сегодня. Как
воспользоваться достижениями
anti-age медицины**

«ЭКСМО»

2016

УДК 613
ББК 51.204.0

Агус Д.

Завтра начинается сегодня. Как воспользоваться достижениями anti-age медицины / Д. Агус — «Эксмо», 2016

ISBN 978-5-699-87316-6

Доктор Дэвид Агус, врач, который сумел максимально продлить жизнь Стиву Джобсу, автор двух бестселлеров о здоровой и долгой жизни, в своей третьей книге раскрыл секреты медицины настоящего, рассказал о ее будущем и объяснил, как до него дожить и сохранить здоровье. Уже через несколько лет, по исследованиям доктора Агуса, двигаясь теми же темпами, что сейчас, медицина позволит нам получить хорошую физическую форму и похудеть без диет, создаст каждому иммунную систему для борьбы с главной проблемой современного мира – раком, будет менять ДНК, снизит до минимума риск сердечного приступа, остановит старение и разработает препараты без побочных эффектов. Это все – картина будущего! Но ради его достижения начать оберегать свое здоровье и соблюдать правила, которые вы найдете в этой книге, нужно с самого первого дня, как вы начнете ее читать, то есть уже сегодня!

УДК 613
ББК 51.204.0

ISBN 978-5-699-87316-6

© Агус Д., 2016

© Эксмо, 2016

Содержание

Вступление	7
Введение	9
Добро пожаловать в «Завтра начинается сегодня»	13
Дивная новая реальность	14
Вы сами в ответе за свое здоровье	17
Возможности организма и их отсутствие	19
Глава 1	21
Многообещающие исследования	23
Еще одно наследие Стива Джобса	26
Старое вино в новой бутылке	29
Хорошим бактериям – хорошая репутация	36
Глава 2	38
Тело – сложная система	40
Как обмануть смерть и рак	47
Взлом кода и генов	54
Спасут ли нас стволовые клетки	57
Что говорят теломеры	59
Конец ознакомительного фрагмента.	60

Дэвид Агус

Завтра начинается сегодня.

Как воспользоваться

достижениями anti-age медицины

Моим дорогим детям, Сидни и Майлз

25 мая 1961 года президент Джон Фитцджеральд Кеннеди объявил: «Я считаю, что наша страна должна посвятить себя достижению цели: до конца десятилетия высадить человека на Луну и вернуть его в целости и сохранности».

20 июля 1969 года Нил Армстронг и команда «Аполлона-11» с трудом, но посадили лунный модуль, прежде чем у него закончилось топливо. Армстронг, в конце концов, сделал первый шаг по Луне. Средний возраст сотрудников Центра управления полетами в Хьюстоне составлял двадцать шесть лет. Это значит, что ученым и инженерам в ЦУПе было всего по восемнадцать лет, когда Кеннеди в 1961 году произносил свою речь. Подростки, слушавшие Кеннеди, стали частью будущей космической программы. Вы и ваше поколение – наше будущее в деле здравоохранения и медицины. Вы нужны нам, мы надеемся на вас – что вы сможете продолжить «наше завтра».

И моему партнеру, лучшему другу и жене Эми:

Твоя любовь и поддержка ежедневно вдохновляют меня. Я так рад, что наслаждаюсь «Завтра начинается сегодня» вместе с тобой...

...Большинство людей вырастут довольными своей неволей и никогда даже не помыслят о революции.

Олдос Хаксли. Дивный новый мир, 1932

Дэвид Агус – признанный мировой лидер в области новых медицинских технологий, профессор, доктор медицинских наук, директор Калифорнийского центра прикладной молекулярной медицины, директор Калифорнийского Вестсайдского онкологического центра, обладатель множества премий и наград.

Вступление

Руководителя медицинского направления Ольги Шестовой



Книга доктора Дэвида Агуса, которую вы держите в руках, на английском языке называется «Lucky Years» – «Удачные годы». Знаменитый американский врач, лечивший Стива Джобса, назвал ее так, потому что людям, живущим в XXI веке, повезло намного больше, чем всем предыдущим поколениям. Впервые в истории у врачей есть в распоряжении вся информация, необходимая, чтобы сделать нас здоровыми, чтобы мы выглядели так, словно мы на несколько десятилетий моложе. В эксперименте уже найдены пути остановки старения и обновления организма, дремлющие внутри нас. Есть все шансы, что мы проживем гораздо более долгую и приятную жизнь, чем когда-либо считалось возможным – благодаря внедрению в широкую практику «лекарства от возраста», а также поразительному объему новых медицинских знаний и технологий.

Стив Джобс искренне не понимал, почему доктор Агус не может просто «отладить» его, как его инженеры отлаживают устройства или программу. Но это время не за горами.

В книге Дэвид Агус приводит конкретные указания и способы, как жить и лечиться (и как НЕ НАДО лечиться), чтобы увидеть эти еще более удачные годы. Он просит учесть, что нельзя лишний раз прибегать к лекарствам, исследованиям и операциям. Например, даже в самых благополучных странах более 40 % лекарств – подделки, которые в лучшем случае никак не повлияют на организм, а в худшем – отнимут несколько лет жизни. И даже не всякая болезнь, даже с виду тяжелая, приводит без экстренного вмешательства к печальным последствиям. Например, длина периода воспаления аппендикса никак не связана с риском его разрыва, и часто можно вылечить аппендицит антибиотиками, без его удаления.

Ученые разрабатывают лекарства, останавливающие развитие когда-то смертельных недугов вроде сердечных болезней, и пытаются разобраться, как с помощью иммунной системы уничтожить рак. Они разрабатывают компьютерные приложения, которые помогают регулярно, в текущем режиме, отслеживать ключевые параметры нашего биологиче-

ского функционирования, в том числе сахар в крови, качество сна, пульс, давление, уровень стресса, количество пройденных километров, настроение и даже факторы риска для самых разных проблем – от депрессии до рака.

Уже близко то время, когда в зрелом возрасте человек получит определенную дозу препарата или нужных белков, чтобы побороть хронические болезни типа диабета и ожирения, очистить сосуды и печень, расправиться с артритом и подарить новую жизнь суставам, сбалансировать гормональный фон, предотвратить деменции, остаться подвижными, ускорить обмен веществ, чтобы без усилий сбросить или поддерживать вес, избавиться от седины и вернуть свой естественный цвет волос, улучшить настроение и прогнать хроническую депрессию. Это, возможно, произойдет даже скорее, чем мы думаем.

Желаю Вам удачного чтения и долгих лет приятной жизни!

Руководитель медицинского направления
кандидат биологических наук Ольга Шестова

Введение

Новый взгляд на старые болезни

*О чудо!
Какое множество прекрасных лиц!
Как род людской красив! И как хороши
Тот новый мир, где есть такие люди!*

Уильям Шекспир. Буря, акт V, сцена 1

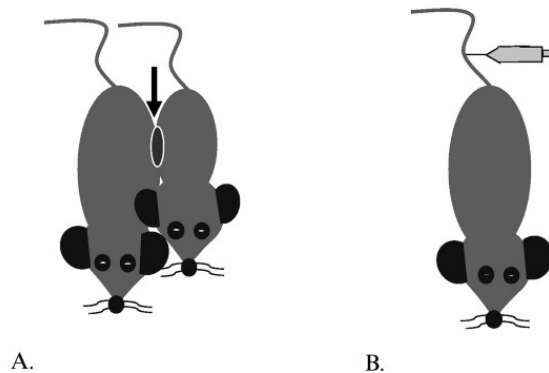
26-летняя мисс Ванда Рут Лансфорд, должно быть, думала о том, что все мы смертны, в тот день, когда сообщила о поразительном эксперименте [1]. Представьте двух крыс: одна старая и седая, другая – молодая и подвижная. Теперь представьте, что их хирургически соединили вместе: сняли тонкий слой кожи на боках и аккуратно сшили в этих местах. Грызуны, которых превратили в подобие сиамских близнецов, получили общее кровообращение: их сердца вместе перегоняли кровь, они обменивались другими телесными жидкостями. Мисс Лансфорд и ее коллеги хотели посмотреть, что из этого получится. В тех парах, что пережили неестественное объединение, старые крысы физически помолодели, словно найдя легендарный фонтан юности. Их шерсть стала более блестящей и яркой, глаза – не такими мутными, да и в целом они стали напоминать молодых крыс, прикрепленных к ним. 400-дневный самец (по человеческим меркам – мужчина средних лет) прожил почти столько же, сколько и юный собрат, к которому его прикрепили.

Когда мисс Лансфорд, диетолог и студентка Университета Корнелла, работавшая в лаборатории биохимика и геронтолога Клайва Маккэя, сообщила об этих результатах на конференции о проблемах старения, устроенной Нью-Йоркской академией медицины, никто – даже Лансфорд и ее помощники – не смогли объяснить феномен «обращения старения». Шел 1955 год; в тот год Федеральная комиссия по лекарственным средствам и пищевым продуктам одобрила вакцину от полиомиелита, впервые был описан эффект плацебо, в 76 лет умер Альберт Эйнштейн и родились Стив Джобс и Билл Гейтс [2].

Процедура, примененная мисс Лансфорд, – анатомическая связь двух организмов – к тому времени имела название: парабриоз. Она стала не первой, кто ее применил, но одной из первых, кто с ее помощью попробовал исследовать процесс старения. Трудностей было немало. В одном из описаний исследовательской статьи говорится: «Если две крысы не привыкли друг к другу, то одна из них будет грызть другой голову, пока полностью ее не уничтожит» [3]. Из шестидесяти девяти пар крыс, которые Лансфорд помогла соединить в лаборатории Клайва Маккэя, одиннадцать умерло от странной болезни, развившейся примерно через неделю-две после соединения партнеров; судя по всему, произошло отторжение тканей. Но выжившие пары дали надежду на то, что с недугами, от которых страдаем мы все, можно справиться.

В феврале 1956 года Маккэй, Лансфорд и еще один исследователь из Университета Корнелла, Фрэнк Поуп, опубликовали свои данные о восстановительном эффекте процедуры в журнале *Bulletin of the New York Academy of Medicine* под очень уместным названием «Экспериментальное продление жизни» (Experimental Prolongation of Life Span). В 1960 году результаты исследований мисс Лансфорд в лаборатории Маккэя легли в основу ее кандидатской диссертации [4]. Но дальнейшего развития исследования не получили, несмотря на столь интригующие начальные данные. За шестьдесят лет они практически не продвинулись. Что интересно, можно получить неплохое представление о том, в какой атмосфере при-

ходилось работать ученым, прочитав первый абзац их работы: «На данный момент человечество добилось не слишком большого прогресса в деле [изучения старения], потому что люди предпочитают расходовать энергию для улучшения предполагаемой комфортности жизни и методов ведения войны».



Исследования, проведенные на лабораторных мышах, показывают, что молодая кровь избавляет старых мышей от некоторых симптомов старения, что говорит о том, что молодая кровь содержит «омолаживающий фактор». На рисунке показаны два способа остановки старения, применяемых в исследовании. А) *Гетерохронный парабиоз* – процесс, при котором старую мышь хирургически соединяют с молодой, сняв кожу с боков (в месте, указанном стрелкой), в результате чего при сращивании кожи их кровообращение становится общим. Б) Плазма молодой мыши (содержащая все белки) регулярно впрыскивается в хвостовую вену старой мыши.

Когда ученые из Калифорнийского университета в Ирвайне и Калифорнийского университета в Сан-Франциско в 1972 году изучили продолжительность жизни пар «старая крыса – молодая крыса», то обнаружили, что старые грызуны прожили на четыре-пять месяцев дольше, чем контрольная группа [5]. Это стало еще одним важным аргументом в пользу того, что молодая кровь может продлить жизнь, если ей дать циркулировать в старом животном. Но даже этого оказалось недостаточно, чтобы стимулировать дальнейшие исследования в этой области, и парабиоз списали в архив. Однако в начале XXI века биолог-исследователь стволовых клеток из Стэнфорда вернул методику к жизни. Он тогда работал под началом наставника, который научился сшивать мышей вместе еще подростком – не поверите, в том же 1955 году, когда был ассистентом патологоанатома в Монтане. Благодаря этому удалось совершить прорывы в современной биологии рака, эндокринологии и иммунологии [6,7]

В 2014 году ученые из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, Стэнфорда и Гарварда независимо друг от друга повторили хитрый маленький эксперимент Лансфорд и обнаружили, что старение у пожилых мышей можно остановить, пришив их к молодым мышам и соединив их кровеносные сосуды [8–11].

Так что же происходит с физиологической точки зрения, когда соединяются старость и молодость? Эта процедура активирует спящие стволовые клетки старых мышей, которые обращают «биологические часы» вспять и позволяют стволовым клеткам восстановить функции тканей. Стволовые клетки – это «материнские» клетки, которые могут стать клетками совершенно любого типа: от тех, что помогают биться вашему сердцу, до мозговых клеток, которые делают вас умными, – и к тому же еще могут обновляться и размножаться.

Неожиданный вывод, сделанный из недавних исследований, звучит следующим образом: секрет обновления стареющих органов дремлет внутри каждого из нас!

Будущие исследования покажут, как именно работает это явление остановки старения. Практически во всех исследованных тканях, в том числе в сердечной, мозговой и мышечной, кровь молодых мышей «вдыхает» новую жизнь в стареющие органы, пробуждая спящие стволовые клетки с помощью веществ, обычно связываемых с молодостью, – белков и факторов роста, которых много в молодой крови, но не в старой. Молодая кровь запускает рождение новых клеток мозга и системы, отвечающей за восприятие запахов. Еще она останавливает утолщение стенок сердца с возрастом, увеличивает мускульную силу и выносливость и лечит поврежденную ДНК в стволовых клетках мышц. Молодая кровь лечит поврежденные позвончики у старых мышей и улучшает память и способности к обучению. Исследование, проведенное канадской лабораторией в 2015 году, показало, что переломы голени у старых мышей лечатся быстрее и лучше, когда их присоединяют к молодым мышам, а не к мышам их возраста [12].

Никто не обратил внимания на работы мисс Лансфорд в то время – от них слишком уж веяло научной фантастикой, – но сейчас ими заинтересовался весь научный мир, и появляются все новые интереснейшие исследования. То, что когда-то казалось невероятной, нелепой идеей, которую быстро отбросили, оказалось гипотезой, нуждающейся в серьезной проверке. Действительно ли мы «уменьшаем возраст» животных? Переставляем биологические часы? Или же просто восстанавливаем функции тканей и помогаем им залечить повреждения?

Сейчас начались испытания на людях – переливания плазмы. Плазма – прозрачная жидкость соломенного цвета, составная часть крови, содержащая сложную смесь веществ и белков; некоторые из них помогают крови сворачиваться. Плазмы в крови содержится больше всего, но при традиционном переливании крови используются только красные кровяные тельца. По этой причине переливания крови не делают нас моложе. В 2015 году были проведены клинические испытания в Калифорнии: влияние молодой плазмы на пожилых людей с деменцией. Клинические испытания по лечению других болезней начались в 2016 году. Я сам провожу клинические испытания на пациентах с продвинутой стадией рака, которым не помогло лечение. Почти 90 % педиатрических раков излечимы. Если я могу убедить тело, что оно снова молодо, может быть, я смогу и вылечить рак?

Конечно, придется поработать с различными проблемами, чтобы предотвратить нежелательные потенциальные побочные эффекты – например, тело может отторгнуть перелитую плазму, дав опасный иммунный ответ. Кроме того, нужно рассчитать, как много и как часто нужно переливать плазму. Наконец, донорская плазма не может использоваться при долгосрочном или масштабном лечении. Нам нужно определить активные белки и превратить их в лекарства, доступные большому количеству людей. Впрочем, это даже будет хорошо, потому что предотвратит появление черного рынка плазмы, на котором юные и здоровые дети и подростки будут проливать кровь для тех, кто больше всех заплатит. Или, еще хуже, на этом рынке будут торговать фальшивой или испорченной плазмой. Подобные страхи вполне обоснованы. Медицина – одна из самых доходных отраслей для жуликов и преступников.

Секрет обновления стареющих органов, считают ученые, дремлет внутри каждого из нас, но будьте осторожны, не попадитесь на удочку мошенников, секрет еще не раскрыт.

Да и сам факт того, что при такой терапии активируются стволовые клетки, тоже довольно опасен. С одной стороны, он дает старому телу доступ к новым, энергичным клеткам. Но, с другой стороны, эти клетки со временем могут начать делиться неконтролиру-

емо, что вызовет рак или другие болезни. Несмотря на все это, идея очень многообещающа, причем на очень многих уровнях – нужно только понять, как минимизировать побочные эффекты и потенциал для недобросовестного бизнеса, а также обеспечить максимальное положительное действие. Представьте, что в зрелом возрасте вы получите дозу синтезированной молодой крови или нужных белков, чтобы предотвратить болезнь Альцгеймера, от которой страдали ваши предки, остаться подвижными, ускорить обмен веществ, чтобы без усилий сбросить или поддерживать вес, побороть хронические болезни вроде инсулинорезистентности и диабета, очистить печень и артерии, расправиться с артритом и подарить новую жизнь суставам, сбалансировать гормональный фон вашего тела и циркадные ритмы, чтобы чувствовать себя хорошо весь день, избавиться от седины и вернуть свой естественный цвет волос, улучшить настроение и прогнать хроническую депрессию, заставить тело вести себя и выглядеть так, словно вы на несколько десятилетий моложе. Это, возможно, произойдет даже скорее, чем вы думаете.

Добро пожаловать в «Завтра начинается сегодня»

Мы действительно живем в *дивном новом мире*, но это будет не антиутопия вроде той, что изобразил Олдос Хаксли в своей знаменитой книге.

Есть все шансы, что вы проживете гораздо более долгую и приятную жизнь, чем когда-либо считали возможным – благодаря не только «лекарству от возраста», получаемому при переливании плазмы, но и поразительному объему других новых медицинских знаний и технологий. Ученые разрабатывают лекарства, останавливающие развитие когда-то смертельных недугов вроде сердечных болезней, и пытаются разобраться, как с помощью иммунной системы уничтожить рак. Они разрабатывают компьютерные приложения, которые помогают нам регулярно и без усилий отслеживать ключевые параметры нашего биологического функционирования, в том числе сахар в крови, качество сна, пульс, давление, уровень стресса, количество пройденных километров, настроение и даже факторы риска для самых разных проблем – от депрессии до рака.

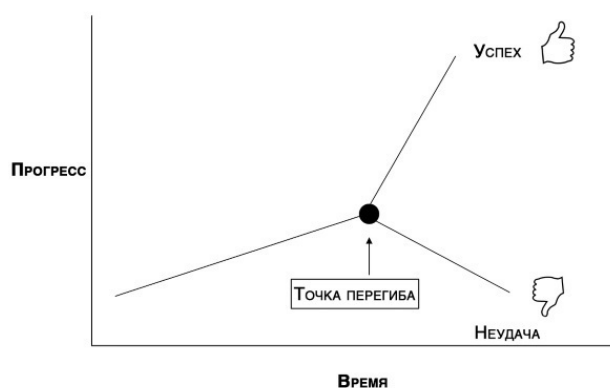
Впервые в истории у нас есть в распоряжении вся информация, необходимая, чтобы сделать здоровыми себя – а затем и всю планету. Если проще, людям, живущим в XXI веке, повезло намного больше, чем всем предыдущим поколениям. Вот почему я называю его «Удачными годами».

Если вам пятнадцать лет или меньше и вы живете в стране с высоким уровнем доходов, то вероятность того, что вы умрете от рака груди, болезней сердца, рака легких или лейкемии до 60 лет значительно снизится. Несмотря на более высокий уровень ожирения и малоподвижности, количество преждевременных смертей и инвалидностей из-за незаразных болезней (в т. ч. сердечных приступов, хронических респираторных заболеваний и диабета) в Соединенных Штатах Америки и других богатых странах снизилось благодаря недорогой и эффективной профилактике, раннему обнаружению, инструментам и политике лечения. Но нужно делать еще больше, и нам это удастся, если мы сделаем три вещи: поверим, что стареть вовсе не обязательно, подумаем о будущем и начнем воплощать его в жизнь уже сегодня.

Дивная новая реальность

«Завтра начинается сегодня» – судьба нашего биологического вида, к которой мы шли тысячелетиями. Но по-настоящему воспользоваться плодами новой эпохи не так просто. И лично вы, и все наше общество стоят на историческом перекрестке. Только те, кто научится мыслить, действовать и вести себя определенным образом, пожнут плоды невероятных возможностей, которые откроет перед нами медицинская революция.

Энди Гроув, бывший исполнительный директор Intel и наставник, оказавший на меня сильнейшее влияние в молодости, однажды рассказывал о точке перегиба в разработке технологии – критическом моменте, когда график «прогресс/время» меняет направление, те вещи, которые работали раньше, уже не работают, и доступными становятся новые, обязательные технологии. Люди (или компании), которым удастся адаптироваться к изменениям и воспользоваться новыми технологиями, добиваются огромного успеха, а тем, кому адаптироваться не удастся, терпят неудачу.



Концепция Энди Гроува: точка перегиба графика «прогресс/время». Адаптировано из книги «Выживают только параноики» [13].

Эта концепция часто используется в деловых кругах, но она вполне применима и к здравоохранению. Направление графика «прогресс/время» в медицине резко меняется, и мы все должны изменить наше мышление и поведение, чтобы воспользоваться всем, что предлагает нам «Завтра начинается сегодня» в плане борьбы с болезнями и преждевременной смертью. Вся дальнейшая книга «Удачные годы» посвящена точке перегиба, к которой мы подошли в здравоохранении, и тому, как реагировать на происходящую революцию. Цена, которую придется заплатить, если вы этого не сделаете, слишком высока.

Да, несмотря на огромный объем информации о том, как жить лучше, появившийся за последние два десятилетия, мы по-прежнему страдаем от хронических, изнурительных и в основном предотвратимых болезней, которые поражают нас во все более молодом возрасте. Я, доктор-онколог, каждую неделю вижу, как умирают люди, и считаю это категорически недопустимым. Меня очень радуют возможности, которые мы получаем сейчас. Но еще меня беспокоит то, что многие люди не смогут воспользоваться плодами этой медицинской революции, если не получат определенных базовых знаний и инструментов, которые позволят им действовать. В то же время нужно, чтобы общество постоянно и быстро строило инфраструктуру и выделяло ресурсы, которые сделают возможными дальнейшие изменения. Я надеюсь, что эта книга поможет нам всем сделать именно это.

Новые технологии и постоянно появляющиеся данные создали эру прецизионной медицины, которую иногда называют персонализированной медициной. Но прецизионная

медицина все еще не может выбраться из режима лечения: ею в основном пользуются, чтобы узнать, как лечить вашу болезнь уже после того, как вы заболели. Она еще не освоила мир профилактики. Но рано или поздно она это сделает и избавится от недостатков, искажающих нынешнюю отрасль. Например, знаменательная статья, вышедшая в 2015 году в *New England Journal of Medicine*, одном из лучших, наиболее уважаемых медицинских журналов в мире, предупреждает, что результаты ДНК-тестирования могут обладать огромными недостатками [14]. Генетические анализы, составляющие профиль вашей ДНК, вроде бы должны оценивать риск разнообразных недугов, в том числе рака, болезней сердца и болезни Альцгеймера.

Вы, наверное, думаете, что эти скрининги будут прямолинейными и недвусмысленными: вам выдадут какой-нибудь простой прогноз вроде «У вас повышенный риск развития рака груди из-за дефектной копии гена BRCA». Но если разным врачам дать одни и те же результаты анализа, они истолкуют их по-разному. Вплоть до того, что, видя один и тот же генетический дефект, один врач может сказать, что у вас повышенный риск развития какой-нибудь болезни, а другой – что пониженный. К сожалению, не все генетические мутации – вариации человеческой ДНК, которые еще называют «вариантами» – равны. Слово *мутация* несет в себе мотивы вредности и негативности, но так бывает не всегда. Некоторые мутации сильно увеличивают риск, другие – едва-едва, третьи вообще ничего не делают. Причем по большинству вариантов у нас вообще нет информации, что создает еще большую дилемму и для врачей, и для пациентов. Все еще усложняется, если учитывать, что большинство вариантов мало распространены; перед нами стоит труднейшая задача: выделить важные варианты и определить, насколько они важны. Правительство США помогло создать и финансировать ClinVar, базу данных для ученых всего мира, куда они анонимно вносят генетические открытия, но оно не следит за тем, используется ли эта технология для введения улучшенных стандартов, на основании которых можно будет точнее интерпретировать результаты.

Собственно, многие новые медицинские технологии работают без надлежащего надзора, так что из-за этого их труднее использовать эффективно или оградить от ошибок и неверного использования. В случае со скринингом ДНК компании проверяют множество генных вариантов; многие из них еще не оценены с точки зрения факторов риска для болезней.

В системе ClinVar, которую взяли за основу для статьи в *New England Journal of Medicine*, содержатся данные о более чем 172000 вариациях в почти 23000 генах [15]. Это лишь малая доля из миллионов известных вариантов, но, по крайней мере, данные о наиболее распространенных мутациях там есть. Почти 120000 из этих вариантов влияют на риск развития тех или иных болезней. Несколько лабораторий проанализировали чуть больше 10 % этих вариаций, что позволяет сравнить результаты. Но они не во всех случаях соглашались между собой об интерпретации. Одни ученые определили, что определенные варианты увеличивают риск болезни; другие сказали, что эти же самые варианты никак не влияют на риск или же их действие неизвестно. Сейчас разные интерпретации существуют более чем для 400 генетических вариантов – причем это интерпретации, которые могут повлиять на важное медицинское решение, например, установить ли вам в грудь дефибриллятор, чтобы уменьшить риск смерти от внезапной остановки сердца, или удалить ли здоровый орган, чтобы предотвратить развитие некоторых видов рака (например, груди или яичников).

Я сам столкнулся с неприятным эффектом от таких ошибок в собственной семье: одна из моих близких сдала анализ на риск развития болезни Альцгеймера. Генетический скрининг показал, что риск выше нормы. Она прожила с психологическим грузом от этих результатов два года, пока не сдала еще один анализ; обнаружился другой вариант гена, который *защищает* ее от убийственной болезни.

Вот еще похожий случай: у меня был 50-летний пациент с раком легких, давшим метастазы в другие органы. Вероятность выжить в таких случаях обычно довольно мала. Когда я заказал генетический анализ его опухоли в госпитале, который делал ему операцию на легких, генетических вариантов, которые поддаются лечению лекарствами, обнаружено не было. Но потом я заказал тестирование у другой лаборатории, и в этом анализе нашли вариант, на который лекарства действуют. Сейчас, четыре года спустя, пациент все еще жив – благодаря тому, что удалось найти цель и подобрать лекарства, замедлившие прогресс рака. Позже в книге я подробнее расскажу о таком тестировании, а также объясню, какие есть генетические варианты и как они скажутся на вашей судьбе. Смысл в том, что иногда лучше вообще не сдавать анализов, чем сдать и получить неверный результат, да и важности второго мнения недооценивать не стоит. В будущем, впрочем, такое тестирование станет более надежным, и надобность во втором мнении уменьшится.

Вы сами в ответе за свое здоровье

В следующих главах я опишу серьезные вопросы, на которые нам всем нужно будет ответить в «Завтра начинается сегодня». С какими этическими соображениями связаны многие новейшие достижения? Нужны ли строгие правила пользования? Кто будет возглавлять эти усилия?

Давайте я приведу вам хороший пример того, что мы потеряем в «Завтра начинается сегодня», несмотря на великие революции. В следующее десятилетие миллионы людей станут намного более здоровыми благодаря прорывным новым лекарствам. Но в то же время миллионы людей падут жертвами контрафактных препаратов. Более 40 % лекарств в третьем мире – подделки, но даже в США и Канаде врачи, аптеки и пациенты, сами того не зная, покупают плохие лекарства из-за слабых звеньев в цепочках поставок. Лекарство подделывать гораздо легче, чем деньги: для этого нужен только пресс для таблеток, который сейчас можно купить в Интернете меньше чем за 1000 долларов. Когда речь заходит о человеческой жизни, ставки высоки, особенно в областях медицины, где люди от отчаяния готовы на все. Сколько пациентов в Бостоне или Батон-Руж умерло от поддельных лекарств? Один из важнейших противораковых препаратов, бевацизумаб (авастин), в 2011 году подделали и продавали ничего не подозревавшим американцам, которые из-за этого потеряли несколько месяцев жизни [16].



Более 40 % лекарств – подделки, которые в лучшем случае никак не повлияют на организм, а в худшем – отнимут несколько лет жизни.

Мы тратим множество физических и умственных сил, чтобы защитить наши банковские счета, кредитные карточки и прочие важные вещи, а вот лекарства так не защищаем. Кроме того, у нас нет нормальных мер безопасности для производства и поставок пищи, из-за чего мы постоянно видим заголовки новостей о зараженном мясе или молоке, отзывах целых партий дорогостоящего товара, пугающих эпидемиях сальмонеллеза и листериоза, которые убивают незащищенных людей – и молодых, и старых. Мы должны улучшить технологию в пищевой и фармацевтической отраслях, иначе нас ждут серьезные проблемы.

А еще нужно, чтобы здравоохранение стояло выше политики. Вспомните, например, скрининг новорожденных с помощью анализа крови из пятки; такие анализы впервые стали брать в 60-х годах, сейчас они стандартны и обязательны по всей стране. Всех детей проверяют на тридцать с лишним редких, опасных для жизни заболеваний. В прошлом эти анализы крови исследовались, чтобы получить важнейшую информацию, которая может улучшить здоровье всех детей страны. Но в декабре 2014 года консервативным законодателям удалось добиться своего: президент Обама подписал закон, требующий информированного согласия на исследование каждого образца взятой крови, если оно финансируется государством. Новый закон, по сути, убил исследовательскую компоненту в анализах крови, потому что затраты и трудности, связанные с получением информированного согласия, слишком высоки. Кто-нибудь пострадал из-за того, как функционировала система предыдущие пятьдесят лет?

Ответ: нет. Зато тысячи жизней были спасены благодаря информации, полученной из «пяточных анализов»: они не только предупреждают родителей о возможных генетических или метаболических расстройствах детей, но и дают бесплатные, полуанонимные данные для важнейших исследований. (Я говорю «полуанонимные», потому что конкретные

имена скрываются, но некоторые важные для исследования данные, в частности пол, возраст и этническую принадлежность, сохраняют.) У одного ребенка из каждых 1500 развивается расстройство, которое можно обнаружить путем скрининга вскоре после рождения. Поскольку большинство новорожденных внешне выглядят нормально, до появления диагностируемых, заметных симптомов врожденную болезнь часто определить невозможно. А к тому времени последствия уже могут стать необратимыми.

Фенилкетонурия, или ФКУ, – один из примеров такого врожденного расстройства: в крови накапливается аминокислота под названием фенилаланин. На банках с газировкой пишут предупреждения о содержании фенилаланина, которого больные фенилкетонурией не в состоянии переварить. Это происходит из-за дефекта в гене, отвечающем за выработку фермента, необходимого для разложения этой аминокислоты. Если вы не знаете, что ваш ребенок с рождения несет в себе эту мутацию, то не узнаете, что фенилаланина нужно избегать; он содержится не только в газированных напитках, но и во многих белковых блюдах. Если новорожденный с ФКУ не пройдет скрининг вскоре после рождения, то ему угрожают серьезные проблемы с интеллектуальным развитием.

Сейчас мы знаем намного больше о врожденных болезнях вроде ФКУ благодаря всеобщим скринингам и исследованиям, проводимым на основе собранных данных. Но в 2015 году исследование почти 400000 новорожденных в Калифорнии застопорилось из-за нового закона: более половины участников отказались подписать согласие. Мой вопрос к вам: что важнее – врачебная тайна или прогресс?

Мы разрешаем людям водить машины до тех пор, пока они могут сдать все нужные тесты. Если вы постарели и у вас возникли проблемы со здоровьем, то вас лишат прав. Когда мы водим машину, наше поведение, что очевидно, непосредственно влияет на окружающих людей. Точно так же на окружающих сказывается и наше здоровье. Когда мы заболеваем и нуждаемся в медицинской помощи, это становится нагрузкой на нашу семью, общество и даже в какой-то степени государство. Мы все за это расплачиваемся.

Мы должны думать о здравоохранении точно так же, как о вождении автомобиля. Водить автомобиль – это не право, а ответственность. Здравоохранение – это тоже в первую очередь не право, а ответственность. И первый шаг к принятию на себя ответственности – и ради себя, и ради здорового общества, – требует важного инструмента, который вы сможете получить, прочитав эту книгу: понимания вашего личного контекста.

Возможности организма и их отсутствие

Когда мне приходится говорить пациентам и их опекунам, что я не могу уже ничего больше сделать, чтобы вылечить болезнь, и конец уже близок, то просто не могу не думать: *«Что я мог сделать иначе? Что они могли сделать иначе? Что могло изменить их судьбу? Были ли какие-нибудь клинические испытания, которые могли бы им помочь? Как они могли предотвратить прискорбную, мучительную безвременную смерть, чтобы прожить еще несколько заслуженных, приятных лет?»*

А потом приходится мириться с ответом: да, мы все могли многое сделать, но для этого им понадобились бы заметные изменения в образе жизни и даже *мыслительных процессах*. Вот что я имею в виду: что случится, если вы бросите зажженную спичку в лесу, влажном от выпавшей росы? Ничего не случится. А вот если вы бросите то же самое зажигательное устройство в сухой роще, где уже давным-давно не было дождя, то очень скоро начнется лесной пожар. Разница между двумя средами – влажной и сухой – оказывает определяющее влияние на то, как они отреагируют на искру.

Ваше тело сегодня – не такое, каким будет через пять, десять или двадцать лет и лучше заняться его состоянием прямо сейчас

Я часто пользуюсь этой аналогией, объясняя, почему один человек заболевает раком, а другой – может быть, даже его брат-близнец – не заболевает. Если бы я мог взять анализ ДНК у ста случайных прохожих старше пятидесяти лет, которых встречу на улицах Нью-Йорка, то у многих из них обнаружили бы мутации в генах, отвечающие за развитие лейкемии. Но лишь у очень немногих из них действительно начнется лейкемия. Почему? Давайте опять вернемся к лесу. В одном лесу пламя тут же гаснет, а в другом находит себе обильную пищу. В моем мире, применяя аналогию к человеческому телу, я называю это *контекстом*. В каждом из нас живет контекст, который мы должны уважать, принимая решения, связанные со здоровьем. То, что подойдет мне, может не подойти вам, в зависимости от нашего индивидуального контекста. Если мы больше узнаем о своем личном контексте, то сможем лучше принимать решения для себя.

Интригующая статья, вышедшая в 2015 году в журнале *Science*, привлекла внимание к тому факту, что образцы нормальной кожи, взятые с век здоровых людей – там часто проявляется рак кожи, вызванный воздействием ультрафиолетовых лучей, – оказались уже полны потенциальных драйверов, или мутаций, вызывающих рак [17]. Тем не менее несмотря на изменения генов, указывающих на рак, эти люди не болеют раком кожи. Почему? Наверное, потому, что для этих мутаций не нашлось контекста. Ультрафиолетовое излучение вызывает столько мутаций, что мы бы все болели раком кожи, если бы путь от этих мутаций к раку был неотвратимым и линейным. Но этого не происходит, что говорит о том, какой сложной болезнью является рак и как сложен его контекст – человеческое тело. Если упрощать, то изменения ДНК – необходимое, но недостаточное условие для образования рака.

Идея контекста действует во многих направлениях. Ваше тело сегодня – не такое, каким будет через пять, десять или двадцать лет. Более того, ваше тело проходит через разные контекстные фазы каждый час 24-часового циркадного цикла. Когда вы проснулись сегодня утром, ваш уровень гормонов был другим и будет другим, когда вы пойдете спать. В то же время ваша ДНК – унаследованный код вашей жизни, – скорее всего, прямо сейчас ведет себя совершенно иначе, чем завтра, через месяц или через несколько лет. Когда я учился в колледже, преобладающей точкой зрения было то, что наша ДНК по большей части не меняется. Но сегодня мы знаем, что это не так. Информация динамична и текуча; точно таковы же и свойства вашей ДНК. На выражение нашего генетического кода влияет и то, что

мы едим, и то, насколько часто мы поднимаем задницу, чтобы попотеть на тренировке, и то, как крепко мы спим, и то, какие лекарства и пищевые добавки принимаем, и даже то, во что мы верим. Все это изменяет наш контекст и влияет на риск болезни.

Слишком часто нам дают лишь общие рекомендации, в которых наш индивидуальный контекст не рассматривается. И в самом деле, в этой области здравоохранения стоит тот еще шум. На каждую, к примеру, научную статью, которая говорит правду, но остается похороненной в недрах литературы, приходится шесть статей с неправдой, которую раздувают СМИ. На каждого человека, говорящего «делайте так, а вот так не делайте», найдется тот, кто утверждает прямо противоположное. А потом мы слышим о потрясающих новых технологиях, которые могут уничтожить многие болезни, в том числе ожирение и рак. Вопрос в том, помогут ли они лично *вам*? Какие исследования действительно многообещающи и почему? Как среднему человеку получить доступ к самой продвинутой технологии и лечению? Какие медицинские идеи, основанные на анализе данных, оказались полной ерундой? Каким будет типичный визит к врачу в «Завтра...»? Высокотехнологичные стратегии – это, конечно, очень хорошо, и они скоро станут доступны для многих, но какие низкотехнологичные привычки стоит сохранить даже в «Завтра...»? Вы вот-вот все узнаете.

Взрывной рост доступной медицинской информации намного превысил нашу способность ее обрабатывать. Вот почему нам нужен новый способ принятия личных медицинских решений. В конце концов, «Завтра...» уже начались, и тем из нас, кто обладает достаточной информацией, чтобы действовать, станет везти лишь еще больше. Я не устану повторять: ваше право попасть в «Завтра...» зависит не от богатства, личных ресурсов или общественного положения. В старом мире медицины лишь те, у кого были деньги на операции и дорогую, эксклюзивную терапию, могли выглядеть моложе своих лет. Но теперь все изменилось. В «Завтра...» не будет имущественной дискриминации. Они – привилегия для подготовленных и знающих.

Одна из моих целей – показать вам, почему каждый человек должен участвовать в нашей великолепной системе здравоохранения ради общего блага. В конце концов, вы разве не хотите принять участие в лечении болезней? Вы вполне можете. Я надеюсь, что вы начнете относиться к жизни – и здоровью – по-новому. Как говорил сэр Уильям Ослер, отец американской медицины: «Ценность опыта не в том, что вы видели много, а в том, что вы смотрите мудро». Пришло время всем нам посмотреть на себя – и на будущее нашего здоровья – мудро.

Глава 1

Век развития медицины. Лекарство уже внутри нас

Меня очень занимает идея, что генетический код – цифровой. Ген – это длинная последовательность кодированных букв, похожая на компьютерную информацию. Современная биология, по сути, стала отраслью информационных технологий.

Ричард Докинз, британский биолог и писатель

Чуть ли не каждый день мне задают хотя бы один вопрос о том, является ли «здоровым» какой-нибудь X, Y или Z. Тем не менее я встречаю и множество скептиков и пессимистов, которые готовы сражаться с убедительной, неопровержимой информацией. Я очень разочаровался, когда узнал, что доверие людей к врачам за последние несколько десятилетий было сильно подорвано [1]. В 1966 году почти 75 % американцев говорили, что полностью доверяют лидерам медицинской профессии; к 2012 году эта доля упала до 30 %. Почему это происходит и что это значит для нашего коллективного и индивидуального здоровья? В другом исследовании социологи из Принстона обнаружили, что люди относятся к ученым точно так же, как к исполнительным директорам компаний и юристам: они считают профессионалов этих трех типов компетентными, но равнодушными. Своей работой они могут добиться уважения, но не доверия.

Пара ученых из Чикагского университета в 2014 году опросила более 1350 случайно выбранных людей; они письменно ответили на несколько вопросов. Поразительно, но половина американцев верит по крайней мере в одно из нижеследующих утверждений [2]:

- Компании сознательно загрязняют водопроводную воду огромным количеством опасных химикатов.
- Американское шпионское агентство заражает афроамериканцев ВИЧ (а сейчас некоторые даже говорят, что вирусы смертельных заболеваний вроде Эболы используются для всяких зловещих целей вроде контроля роста населения).
- Государство заставляет родителей делать детям прививки, несмотря на то что это повышает риск развития аутизма.
- Высокопоставленные врачи США скрывают информацию о натуральных лекарствах от рака, чтобы фармацевтические компании и дальше могли получать баснословную прибыль.
- Правительство и министерство здравоохранения притворяются, что не знают, что мобильные телефоны могут вызвать рак.
- Генетически модифицированные продукты (ГМО) – это заговор с целью уменьшить население мира: ничего не подозревающим покупателям продают ядовитую еду.

Особенно меня огорчило то, что наибольшее количество опрошенных – более трети – верит, что моя отрасль насквозь коррумпирована. Они думают, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) сознательно скрывает информацию об альтернативных методах лечения рака, для которых не требуется ни лекарств, ни радиации. Есть ли обоснования хоть у одной из этих теорий? Нет. К сожалению, многие люди не знают, где искать беспристрастную, достойную доверия информацию, так что опасные мифы никуда не исчезают. А торговцы сомнением и страхом всячески продолжают их поддерживать.

После публикации моей первой книги «Правила здоровой и долгой жизни» я провел эксперимент, который на многое мне открыл глаза. Мои авторитет и «образ» подверглись испытанию: четыре фокус-группы, разделенные по возрасту (две группы возрастом от 21 до

39 лет и две – от 40 до 60), просмотрели фрагменты моих выступлений на различных телешоу. Затем каждого участника опросили на тему их общего отношения к здоровью и реакции на мои слова. Замечу, что участников специально отбирали: все они активно интересовались информацией о здоровье и медицине, но никто из них не работал в системе здравоохранения. Меня называли дружелюбным, заслуживающим доверия, страстным и знающим человеком, но на этом все не закончилось. Я узнал, что американцы, образно говоря, в принципе не доверяют «экспертам»; они изначально считают, что любой эксперт находится на чьем-нибудь содержании, и боятся, что врачи рекомендуют лекарства ради откатов, а не принимают решения, руководствуясь искренним желанием помочь пациенту.

Кроме того, я узнал – и немало удивился, – что американцы относятся к витаминам иначе, чем к лекарствам. У них есть психологическая склонность отказываться от лекарств и при этом принимать витамины. Почему? Потому что, согласно общественному мнению, фармацевтические компании продают лекарства ради *своих* финансовых интересов, а вот поставщиков витаминов в первую очередь мотивируют интересы *вашего* здоровья. Достаточно будет сказать, что после эксперимента я понял: важнее всего – чисто по-человечески выражать беспокойство, а не устраивать пересыпанные жаргоном лекции по медицине.

Изменить яростно отстаиваемые взгляды на здоровье будет сложно; отчасти – потому, что придерживаться этих взглядов нас заставляет инстинкт самосохранения. Но, с другой стороны, мы уже не живем в пещерах. Сейчас наступила эпоха изобилия информации и данных, так что нужно нарабатывать новый инстинкт самосохранения, который умеет ориентироваться в постоянно меняющемся потоке информации; часть этой информации хороша, часть – не очень. Вспомните, например, о пищевых добавках, многие из которых рекомендуются популярными врачами в прессе. Большинство людей очень удивляются, узнав, что индустрия пищевых добавок практически никак не регулируется, так что, покупая их, вы, по сути, покупаетекота в мешке, а их потенциальные побочные эффекты, вполне возможно, либо скрывают от вас, либо, и того хуже, они просто неизвестны.

Многообещающие исследования

Один из самых важных советов, который я даю людям, спрашивающим, как прожить долгую, здоровую жизнь и как отличить хорошую информацию от плохой, звучит так: относитесь к своему телу с почтением. Это невероятно сложный организм с уникальными нюансами, моделями поведения, предпочтениями и потребностями. В вопросах здоровья не бывает одного «абсолютно верного» ответа. Вы должны принимать подходящие решения, основываясь на ваших личных ценностях и уникальных обстоятельствах здоровья; ваш контекст развивается и изменяется на протяжении всей жизни. Сейчас, как оказалось, мы наконец-то дожили до того времени, когда людям можно дать индивидуальные предписания – и в плане общих соображений и образа жизни, и в плане конкретных доз конкретного лекарства для предотвращения, лечения или препятствования болезни. Можете назвать это «персонализированной» медициной, можете – «прецизионной», неважно. Цель – одна: улучшить качество жизни человека, используя его (или ее) персональный профиль здоровья для принятия решений по профилактике, диагностированию и лечению болезней. Причем под «профилем» я имею в виду не только генетический код.

Прошло более десяти лет с тех пор, как ученые секвенировали весь человеческий геном: 30000 генов, состоящих из 3 миллиардов «букв». С тех пор мы совершили много открытий, связанных с управлением нашей ДНК. Болезнь невозможно предсказать только на основании генов, ибо наши гены работают не в вакууме. На них оказывают значительное влияние сложные взаимодействия с нашей диетой, поведением, стрессами, мировоззрением, лекарствами и окружающей средой. Каждый день совершается какое-нибудь новое открытие, коррелирующее эти факторы с риском определенной болезни. Так что когда вам ставят окончательный диагноз, единственную или конкретную причину, вероятнее всего, назвать невозможно. Ваша болезнь, скорее всего, вызвана сложнейшей сетью сил, взаимодействующих внутри человеческого тела. Результатом этих взаимодействий является включение или отключение определенных генов, что, в свою очередь, открывает дорогу к болезни.



Некоторые гены вызывают болезни вне зависимости от того, как мы живем. Но подавляющее большинство диагнозов, которые сейчас часто ставят врачи, являются результатом сложного взаимодействия между генами и состоянием нашего организма.

Давайте представим человека, который генетически уязвим и предрасположен к раку желудка и сердечным болезням. Значит ли это, что он обязательно ими заболеет? Нет, конечно. Его образ жизни – вот что по большей части определяет, проявит ли себя унаследованный генетический код и окажет ли он отрицательное влияние на его жизнь. Иными словами, вы можете выбирать – до определенной степени, – как проявит себя ваша ДНК. Генетика примерно на четверть отвечает за старение: как быстро или медленно вы стареете, спрашивают ли еще у вас документы при покупке алкоголя, когда вам уже под сорок. Привычки часто «перебивают» гены, когда речь идет о скорости старения и продолжительности жизни. Дебаты «социогенетизм или биогенетизм» наконец-то получили определенный ответ благодаря науке эпигенетике – науке о контролировании генов с помощью внешних сил, в частности диеты и физических упражнений. Но мои мысли об эпигенетике не совсем совпадают с мнением других врачей. Я, например, не согласен с теорией, что если что-то делать с генами X, Y и Z, то это изменит гены A, B и C. Это сложная область медицины, где точных данных получить еще не удалось. Тем не менее я верю, что никто из нас не является жертвой

своей ДНК. К тому же многие советы, которые дают вместе с энергичным размахиванием руками, вполне рациональны: например, «ешьте настоящую еду» и «больше двигайтесь в течение дня». Зачем с этим спорить?

Кстати, немного отвлекаясь: очень забавно, но летом 1960 года, на еще одной конференции, где Ванда Лансфорд выступала с докладом о парабиозе (который пресса в основном проигнорировала), прозвучал еще один доклад об опытах на крысах, о котором благодаря Associated Press узнала вся страна [3]. Прямая цитата из новостей: «Как жить дольше? Ешьте медленно! Эксперимент на крысах дал надежду, что люди с избыточным весом смогут продлить свою жизнь не менее чем на 20 %. Главный секрет: ешьте вполтину меньше». Опять-таки: как с этим поспорить? Мы можем стать архитекторами нашего собственного будущего здоровья, если наши представления о том, что мы можем контролировать сейчас и, возможно, сможем контролировать в будущем, будут реалистичны.

Возвращаясь к теме: некоторые гены вызывают болезни вне зависимости от того, как мы живем. Но подавляющее большинство болезней, которые сейчас часто диагностируются, являются результатом сложного взаимодействия между генами и контекстом наших тел. Это объясняет, например, почему большинство женщин, болеющих раком груди (или любой другой тяжелой болезнью, если уж на то пошло), не несут в себе никаких генетических мутаций, с этим связанных, и родственниц, перенесших рак, у них тоже нет. Пример: Анджелина Джоли в 2013 году сделала двойную мастэктомию, и это было правильным решением, потому что у нее нашли редкую генетическую мутацию, значительно увеличивающую вероятность рака груди (и яичников); с другой стороны, лишь 5–10 процентов случаев рака груди у женщин связаны с вредной мутацией генов BRCA1 и/или BRCA2. Большинство женщин, решающихся на удаление груди, делают это по другим причинам. А те, кто делает двойную мастэктомию из-за рака, развившегося в одной груди, не имея при этом генов, связанных с раком, не добиваются практически никакого положительного эффекта: вероятность выживания повышается на пренебрежимо малую величину, что-то около 1 % в ближайшие двадцать лет.

Еще один пример: болезни сердца остаются главной причиной смерти и мужчин, и женщин, но самые частые причины сердечных приступов – это не врожденные дефекты сердца. Здесь роль играют другие факторы: курение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, эффекты от плохого питания, постоянного стресса, ожирения, диабета и гипертонии. Заметим: все это – факторы, влияющие на контекст. В 2015 году количество американцев, страдающих ожирением (о чем говорит индекс массы тела, или ИМТ), наконец превысило количество американцев, у которых «просто» лишний вес. В этом году не было радикальных изменений генов, которые резко бы стали кодировать людей на ожирение. Перестроилось что-то в окружающей среде – в контексте, – и это привело к ожирению; по определению, ожирение наступает, когда индекс массы тела превышает 30. Это, конечно, кажется ужасной новостью, но есть в этой бочке меда и ложка дегтя: это можно *изменить*, в результате чего результат – ожирение – *повернется вспять*. Именно такое позитивное мышление нам нужно, чтобы двигаться вперед. И эта позитивная мысль должна сопровождаться новыми технологиями, которые смогут покончить не только с ожирением, но и с другими недугами.

Нужно ли прямо сегодня бросаться делать профиль ДНК? Не обязательно. Я покажу вам, как воспользоваться самыми доступными, недорогими инструментами, чтобы разобраться в своем здоровье и возможном необходимом лечении. Кроме того, в будущем врачам не понадобится анализировать весь ваш геном. Они смогут взять простой анализ крови и найти генетические маркеры, связанные с определенными факторами риска. Мы уже знаем о примерно трехстах маркерах, важных для здоровья человека. Вскоре мы узнаем о десятках других – если еще не узнали за время, прошедшее между подписанием книги в печать и моментом, когда вы открыли ее на этой странице.

Я уверен, что через пять – десять лет каждый из нас сможет жить в мире профилактики, настолько точно подстроенной под наши индивидуальные особенности, что современные болезни будут практически искоренены. Но для этого мы все должны начать работать прямо сейчас.

Еще одно наследие Стива Джобса

В 2007 году меня попросили присоединиться к медицинской команде Стива Джобса, чтобы помочь ему с уходом и послужить своеобразным «резонатором», с которым он сможет обсуждать других специалистов из своего круга. Он хотел опередить свой рак настолько, насколько это возможно. В ту команду специалистов входили не только доктора из Стэнфорда – неподалеку от этого университета Стив жил и работал; он сотрудничал с Университетом Джонса Хопкинса и Институтом Бродов Массачусетского технологического института и Гарвардского университета, а также с программой пересадки печени Университета штата Теннесси. Наш подход был агрессивным и интегрированным; мы использовали лучшие технологии для борьбы с раком из всех, что были в нашем распоряжении. Мы секвенировали гены его опухолей, чтобы выбрать конкретные лекарства, которые будут бороться с дефектами клеток, превращающими их в раковые. То был революционный подход, совершенно отличающийся от обычной терапии, которая чаще всего бьет по клеткам сразу всего организма, и здоровым, и раковым, мешая им делиться.

Мы, медицинская команда, словно играли в шахматы. Делали ход, используя определенный «коктейль» из лекарств, многие из которых были экспериментальными и еще не пошли в производство, а потом ждали ответных действий рака. Когда он мутировал и находил очередной хитрый способ обойти действие используемых лекарств, мы делали новый ход – находили другое сочетание лекарств. Никогда не забуду тот день, когда мы, врачи, собрались в гостиничном номере со Стивом, чтобы рассмотреть результаты генетического секвенирования его раковой опухоли.

Подобный процесс вовсе не настолько прямолинеен, как можно посчитать. Толкование уже готового генетического профиля – вещь довольно субъективная, но даже сам процесс секвенирования тоже неоднозначен. Даже лучшие секвенсеры из разных учреждений могут выдать слегка различные генетические портреты одного и того же пациента – именно так и произошло со Стивом. После того как Стив поругал нас за то, что мы использовали для презентации Microsoft PowerPoint, а не Apple Keynotes, он узнал, что Гарвардский университет и Университет Джонса Хопкинса получили немного разные результаты проверки ДНК его опухоли. Из-за этого наша стратегия стала еще сложнее: нам пришлось собраться всем вместе, чтобы рассмотреть молекулярные данные и обговорить дальнейшие планы.

Жаль, что нам не удалось его спасти или хотя бы превратить его рак в хроническую болезнь, контролируемую на молекулярном уровне, чтобы он смог прожить подольше и, в конце концов, умереть от чего-то другого. Я верю, что в один прекрасный день рак станет такой же контролируемой болезнью, как, например, артрит или диабет 1 типа, с которым люди могут жить годами, прежде чем умереть, допустим, от сердечного приступа или инсульта, связанного с возрастом. Представьте, что вы сможете редактировать не только собственные гены, чтобы жить дольше, но и гены рака, чтобы остановить его развитие и лишить его возможности копировать себя. С этой точки зрения гены – это инструкции по строительству вашего тела, закодированные в ДНК. Рак «работает» с помощью дефектных генов, которые позволяют «плохим» клеткам, содержащим эти гены, блокировать собственную смерть или постоянно делиться, создавая новые непослушные клетки, которые калечат ткани тела. В общем, молекулярная противораковая терапия будет похожа на вычитку нашего личного «документа» с целью исправления всех ошибок и опечаток, и эта вычитка поможет нам прожить дольше. Рак превратится из смертного приговора в пожизненный.

Один инструмент для редактирования генов уже существует. Он называется CRISPR; аббревиатура означает Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats («Короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами»). Этот инструмент редакти-

рования геномов невероятно прост и эффективен в использовании, но он вызывает немало вопросов, потому что способен изменять человеческую ДНК таким образом, что она будет передана детям и будущим поколениям. CRISPR можно использовать для лечения болезней, как врожденных, так и приобретенных. В великолепной рецензии на технологию, опубликованной в *New England Journal of Medicine*, доктор Эрик Лендер, директор Института Брода Массачусетского технологического института и Гарвардского университета, описывает некоторые способы ее применения.

Редактирование генома очень многообещающе в теоретическом плане. Чтобы вылечить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), врач может отредактировать иммунные клетки пациента, чтобы удалить ген CCR5, тем самым обеспечив сопротивляемость ВИЧ, которой обладает 1 % населения США, у которого отсутствуют функционирующие копии этого гена. Чтобы вылечить прогрессирующую слепоту, вызванную доминантными формами пигментного ретинита, можно будет отключить мутировавшую аллель в клетках сетчатки... Редактирование стволовых клеток крови может вылечить серповидноклеточную анемию и гемофилию [4].

Но у любой медали есть и обратная сторона. Этой невероятно мощной технологией воспользуются, чтобы изменять качества, когда-то считавшиеся неконтролируемыми: ум, атлетизм, красота. И мы не знаем, как скажется редактирование человеческого генома с целью создания перманентных генетических модификаций на будущих поколениях. Что, если вы отредактируете часть гена, чтобы снизить риск X, но при этом, сами того не желая, повысите риск Y? Лендер отмечает: «Мутации гена CCR5, защищающие от ВИЧ, повышают риск развития лихорадки Западного Нила, а у многих генов есть варианты с противоположным действием на риск развития диабета 1 типа и болезни Крона». Да, наши знания неполны, но мы будем учиться и учиться, двигаясь вперед и пытаясь разобраться с новыми возможностями и трудностями на техническом, логистическом, моральном и этическом уровнях. Я согласен с главным выводом Лендера: «Прошло лишь десять лет с тех пор, как мы впервые прочитали геном человека. Подходить к его переписыванию нужно с огромной осторожностью».

В последние несколько лет тысячи лабораторий по всему миру стали использовать CRISPR в своих исследованиях. В апреле 2015 года китайские ученые сообщили, что им впервые удалось отредактировать геномы *человеческих зародышей* [5]. Ух ты! Все это стало возможным благодаря единственному открытию, совершенному в 2012 году Дженнифер Дудной, биохимиком из Калифорнийского университета в Беркли, которое буквально за одну ночь перевернуло всю отрасль. Подобные открытия постоянно происходят по всему миру, и мы должны быть готовы. Когда-то новые научные знания или технологии очень долго шли от страниц специализированных медицинских изданий до практического применения в медицинских лабораториях, не говоря уж о кабинетах врачей. По статистическим прикидкам, в среднем данные исследований превращаются в часть клинической практики за семнадцать лет, но в «Завтра...» это отставание резко сократится [6]. Вы будете пользоваться плодами новых открытий или технологий буквально через несколько дней и даже часов. Но сначала нужно разобраться, как же работать с технологиями вроде CRISPR, прежде чем выпускать их на свободу в клинической обстановке.

Стив Джобс жил в двоичном мире компьютерного программирования; моя отрасль была для него невероятно мучительной, потому что мне постоянно приходилось балансировать на расплывчатой линии между наукой и искусством медицины. Он искренне не понимал, почему я не могу просто «отладить» его, как инженер Apple – программу.

Стив Джобс искренне не понимал, почему я не могу просто так же «отладить» его, как инженер Apple – программу.

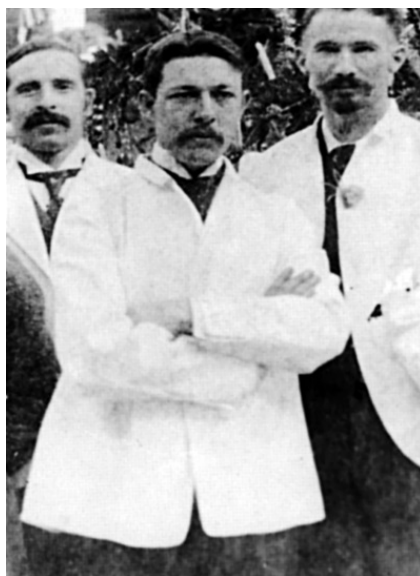
Но за эти четыре года я вновь узнал, насколько же важно **слушать свое тело**. Стив обладал восхитительным талантом: слушать *себя* и знать, что хочет и в чем нуждается его организм. Некоторые из вас, конечно, скажут, что в начале борьбы с раком он принял неумное решение – отказался от операции, которая, вполне возможно, могла спасти ему жизнь, и предпочел ей акупунктуру, диету и пищевые добавки, – но дело сейчас не в этом. Я твердо верю, что каждый из нас должен самостоятельно выбирать, что делать со здоровьем. Никто не будет отрицать, что Стив всегда оставался верен своим желаниям, ценностям и личным медицинским решениям. Да, он подорвал свои шансы на выживание, сначала пойдя путем альтернативного лечения, но это неважно. То был его выбор, и он не совершил никаких неэтичных поступков. Стив всегда сам решал, как ему жить и как лечиться – от начала и до конца. Для него важнее всего было, как он себя *чувствовал*, приняв определенное решение. Он прислушивался к себе вплоть до последнего вздоха, позволяя интуиции руководить всеми своими действиями. Я очень хочу такой же менталитет не только для себя, но и для всех моих пациентов, друзей и близких.

Стив однажды сказал мне: «Слово «здоровье» звучит как что-то, что я обязан съесть, хотя знаю, что это очень невкусно». Он уговорил меня убрать «здоровье» из названия моей первой книги. Но в подзаголовке этой книги оно все-таки присутствует, потому что его контекст изменился. Мы живем в интереснейшее время – в мире, который дает нам все возможности для процветания, если мы сами этого захотим.

Старое вино в новой бутылке

В конце XVIII века британский историк Томас Роберт Мальтус написал шесть весьма противоречивых книг, в которых на основании тщательных расчетов предсказал конец света из-за роста населения. Тогда в мире было 800 миллионов человек (много это или мало? Это вдвое меньше, чем пользователей Facebook по состоянию на 2015 год). Он предсказал, что, когда на Земле будет два миллиарда человек, наступит апокалиптический голод и война. Планета не сможет прокормить такое количество народу, потому что природные ресурсы и плодородная почва рано или поздно закончатся. Хотя вычисления Мальтуса оказались невероятно точными, многие наши современники согласятся лишь с одним утверждением Мальтуса – «Способность населения к воспроизводству намного превышает способность земли производить для него пищу», – и вы просто посмотрите вокруг – предсказанного апокалипсиса, известного как «мальтузианская катастрофа», не состоялось.

В 2011 году население Земли перевалило за 7 миллиардов, а к 2030 году, а может, и раньше, оно достигнет уже поразительной цифры 8. Мальтус не мог предвидеть, какое мощное воздействие окажут технологические инновации. Они помогли человечеству процветать в течение тысячелетий и будут помогать дальше, но только если мы дадим им такой приоритет, какой не давали никогда и никому раньше. Да, нужно справиться с глобальным потеплением, разработать планы водной безопасности, решить проблемы бедности и загрязнения, покончить с голодом, предотвратить хронические заболевания и найти новые источники энергии – и мы сможем с этим справиться благодаря инновациям, которые появятся в «Завтра...».



Уильям Коули (в центре) в хирургическом пиджаке на рождественской вечеринке в Госпитале переломов и увечий (сейчас известен как Госпиталь специальной хирургии) в Нью-Йорке, 1892) [7].

Сам факт того, что эксперименты, проведенные несколько поколений назад – например, те, которыми занималась Ванда Лансфорд, – до сих пор важны, внушает большой оптимизм. Мне самому интересно, сколько еще давно забытых исследований несут в себе ключи к эффективному лечению современных недугов. А еще я иногда задаю себе вопрос: что, если

у нас уже есть *все* лекарства, необходимые для лечения любых болезней, но мы просто не знаем, какое лекарство от какой болезни помогает?

Еще один пример старой идеи, которую когда-то считали безумной или невероятной и которая получила новую жизнь в медицине XXI века, – история Уильяма Коули и его «токсинов».

В 1891 году, работая хирургом в Нью-Йоркском раковом госпитале (сейчас он называется Мемориальным онкологическим центром имени Слоуна-Кеттеринга), Коули рассматривал медицинские карты пациентов с раком кости и нашел историю саркомы пациента по имени Фред Штейн. Рак Штейна отступил после высокой температуры, вызванной рожей (стало известно, что эта болезнь вызывается бактерией *Streptococcus pyogenes*). Хирург вспомнил, что это не первый случай рака, отступившего после того, как пациент переболел рожей. Тогда Коули стал умышленно впрыскивать пациентам с неоперабельными злокачественными опухолями сначала живых, а потом и мертвых бактерий. Он считал, что если искусственно создать бактериальную инфекцию, то это приведет к стимулированию иммунной системы, которая, в свою очередь, нападёт заодно и на опухоль. И иногда это срабатывало [8]. У некоторых пациентов опухоли действительно исчезли. В следующие сорок лет, будучи главой отдела костных опухолей, доктор Коули вылечил более тысячи пациентов с раком кожи и мягких тканей с помощью своей неортодоксальной методики, которую называли иммунотерапией – собственная иммунная система тела использовалась, чтобы лечить (а иногда и полностью излечивать) болезни.



Современная иммунотерапия – это инъекции либо специального лекарства, которое заставляет иммунную систему тела бороться с раком, либо специальных иммунных клеток (Т-лимфоцитов), которые взяли у пациента, а потом модифицировали в лаборатории таким образом, чтобы они атаковали именно раковые клетки.

Бактериальные эликсиры стали известны под названием «Токсины Коули»; у них было немало противников. Несмотря на то что Коули и другие врачи, пользовавшиеся токсинами, иногда получали великолепные результаты, его все равно критиковали коллеги, не желавшие верить. Особенно жесткой стала критика во время развития радиационной терапии и химиотерапии; из-за этого «Токсины Коули» постепенно вышли из употребления, пока современная наука не доказала, что его принципы корректны и некоторые виды рака действительно пасуют перед усиленной иммунной системой. Сегодня Коули считают одним из отцов иммунотерапии.

Отрасль иммунотерапии пережила взрывной рост в последнее десятилетие, особенно в качестве метода лечения фатальных форм рака почек, кожи, легких, лимфом и нескольких других видов рака. Она помогает многим, но не всем. Нам нужно узнать намного больше, чтобы сделать ее безопасным, эффективным методом лечения. Сейчас рост выживаемости наблюдается у пациентов, для которых почти нет других эффективных вариантов лечения, а медианная выживаемость составляет меньше двух лет. На онкологическом жаргоне *медианная выживаемость* означает время либо от первичной постановки диагноза, либо от начала лечения до того момента, как в живых останется ровно половина пациентов.

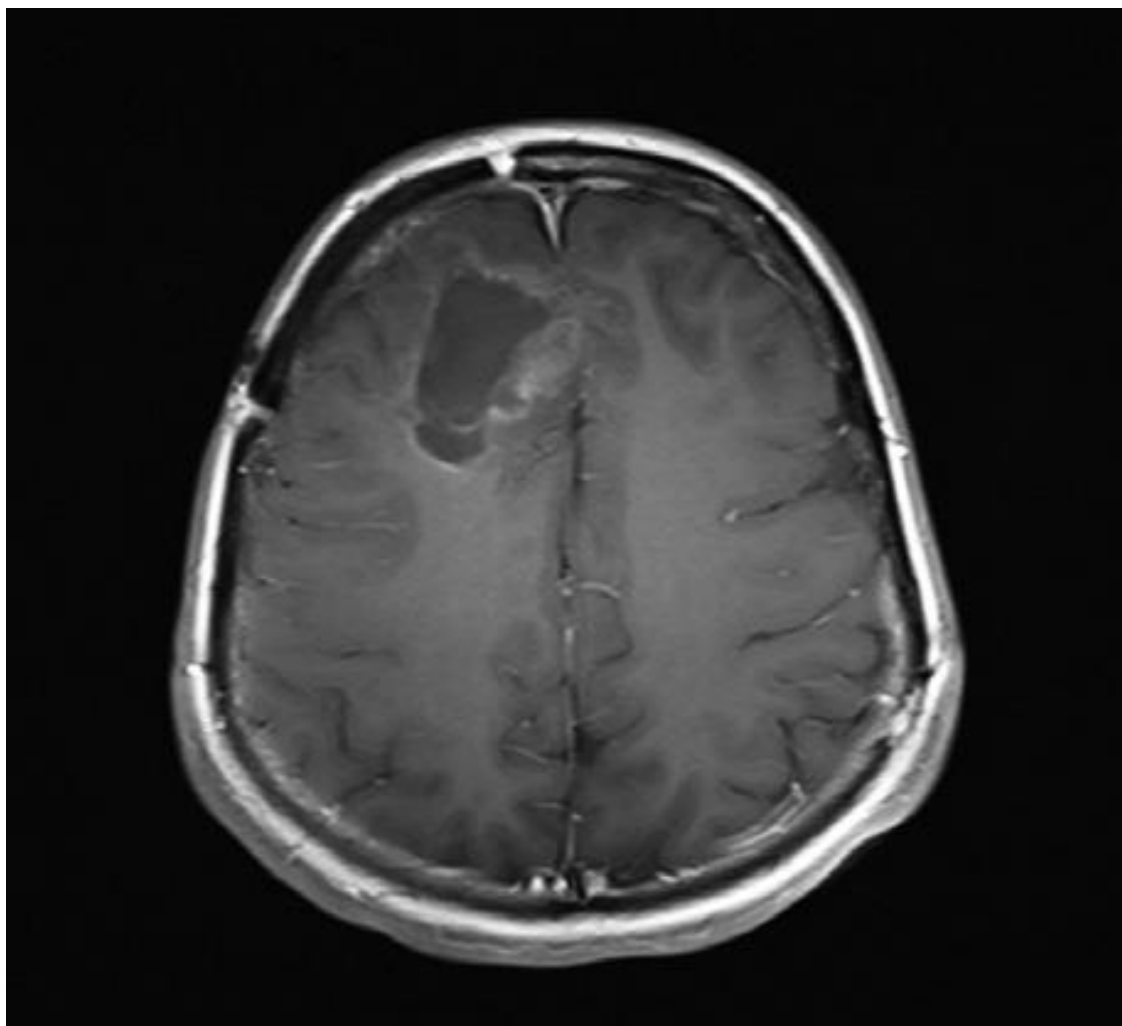
Современная иммунотерапия – это инъекции либо специального лекарства, которое заставляет иммунную систему тела бороться с раком, либо специальных иммунных клеток (Т-лимфоцитов), которые взяли у пациента, а потом модифицировали в лаборатории таким образом, чтобы они атаковали именно раковые клетки. Эти измененные Т-лимфоциты стали называть CAR (сокращенно от «chimeric antigen receptor» – «химерный антигенный рецеп-

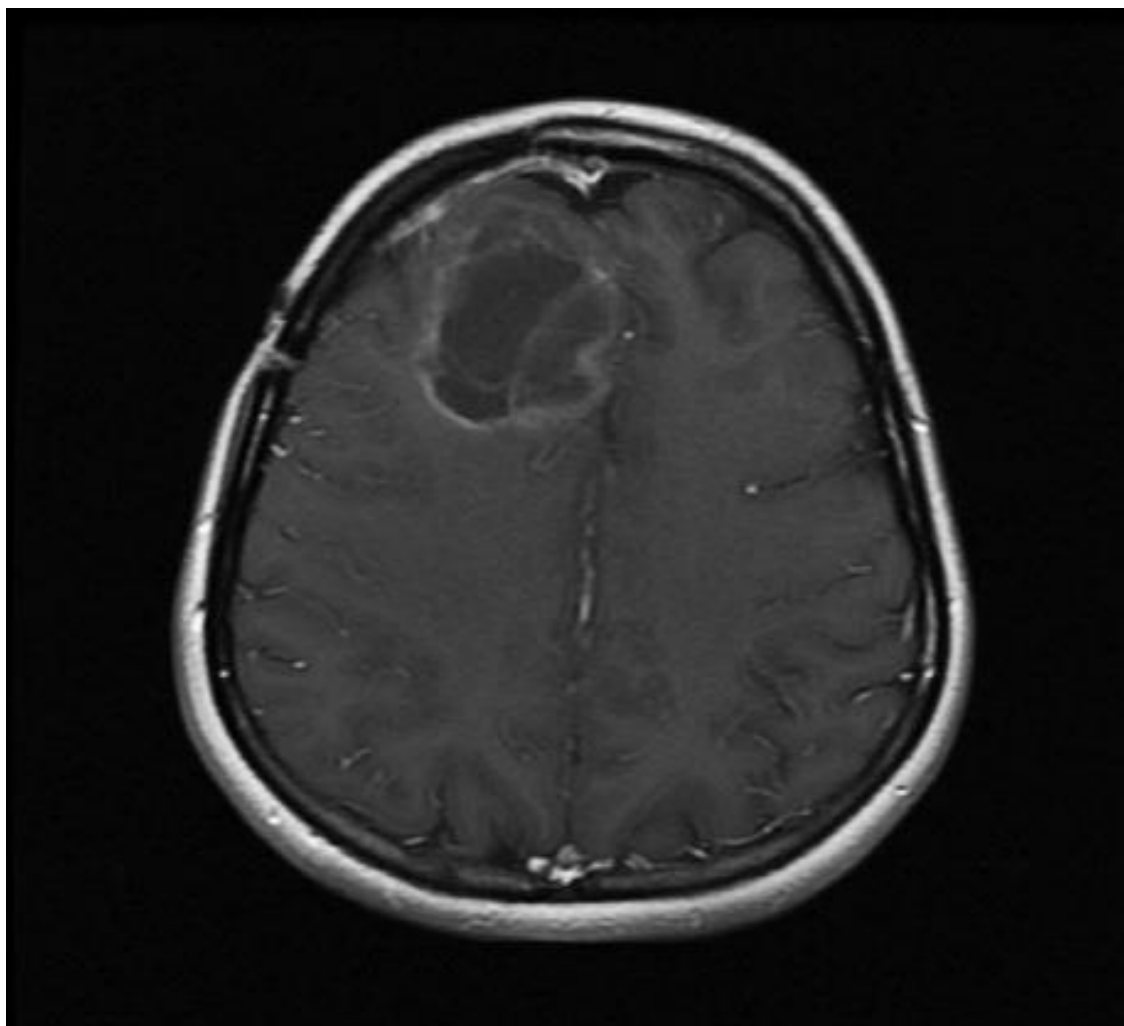
тор»); к ним добавляют специальные белки, которые помогают Т-лимфоцитам распознавать и нападать на конкретный белок опухоли, или антиген. Обе эти стратегии преследуют одну цель: воспользоваться потрясающей мощью иммунной системы, чтобы найти и напасть на раковые клетки, которые в ином случае спокойно развивались бы в теле.

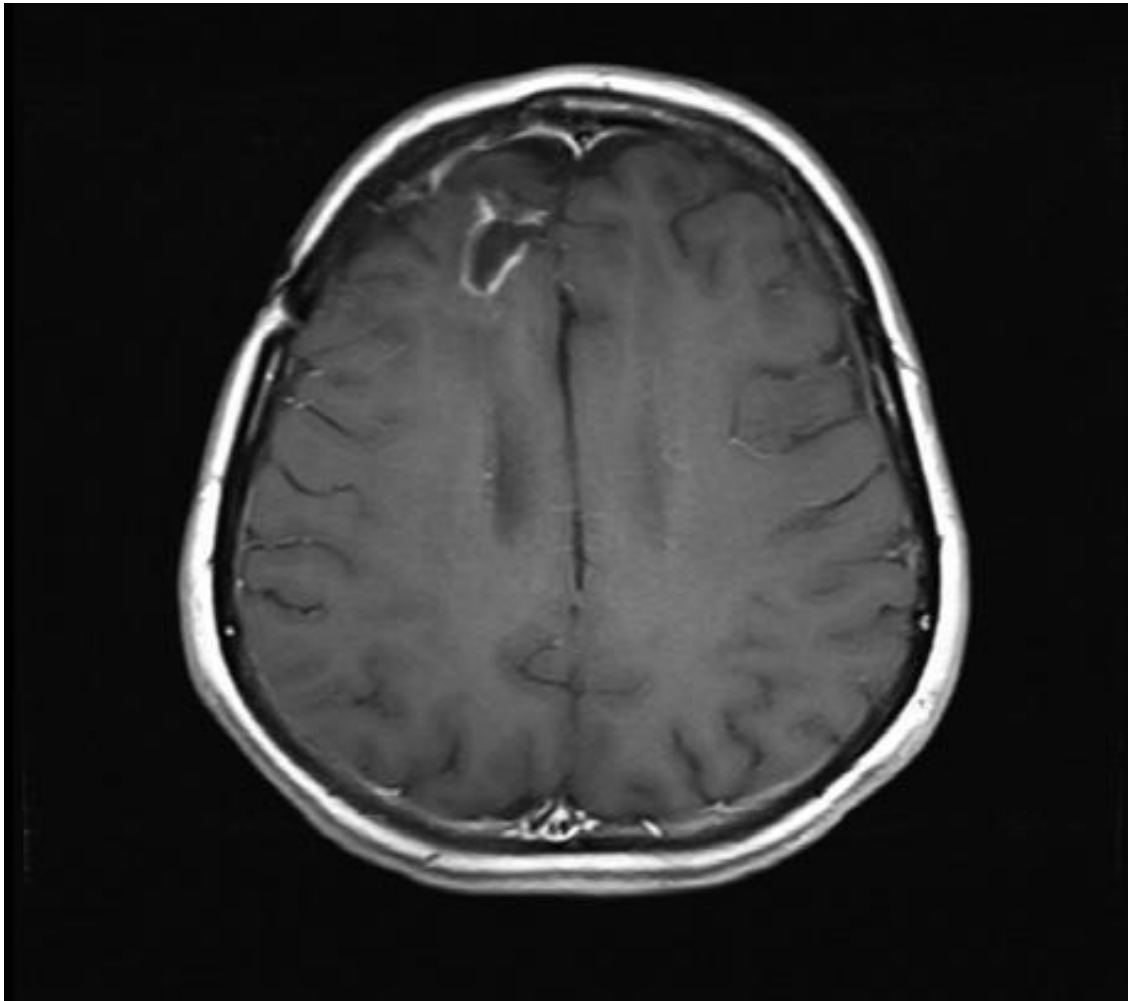
Больше всего внимания сейчас привлекает класс лекарств, которые называют «checkpoint ингибиторы». Они снимают естественные «тормоза» с иммунной системы, позволяя ей напасть на рак. Сам метод лечения называется чекпойнт-блокировочной терапией (checkpoint blockade therapy). Для примера: в теле существуют два «выключателя», которые не дают иммунной системе атаковать клетки опухолей: CTLA-4 и PD-L1. Когда они «включены», то иммунная система не работает на полную мощность и, соответственно, не распознает и не убивает клетки рака. Но когда мы блокируем их работу, то, по сути, помогаем стражам иммунной системы – Т-лимфоцитам – находить и атаковать. Не стоит забывать, что рак – это не чужеродная масса клеток. Это наши собственные клетки, которые, так сказать, сорвались с цепи – именно поэтому иммунной системе очень трудно их «увидеть».

Сейчас проходят и вовсе поразительные клинические испытания. Ученые из Университета Дьюка используют другую иммунную стратегию, модифицируя вирус полиомиелита. Идея борьбы с раком с помощью вирусов больше ста лет, но необходимые для экспериментов технологии и технические новинки появились сравнительно недавно. Последний случай заражения полиомиелитом случился в США в 1979 году. Ученые Университета Дьюка заметили одно интересное свойство вируса: он убивает клетки, попадая в них через «дверь»-рецептор. Как оказалось, рецептор для вируса полиомиелита присутствует на большинстве клеток твердых опухолей – раков легких, груди, мозга, простаты, – а вот на большинстве нормальных клеток отсутствует. Проблема лишь в том, что вирус может прикрепляться еще и к клеткам нервной системы – нейронам. Когда вирус убивает их, это приводит к мышечному параличу. Если удалить болезнетворную часть вируса, заражающую нормальные нейроны, и подменить ее безвредным вирусом простуды, а ту часть, что прикрепляется к раковым клеткам и уничтожает их, оставить, то мы получим безопасный вирус. Вирус впрыскивается прямо в опухоль, заражает несколько раковых клеток и убивает их, в то же время активизируя иммунную систему. Она просыпается: «Эй, это же полиомиелит!» – и вместе с вирусом убивает еще и «ни в чем не повинные» клетки опухоли. Вирус, по сути, помечает опухоль как «чужеродный предмет» и заставляет иммунную систему тела идти в бой.

Исследования с вирусом полиомиелита на данный момент ведутся в основном на пациентах с продвинутой стадией глиобластомы – одного из самых смертоносных и агрессивных видов рака мозга, который часто убивает через несколько недель после того, как все стандартные способы лечения перестают работать. Ученым удалось продлить жизнь нескольких пациентов на месяцы и даже годы [9].







Энцефалограммы 20-летнего студента, которого лечат модифицированным вирусом полиомиелита (PVS-RIPO), вводимым через катетер, подсоединенный прямо к опухоли.

Слева – опухоль до лечения (затененная область в верхней левой части мозга). В середине – опухоль после двух месяцев лечения (она кажется даже больше из-за воспаления, вызванного иммунным ответом). Справа – опухоль, уменьшившаяся после девяти месяцев лечения.

Идея использования собственной иммунной системы для лечения рака, конечно, романтична, но и в ней есть свои опасности. Наша иммунная система, если ей позволить работать на полную мощность, очень сильна. Спускать ее с тормозов, даже в надежде, что она может убить дьявольские, сошедшие с ума клетки, очень рискованно. Некоторые пациенты, попробовавшие иммунотерапию, умерли от тяжелейших осложнений, вызванных неуправляемой иммунной системой, которая вместе с раком начала атаковать здоровые, жизненно необходимые ткани и органы. С помощью клинических испытаний ученые надеются преодолеть эту трудность. Иммунотерапия – важное оружие против рака и останется таковым и в дальнейшем, но сейчас она подходит лишь для определенных видов рака и только некоторых пациентов. Главная трудность – заранее определить, кому она подойдет. Кроме того, нужно лучше понять, какое сочетание «checkpoint ингибиторов» или других препаратов лучше всего помогает иммунной системе бороться с раком.

На самом деле, чем больше мутирует рак, тем легче с ним бороться с помощью иммунотерапии, потому что его клетки становятся все более «инородными на вид» для организма. Иными словами, чем ненормальнее становится опухоль, тем труднее ей избежать обнаруже-

ния со стороны иммунной системы, особенно после того, как лекарственная терапия уже приводит ее в состояние постоянной готовности и оснащает специальными «очками ночного видения». Это явление было недавно описано в выдающейся статье в *New England Journal of Medicine* командой исследователей из Онкоцентра имени Сидни Киммела в Университете Джонса Хопкинса [10]. ДНК в теле постоянно ремонтируется с помощью инструментов для «репарации ошибочно спаренных нуклеотидов». Эта группа исследователей обратила внимание на гены репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, которые кодируют систему, используемую телом для распознавания и ремонта испорченной ДНК, они либо присутствуют, либо нет. Выяснили, что вне зависимости от типа рака опухоли, у которых эта система не работает, с большей вероятностью реагируют на лекарство, блокирующее PD-1 и снимающее с тормозов иммунную систему, чем те, у которых репарация работает нормально. Иными словами, чем хуже клетки опухоли умеют ремонтировать ДНК, тем лучше пациенту помогает лечение. Иммуноterapia, скорее всего, не сможет лечить рак в одиночку: ее будут использовать в сочетании с другими методами, в том числе химиотерапией, радиационной терапией и молекулярно-таргетированными лекарствами. Тем не менее она станет незаменимым инструментом, который будет даже еще сильнее благодаря дополнительному «оружию».

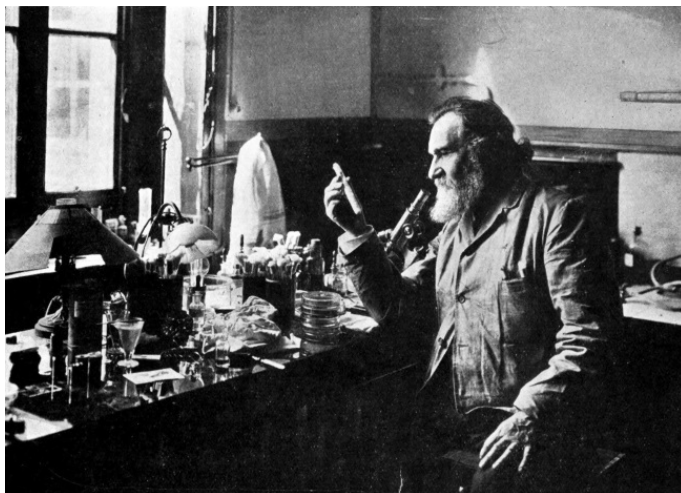
Некоторые пациенты, проходившие иммуноterapia, умерли от осложнений, вызванных неудержимой иммунной системой, которая вместе с раком начала атаковать здоровые, жизненно необходимые ткани и органы.

Одно из удивительных открытий, связанных с иммуноterapiей, состоит в том, что многие люди, которые ее попробовали, говорили, что чувствуют себя лучше, несмотря на то что рак никуда не делся и даже в некоторых случаях рос. Но это проблема моей специальности. Единственный измеримый параметр успеха – уменьшение опухоли. Замедление ее роста, улучшение самочувствия или продление жизни дальше ожидаемого срока в онкологии обычно не считается «успехом».

Если вы придете ко мне с 5-сантиметровой раковой опухолью, я пропишу вам лечение, и через несколько месяцев ваша опухоль увеличится до 7 сантиметров, действовало ли лечение? Может быть, без лечения опухоль была бы уже размером 15 сантиметров? По большей части, пробуя новые лекарства, замедляющие или останавливающие рак, и врачи, и пациенты двигаются на ощупь. В любом рандомизированном клиническом испытании лекарство, возможно, поможет группе пациентов в целом прожить дольше, но очень трудно определить, что оно делает в каждом конкретном случае. Если вы, например, сможете спокойно прожить два года, принимая лекарство X, не все ли вам равно, насколько у вас большая опухоль, если побочные эффекты вполне терпимы, а чувствуете вы себя хорошо? Ни один пациент мне еще не говорил чего-либо вроде «Лучше бы я умер в прошлом году». Даже самые больные пациенты не жалеют, что прожили дольше, чем ожидалось. Они готовы практически на все, чтобы прожить один лишний день, и часто готовы на любые, даже самые абсурдные с виду эксперименты. Проще говоря, они готовы идти на риск вместе со мной в нашей общей доблестной битве.

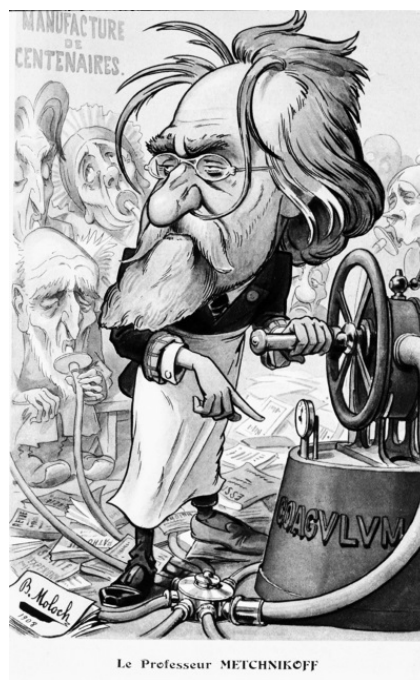
Хорошим бактериям – хорошая репутация

Давайте снова вернемся назад во времени. Примерно в то же время, когда Коули экспериментировал с токсинами и пытался не дать критикам заткнуть себе рот, **русский ученый** Илья Мечников показал, как бактерии *Lactobacillus* могут быть связаны со здоровьем.



Илья Мечников, отец теории естественного иммунитета и лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1908 года, в своей украинской лаборатории.

Мечникова считают отцом теории естественного иммунитета. Именно благодаря его работам такую популярность сейчас обрело употребление в пищу полезных бактерий для восстановления кишечного микробиома – племен микробов в желудочно-кишечном тракте, которые взаимодействуют со всей вашей физиологией. Мечников предсказал многие аспекты современной иммунной биологии и первым предположил, что молочнокислые бактерии (*Lactobacillus*) полезны для здоровья. Согласно его теории, болезни и старение ускоряются из-за того, что некоторые бактериальные организмы в кишечнике выделяют токсические вещества, а молочная кислота может продлить жизнь, заменив вредных микробов полезными. Его идеи родились из наблюдения за болгарскими крестьянами-долгожителями; он предположил, что они живут долго благодаря употреблению в пищу кисломолочных продуктов, в основном – йогурта. Следуя своей теории, Мечников и сам каждый день пил кислое молоко. Более века назад он сказал, что «прием внутрь культур ферментационных бактерий приводит к поселению полезных бактерий в кишечнике». Но лишь в последнее десятилетие наука смогла проверить и начала понимать смелые утверждения Мечникова. В 2015 году появились исследования, демонстрирующие всю мощь микробиома; некоторые из них показали, как определенные блюда, которые мы потребляем в пищу, влияют на состав бактериальных колоний в нашем кишечнике; у вас либо развивается метаболический синдром и ожирение, либо же вы остаетесь стройными, а обмен веществ работает отлично [11]. Мы подробно рассмотрим эти открытия и свойства микробиома в главе 4. В будущем ваше здоровье, скорее всего во многом, будет зависеть от того, в каком состоянии наш микробиом.



Мечников верил, что его кисломолочная терапия может остановить старение. Когда его работы в этой области опубликовали, во Франции вышла карикатура «Фабрика столетних», подшучивающая над энтузиазмом Мечникова по поводу пробиотиков как панацеи; его изобразили человеком, поставившим производство столетних на поток.

В 2008 году *European Journal of Immunology* в сотую годовщину награждения Мечникова Нобелевской премией опубликовал великолепную статью, в которой описывается его жизнь и вся та польза, что он принес обществу [12]. Он был первым ученым, кто понял, что такое естественный иммунитет к инфекции, значение воспаления, роль пищеварения в развитии иммунитета, важность кишечной микрофлоры, отличия «себя» от «не-себя» с точки зрения иммунитета: тело знает разницу между собственными клетками и непрошеными гостями. Он даже стал одним из отцов-основателей современного процесса научных исследований: Мечников учил, как переходить от наблюдений к гипотезам для начала экспериментов. Под конец жизни он был совершенно уверен в пользе употребления в пищу хороших бактерий, в основном – лактобацилл, и призывал других следовать его примеру, над чем часто смеялись. На карикатурах изображали, как он кормит пробиотиками людей, которые хотели дожить до ста лет.

О, если бы он только увидел современный мир! Научное сообщество наконец-то осознало, что идеи Мечникова намного опередили свое время. Пусть же откроются и другие «старые бутылки вина», из которых мы будем черпать мудрость в «Завтра...».

Сегодня, возможно, вы не знаете, помогает ли вам бокал красного вина на ночь, хорошая ли идея – каждый день пить небольшую дозу аспирина или какой пробиотик поможет вам с пищеварением. Но довольно скоро простого анализа крови будет достаточно, чтобы узнать, что лучше всего подойдет именно вам. Сейчас даже без точных знаний вы все равно можете начать действовать. Точных исследований, которые продемонстрировали бы воздействие вашего уникального образа жизни и окружающей среды на здоровье, не существует, но у нас есть огромное количество информации из других областей медицины, которая поможет сделать наилучший выбор.

Глава 2

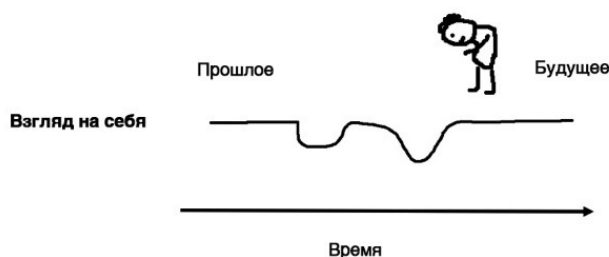
Уже не фантастика, но еще и не реальность: факты. Как технология может продлить нам жизнь

Гораздо важнее знать, что за пациент страдает от болезни, а не какой болезнью страдает пациент.

Сэр Уильям Ослер

Если бы я сказал вам, что завтра вы должны пойти к врачу, чтобы пройти подробный медосмотр и сдать кучу анализов – на холестерин, индекс массы тела, сахар в крови, кардиореспираторный тест, клинический анализ крови, узнать, как работают печень и почки, в каком состоянии обмен веществ, когнитивные функции, может быть, даже понадобится скрининг ДНК и проверка полости рта, – что бы вы сделали иначе сегодня вечером, кроме как чуть дольше почистили зубы? О чем вы думаете сейчас, размышляя о такой возможности? Нервничаете? Жалуете о том, что чем-то не тем позавтракали, или, может быть, о том, как прожили последний год или даже несколько лет? Когда вы думаете, что будет через десять или двадцать лет, каким вы представляете свое здоровье? Если это самый трудный вопрос из всех, что я задал, не беспокойтесь, вы в этом не одиноки.

В 2013 году в журнале *Science* опубликовали интересную статью трех исследователей из Гарварда и Виргинского университета [1]. Один из них, Дэниэл Гилберт – социальный психолог, хорошо известный своими исследованиями на такие занимательные темы, как, например, что на самом деле делает нас счастливыми (не то, что вы думаете), как мы принимаем решения и как хорошо предсказываем так называемые «гедонические реакции» на будущие события. Иными словами, он исследует психологию нашего будущего «я»: каким, по нашему мнению, будет наше эмоциональное состояние через определенное время.



Иллюзия конца истории говорит, что мы, смотря на себя, не представляем, что изменимся в будущем, и замечаем только перемены, происходящие в прошлом.

Если я попрошу вас честно ответить, как сильно вы изменились за прошедшие десять лет, что вы скажете? Если верить исследованиям Гилберта, то вы признаетесь, что довольно заметно изменились. Но вот когда я спрошу вас о следующем десятилетии, то, скорее всего, вы скажете, что никаких серьезных изменений уже не будет и вы стали такими, какими хотели. Вот что открыл Гилберт, когда вместе с коллегами изучил предпочтения, характеры и ценности более 19000 человек в возрасте от 18 до 68 лет. Он задавал им два вопроса: как сильно, по их мнению, они изменились за десять лет и как сильно изменятся за следующие десять. Как ни удивительно, возраст опрашиваемых нисколько не влиял на ответы: и молодые, и зрелые, и пожилые люди считали, что по сравнению с прошлым заметно изменились, но при этом говорили, что в будущем не изменятся. Судя по всему, мы считаем настоящее

своеобразным «водоразделом», отделяющим нас, какими мы были, от нас, которыми хотим быть всю оставшуюся жизнь. У этой естественной склонности есть немало практических последствий. Гилберт пишет:

Время – это мощная сила, которая преобразует предпочтения людей, заново формирует их ценности и меняет характер, и мы подозреваем, что люди обычно недооценивают масштабы этих перемен. Иными словами, люди часто верят, что сегодня они такие же, какими будут завтра, несмотря на то что еще вчера были совсем другими... Люди ожидают, что в будущем изменятся чуть-чуть, хотя знают, что в прошлом произошли разительные изменения, и... эта тенденция негативно влияет на то, как принимают решения. Мы называем эту склонность недооценивать масштабы будущих перемен «иллюзией конца истории».

Мне лично с точки зрения здравоохранения показалась интересной следующая цитата: «Если людям трудно представить, как в будущем могут измениться их характер, ценности или предпочтения, то они обычно считают, что подобные изменения маловероятны. Короче говоря, они путают два понятия: трудности с предсказанием перемен и вероятность перемен как таковых» [2].

Может быть, именно поэтому нам так трудно изменить поведение, чтобы повысить шансы на долгую и счастливую жизнь? Если представить себя в будущем настолько трудно, может быть, именно поэтому так трудно и неприятно начать меняться прямо сейчас? Попробуйте сказать неутомному подростку, что нужно есть меньше сахара. Или молодому человеку за двадцать, что нужно меньше пить на вечеринках. Или сорокалетнему толстяку – начать наконец делать зарядку после двадцати пяти лет сидячего образа жизни и питания фастфудом и газировкой. Или шестидесятилетнему старику – отказаться от сигарет, которые он курил сорок лет. Понимаете, о чем я? Исследование Гилберта говорит о том, что большинство из нас считает, что имеют привлекательный характер, достойные уважения ценности и мудрые предпочтения. Так что, учитывая текущее положение дел – мы считаем, что уже достигли «совершенства», – мы сопротивляемся самой идее перемен. К тому же нам нравится считать, что мы хорошо себя знаем, «а возможность будущих перемен ставит эту уверенность под угрозу». Гилберт с коллегами дает великолепное в своей лаконичности описание явления: «В целом людям нравится хорошо о себе думать и чувствовать себя комфортно от этих мыслей, а иллюзия конца истории помогает им достичь этой цели».

С точки зрения здоровья сразу понятно, что с таким подходом вас ждет «самоисполняющееся пророчество»: вы не меняете свой образ жизни, когда следовало бы, и в результате приходится реагировать на проблемы со здоровьем, вызванные вашим бездействием. Это же мышление подпитывает и менталитет «Такого со мной точно не случится». Мы все принимаем решения, которые оказывают огромное влияние на наше будущее: какие повседневные привычки развивать, где жить, кем и где работать, с кем и когда заводить семью и детей (и заводить ли вообще). Но если мы всегда считаем, что история заканчивается сегодня, как можно заставить себя принять решение получше? Как можно мотивировать себя на перемены, необходимые, чтобы сделать будущее лучше? По мнению Гилберта, именно из-за иллюзии конца истории мы принимаем решения, о которых в будущем пожалеем. Я советую вам: никогда не забывайте о существовании этого явления; в «Завтра...» это поможет вам сделать мудрый выбор, который максимально улучшит качество вашей жизни. Стоит также понять и принять еще одну вещь: все мы – невероятно сложные системы.

Тело – сложная система

Почему мы стареем – один из самых интересных вопросов, которые нас занимают. Никто не знает точного ответа, никто даже не знает, какое точное определение дать процессу, но теорий существует множество. Чуть ли не каждый день появляются новые исследования, которые пытаются разобраться, что, как и почему заставляет наш организм постепенно изнашиваться – до тех пор, пока мы уже не в состоянии возобновлять клетки, выводить из организма все лишнее и бороться с тяжелыми болезнями. Например, в исследовании 2015 года немецкие ученые обнаружили, что одна из областей клетки, так называемый эндоплазматический ретикулум, в старости теряет свою функциональность, и из-за этого белкам не удается полностью вызреть [3]. В то же время другая область клетки, цитозоль, накапливает в себе отходы от окислительного стресса. О таком взаимодействии ранее известно не было, и оно позволяет взглянуть на процесс старения по-новому, но всей истории мы все равно не узнаем. Собственно, никакое одно открытие не позволит нам это сделать, потому что старость развивается не по одному-единственному алгоритму.



Если мы сможем узнать, как отключить генетический переключатель, который отвечает за клеточную стрессовую реакцию, защищающую важнейшие белки, то сможем восстановить в клетках систему контроля качества и сделать их снова «молодыми».

Старение – это непрозрачное и невероятно сложное переплетение нескольких разных биологических путей. А биологические процессы, приводящие к болезням старения, от сердечных приступов до рака, невероятно разнообразны. Впрочем, самым важным «локомотивом» болезней – несмотря на их широчайший спектр и уникальные механизмы действия – является само старение. Или, если точнее, *старость*.

Мы знаем, что некоторые «тумблеры» в теле «включаются» или «выключаются», вызывая перемены, приводящие к старению – особенно после того, как мы достигаем детородного возраста. Ученые из Северо-Западного университета недавно открыли генетический переключатель, который есть абсолютно у всех животных и людей. Он активируется через некоторое время после достижения половой зрелости и, по сути, отключает клеточную стрессовую реакцию, которая защищает важнейшие белки [4]. Если мы сможем узнать, как отключить этот «тумблер» и защитить наши стареющие клетки, усилив их способность сопротивляться стрессу, то сможем восстановить в клетках систему контроля качества и сделать их снова «молодыми».

Еще мы знаем, что изменения в ДНК – мутации – могут вызвать такие заболевания, как деменция и рак. Часть программы, управляющей старением и смертью, находится в наших генах, так что нужно найти модулирующие гены – отключить «тумблеры» с подписью «смерть» или «старость», – чтобы продлить жизнь, причем увеличить не просто ее продолжительность, но и качество. Ученые уже научились менять некоторые гены у червей, заставляя механизм бессмертия работать немного дольше. Почему бы нам не научиться делать так же и с людьми?

Мы обычно считаем старение универсальным процессом, который делает нас все менее плодовитыми, более слабыми и уязвимыми для болезней, но такой взгляд совершенно ошибочен – по крайней мере, если рассматривать процесс старения у других биологических видов. Оказывается, феномен старения проявляется потрясающе разнообразными и иногда очень странными способами. Недавно это очень убедительно продемонстрировали в статье

2014 года, написанной исследователями из консорциума институтов, в том числе Университета Южной Дании, Института демографических исследований имени Макса Планка в Росток (Германия), Университета Квинсленда в Австралии и Амстердамского университета в Голландии, и изданной в престижном научном журнале *Nature* [5]. Авторы описывают, как изучали старение у самых разных видов – от львов, косаток, бабуинов, вшей, ящериц и нематод до водорослей, дубов, кладоцер, лягушек и раков-отшельников. Всего в списке значится одиннадцать видов млекопитающих, двенадцать видов других позвоночных, десять видов беспозвоночных, двенадцать видов деревьев и один вид водорослей.



Микрофотография рта и пяти щупалец пресноводной *Hydra magnipapillata*. Этот биологический вид может жить практически вечно – по крайней мере, по сравнению с нами.

У некоторых видов, как обнаружили ученые, старость развивалась вполне «ожидано»: риск смерти повышался. У большинства млекопитающих, в том числе косаток и людей, а также у некоторых беспозвоночных, в том числе кладоцер, старость «работает» именно по такой модели. Но потом обнаружилось вот что: у некоторых видов смертность *уменьшается* с возрастом. Иными словами, *чем старше они становятся*, тем меньше у них шансов умереть. В некоторых диких случаях смертность падает практически до виртуального (и, естественно, теоретического) нуля до самой смерти! Кто на нашей планете так может? У пустынных черепах и многих видов растений максимальная смертность приходится на юный возраст, а с возрастом неуклонно снижается.

Как ни удивительно, но есть даже такие виды, у которых смертность остается практически постоянной в течение всей жизни и вообще не зависит от возраста. Со временем они не становятся ни слабее, ни сильнее. Поразительнее всего это явление проявляется у маленького пресноводного животного *Hydra magnipapillata* (гидра обыкновенная), у которой смертность всегда низкая. Для этого существа можно подобрать такие лабораторные условия, в которых оно станет, по сути, бессмертным. Некоторые эксперты подсчитали, что 5 % гидр останутся в живых через 1400 лет, если их держать в определенной среде, которая не позволяет им стареть в общепринятом смысле слова. Да, знаю, это звучит как научная фантастика. Но, с другой стороны, обращение старения у мышей вспять путем сшивания их с молодыми мышами тоже казалось фантастикой.

У некоторых видов растений и животных смертность с возрастом меняется очень мало. Примеры среди растений: рододендрон, калина, некоторые виды лебеды; среди животных – рак-отшельник, обыкновенная ящерица и красноногая лягушка; среди морских организмов – ламинария пальчаторассеченная (водоросль), красное морское ушко и коралл красная горгонария; среди птиц – большая синица и мухоловка-белошейка.

Если посмотреть на плодовитость сорока шести видов, изученных исследователями, то тоже найдем удивительные расхождения с распространенными взглядами на старение. У нас, людей, плодовитость высокая, но в сравнительно небольшой период времени; с обеих сторон он обрамляется длинными периодами бесплодия. Такую же модель мы видим у других млекопитающих, например косаток, шимпанзе и серн (полорогих, встречающихся в горах Европы), а также у некоторых птиц, в частности ястребов-перепелятников. Но некоторые виды с возрастом становятся лишь *более* плодовитыми. Подобное явление особенно распространено среди растений (агава) и у редких горных растений. С другой стороны, червь-нематода *Caenorhabditis elegans* рождается просто суперплодовитым, а потом очень быстро теряет способность к размножению.

Не все слабеют и подвергаются большей опасности умереть с возрастом. Некоторые виды с возрастом, напротив, становятся сильнее и умирают с меньшей вероятностью, другие же и вовсе практически обладают иммунитетом к старению. Проще говоря, уменьшение силы и плодовитости с возрастом – это не незыблемый закон природы, но мы, люди, считаем именно так. С одной стороны, есть виды, которые долго живут, но их смертность увеличивается; с другой стороны – виды, которые живут недолго, но смертность их при этом уменьшается. По словам ведущего автора исследования, Оуэна Джонса, «нет смысла рассматривать старение с точки зрения того, до какого возраста могут дожить отдельные представители вида. Куда интереснее определять старение через траекторию смертности: увеличивается она с возрастом, уменьшается или не изменяется». Джонс надеется, что его исследования сподвигнут и других ученых к изучению этой занимательной области науки и помогут нам как-то изменить процесс старения у людей.



Некоторые виды карпозубообразных рыб (киллифишей) живут всего пару месяцев и служат великолепной моделью для изучения старения. Этот киллифиш во взрослом возрасте достигает длины около 6,5 см.

Одно из препятствий для изучения человеческого старения – трудности с поиском моделей среди других видов, которые стареют так же, как и мы. Логичным с виду выбором выглядят старые люди, особенно те, кто прожил больше ста лет, но такая работа будет двигаться с черепашной скоростью. Представьте: вам понадобится семьдесят-восемьдесят лет

(или даже больше), чтобы исследовать процесс старения людей и узнать результат вашего вмешательства. Это нереалистично и непрактично. Так что вместо людей мы используем мышей, которые живут всего три-четыре года, но их ДНК и процессы старения достаточно сходны с нашими. Благодаря изучению мышей мы узнали, как гены становятся более или менее активными с возрастом; мы даже разработали лекарства, которые помогают мышам жить дольше и лучше.

Еще одно животное, оказавшееся очень полезным для исследований, – нотобранх Фурцера. Это довольно редкая рыба, встречающаяся в основном в прудах Восточной Африки, появляющихся в сезон дождей. После того как из икринок вылупляются мальки, они примерно за сорок дней вырастают до взрослого размера – 6,5 см. Живут они всего несколько месяцев. Но их процесс старения поразительно напоминает подобный процесс у людей. Мы с годами дряхлеем и постепенно впадаем в маразм; точно так же и нотобранхи Фурцера теряют способность учиться новому. Их иммунная система ослабевает. Мышечная масса с возрастом, как и у нас, уменьшается. Самки становятся бесплодными. Одна команда исследователей в Стэнфорде вывела изучение нотобранхов Фурцера (их еще называют «бирюзовыми киллифишами», потому что блестящие чешуйки имеют бирюзовый оттенок) на новый уровень, полностью секвенировав их геном и в процессе обнаружив несколько генов, влияющих на процесс старения у других видов, в том числе мышей и людей. Они даже сделали молекулярные инструменты, чтобы «поиграть» с генами рыб; один из них, CRISPR, я уже ранее упоминал. CRISPR работает подобно ножницам: он в буквальном смысле отрезает кусочки ДНК, чтобы заменить их другими кусочками. С помощью CRISPR ученым удалось изменить некоторые гены, связанные со старением рыб. Подобные исследования очень интересны и дают надежду, что удастся создать лекарства от старения, которые помогут нам стареть медленнее и жить дольше. Например, препарат, который продлит жизнь нотобранху на какие-то две недели, возможно, ляжет в основу вещества, которое прибавит людям несколько лет.

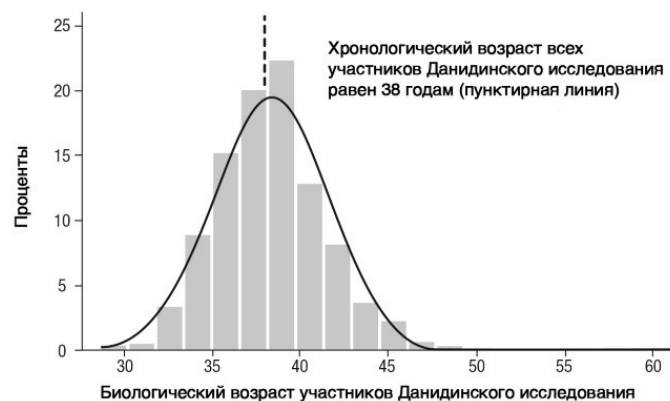
Но важен и контекст. Контекст 50-летнего человека – не такой, как у 20-летнего. Контекст у диабетика, страдающего астмой, не такой, как у больного-сердечника с депрессией. Но в идеальном случае для любого контекста можно найти какое-нибудь средство, которое замедлит процесс старения. Если бы это не было правдой, то мы не видели бы таких потрясающих различий между «биологическим возрастом» людей, хронологический возраст (то есть возраст в годах) которых одинаков. Ученые Центра изучения старения и человеческого развития Университета Дьюка в сотрудничестве с другими исследовательскими институтами отслеживали около тысячи новозеландцев, рожденных в 1972 и 1973 годах («Данидинское исследование»); они рассчитали их «биологический возраст» через двадцать лет после того, как им исполнилось восемнадцать [6]. Сейчас «калькуляторы возраста» получили огромную популярность – появились даже сайты, где вы можете, введя несколько цифр и поделившись кое-какими подробностями образа жизни, получить свой «биологический» (в противоположность хронологическому) возраст, но вот никакого стандартизированного клинического процесса измерения биологического возраста пока не существует.

Чтобы аккуратно отразить процесс старения, ученые основали этот теоретический «биологический возраст» на широком спектре параметров: работа почек, легких и печени, количество липопротеинов низкой плотности (ЛНП, или «плохого» холестерина), здоровье зубов, метаболической и иммунной систем, когнитивное здоровье, даже состояние кровеносных сосудов глазного дна. Маленькие глазные кровеносные сосуды уже давно используются в качестве суррогата для оценки состояния кровеносных сосудов мозга. Всего отслеживалось восемнадцать биологических маркеров; их показания сравнивались с результатами тестов, которые обычно сдают пожилые люди, чтобы оценить, насколько сильно они поста-

рели, – на координацию, силу мышц, походку, способность держать равновесие, когнитивные способности.

У людей, достаточно молодых для профилактики возрастных заболеваний, скорость старения поддается подсчету, и это открывает новые двери для исследований антивозрастной терапии.

Ученые, обследовавшие добровольцев в возрасте 26, 32 и 38 лет, обнаружили, что большинство подопытных стареют с нормальной скоростью (один «биологический» год за один хронологический), но вот некоторые из них старели невероятно быстрее или медленнее [7]. Результаты показали, что биологические возрасты 38-летних подопытных находятся в промежутке от 28 до 61 года. Некоторые постарели на три «биологических» года за один календарный. Те, чей биологический возраст был старше календарного, и выглядели старше. Один результат оказался довольно пугающим: люди, которые старели быстрее всего, уже демонстрировали признаки когнитивного спада и старения мозга и были физически слабее. Если биомаркеры показывали слишком быстрое старение, это подтверждалось и другими тестами.



Распределение биологических возрастов участников Данидинского исследования в Новой Зеландии. Хронологический возраст всех участников составлял 38 лет.

То было одно из первых исследований молодых взрослых в надежде понять, почему люди стареют с разной скоростью; это явление мы рассматривать только-только начали. Авторы исследования, опубликованного в *Proceedings of the National Academy of Sciences* в 2015 году, писали: «Наши результаты показывают, что у людей, достаточно молодых для профилактики возрастных заболеваний, скорость старения поддается подсчету, и это открывает новые двери для антивозрастной терапии» [8]. Кроме того, они подчеркнули важность изучения молодых людей для поиска ключей к продлению здоровой жизни, и мы, «возможно, сосредоточиваем усилия не на том конце жизненного цикла», рассматривая только людей во второй половине жизни. Тесты, разработанные этими учеными, в будущем станут лишь еще более информативными, точными и полезными: к ним добавят новые биомаркеры, отбросят старые, оценят важность каждого из них. Подобные калькуляторы еще и помогут сэкономить на медицинских расходах. Если вы в пятьдесят лет узнаете, что ваше тело биологически ведет себя как сорокалетнее, то вам, может быть, не понадобится делать маммографию или колоноскопию так же часто, как кому-то более старому в биологическом плане.

Будут разработаны и другие, более специализированные и сложные калькуляторы. Знаете ли вы, например, насколько «старо» ваше сердце? Вы можете это узнать с помощью онлайн-калькулятора, разработанного Национальным институтом сердца легких и крови и Бостонским университетом. Вы, возможно, удивитесь, узнав, что ваше сердце не так молодо,

как ваш хронологический возраст. В докладе Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) 2015 года говорится, что у каждого 3 из 4 американцев в возрасте от 30 до 74 лет «сердечный возраст» превышает хронологический [9]. В частности, у мужчин «сердечный возраст» в среднем превышал хронологический почти на 8 лет, а у женщин – на 5,4 года. Эти цифры были получены из крупного, широко известного «Фреймингемского исследования», в котором задействовали информацию о более чем 570000 американцах. Калькулятор учитывает различные факторы риска: курение, давление, наличие или отсутствие диабета, индекс массы тела. Чем больше факторов, тем «старше» сердце.

В исследовании обнаружились и географические различия. Американцы с «самыми старыми» сердцами живут в основном на Юге: в штатах Миссисипи, Западная Виргиния, Кентукки, Луизиана и Алабама наибольший процент взрослых, чей «сердечно-сосудистый» возраст на 5 лет и более превышает хронологический. Более «молодые» сердца нашли в таких штатах, как Юта, Колорадо, Калифорния, Гавайи и Массачусетс. Стоит отметить, что люди с более «молодыми» сердцами чаще живут в тех местах, где ниже количество курящих и страдающих ожирением: и то и другое – большие факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний.

Предназначение калькулятора – не повергнуть людей в уныние, а, наоборот, вдохновить их на уменьшение «сердечного возраста»: бросить курить, похудеть, начать принимать лекарства (в частности, антигипертензивные препараты и статины). Мы знаем, что люди, которые решили подсчитать свой «сердечный возраст», с большей вероятностью попытаются улучшить свое сердечно-сосудистое здоровье по сравнению с теми, кто получает лишь общую информацию, или теми, кто предпочитает дожидаться первого сердечного приступа, чтобы начать все-таки интересоваться факторами риска.

Если молодость или старость можно назвать состоянием организма, то здоровье – это тоже состояние. Если думать в подобных терминах, то вопросы здоровья и благополучия станут довольно-таки простыми. Коули не понимал, почему его токсины работают, но ему – и его пациентам – это было неважно. Мечников тоже не понимал точного механизма положительного влияния кишечных бактерий на здоровую физиологию. И это тоже было неважно. Оба специалиста видели результаты, которые действительно помогали пациентам.



Болезни сердца, диабет, рак, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные расстройства – это «поломки» сложнейшей системы – организма человека, ключа к которому у нас еще нет.

Очень важно, чтобы вы смотрели на свое здоровье с точки зрения, учитывающей, насколько сложно и таинственно ваше тело. Вы, возможно, никогда не поймете и не узнаете всего о том, как оно работает и почему говорят, что какой-нибудь X вызывает конкретный Y. Я всегда подчеркиваю: относитесь к человеческому телу и его взаимодействию с болезнями с уважением – как к сложной, эмерджентной системе, которую вы, скорее всего, полностью не поймете никогда. Слово *эмерджентный* я здесь использую в том смысле, что мы – нечто большее, чем сумма наших отдельных частей или даже сумма индивидуальных свойств наших частей.

Чтобы понять эту концепцию, которая используется в таких разных отраслях знания, как философия, наука и искусство, представьте себе, например, ваше сердце. Оно, что очевидно, состоит из сердечных клеток. Но сами по себе сердечные клетки не умеют перекачивать кровь. Для этого нужно сердце целиком. Работа сердца по перекачиванию крови – это *эмерджентное* свойство сердца, результат, вызванный сложнейшим взаимодействием

более мелких и простых объектов, которые сами по себе этими свойствами не обладают. Болезни сердца, диабет, рак, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные расстройства – это «поломки» сложнейшей системы. Например, рак – это не что-то, чем тело «заболевает» или «заражается»; как уже говорилось ранее, это результат того, что тело *делает* со своими клетками и механизмами. Вот почему профилактика – это самый важный инструмент обеспечения процесса старения, подобного тому, что мы наблюдаем у дубов (или, если вам больше нравится, сухопутных черепах). С помощью профилактики мы склоняем чашу весов в положительную сторону, выбирая, что тело будет делать сегодня и в будущем. То, что происходит с нами в конце жизни, уходит корнями далеко в ее начало.

Как обмануть смерть и рак

Человеческое тело невероятно живуче. Столкнувшись с болезнью или инфекцией, оно адаптируется, чтобы сохранить жизнь. При большинстве заболеваний тело чувствует себя лучше или хуже в зависимости от того, прогрессирует недуг или находится в ремиссии. Рак – одна из очень немногих болезней, которая бывает агрессивной и может перехитрить даже самое живучее тело. Как с раком ни борись, он становится лишь еще враждебнее, а шансы, что противораковая терапия поможет, становится все меньше. С другой стороны, в детском возрасте рак обычно излечим. Так что где-то есть «тумблер», который отличает слабые виды рака, которых можно победить, от сильных и выносливых, которые рано или поздно убивают человека. В возрасте от 25 до 50 лет люди заболевают раком сравнительно редко. Будущие исследования, скорее всего, установят причины этого и, может быть, найдут новые способы терапии, которые превратят смертоносные раки в слабые, которые можно победить. Или же рак можно будет каким-то образом отправить на «карантин» и сдерживать лекарствами, чтобы он не нанес вреда телу.

В прошлом я не раз критиковал свою отрасль медицины за отсутствие прогресса в области разработки методов лечения, которые могут замедлить развитие рака или вообще его предотвратить. Но сейчас наконец-то появилась надежда – благодаря новым технологиям: секвенированию опухолей и молекулярному таргетированию раковых опухолей препаратами, которые, по сути, отключают «тумблеры», заставляющие клетки идти вразнос. Это позволяет выгадать самое ценное, что у нас есть: время. Для смертельно больного пациента важны даже несколько лишних недель или месяцев – особенно если вот-вот должна появиться новая терапия. Сейчас молекулярное таргетирование используется намного чаще, чем в то время, когда мы применяли его для лечения Стива Джобса, но оно работает не во всех случаях: на данный момент оно помогает примерно 20–30 % больных всеми видами рака. Кроме того, оно может быть очень дорогим, но я предполагаю, что это вскоре изменится: различные экономические силы приведут к снижению цен. Чтобы лучше понять, как работает молекулярное таргетирование, посмотрите на следующий рисунок. Этот конкретный пример предоставила компания Foundation Medicine, занимающаяся секвенированием ДНК опухолей [10].

Вы видите результаты секвенирования опухоли у пациента с раком легких. Такие отчеты я получаю, когда отправляю частицы раковых тканей на исследование и генетическое секвенирование. Не пытайтесь даже понять абракадабру, которую мы используем для обозначения генов. Сосредоточьтесь на результатах: пять геномных мутаций, или изменений в четырех целевых генах, оказались связаны с раком легких у этого пациента.



Patient Name		Report Date	Tumor Type Lung adenocarcinoma
Date of Birth	Medical Facility	Specimen Received	Specimen Site
Sex	Ordering Physician	Specimen Site	Liver
FMI Case #	Additional Recipient	Date of Collection	Specimen Type
Medical Record #	Medical Facility ID #		
Specimen ID	Pathologist		

ABOUT THE TEST:
FoundationOne® is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic alterations within hundreds of cancer-related genes.

PATIENT RESULTS

- 5 genomic alterations
- 1 therapy associated with potential clinical benefit
- 0 therapies associated with lack of response
- 10 clinical trials

TUMOR TYPE: LUNG ADENOCARCINOMA

Genomic Alterations Identified*

ALK EML4-ALK fusion (Variant 3a/b), I1171N
 CDKN2A/B loss
 TP53 L201fs*5
 ARID1A Q1334_R1335insQ

Additional Disease-relevant Genes with No Reportable Alterations Identified*

RET
 BRAF
 KRAS
 ERBB2
 MET
 EGFR

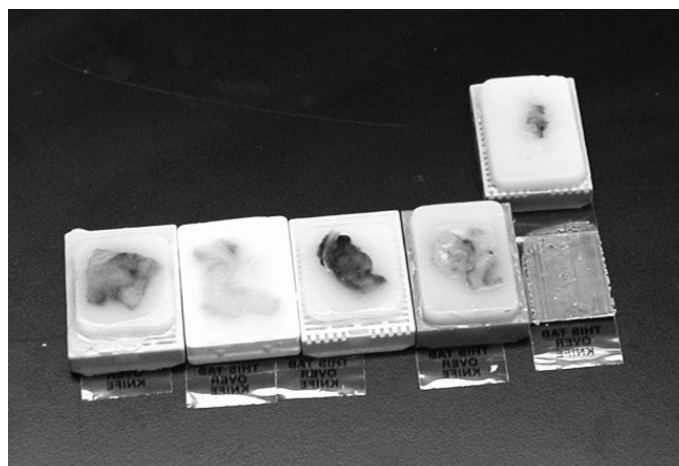
*For a complete list of the genes assayed and performance specifications, please refer to the Appendix
 **See Appendix for details

THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Genomic Alterations Detected	FDA Approved Therapies (in patient's tumor type)	FDA Approved Therapies (in another tumor type)	Potential Clinical Trials
ALK EML4-ALK fusion (Variant 3a/b), I1171N	Ceritinib	None	Yes, see clinical trials section
CDKN2A/B loss	None	None	Yes, see clinical trials section
TP53 L201fs*5	None	None	Yes, see clinical trials section
ARID1A Q1334_R1335insQ	None	None	None

Отчет о секвенировании генов опухоли у пациента с продвинутой стадией рака легких.

Образец рака, который используют для секвенирования, берут из так называемого парафинового блока; по сути, это очень тонкий «ломтик» рака, извлеченный из пациента и помещенный в вязкий материал (парафин). Там его хранят после операции; прежде чем отдать на генетическое тестирование, его исследует патологоанатом.



Группа парафиновых блоков с закрепленными внутри кусочками опухолей.

У каждого больного раком есть такой парафиновый блок – образец опухоли, по которому был установлен первоначальный диагноз. Следующее изображение – снимок биопсии легкого. В данном случае для забора образца опухоли используется игла.

Затем из этого образца изолируется и секвенируется ДНК. Сравнивая ДНК из клеток биопсии со здоровыми клетками пациента, мы узнаем, какие изменения ДНК сделали клетку раковой. Это «тумблеры», которые включили рак. А теперь давайте вернемся к результатам секвенирования.



Компьютерная томография процесса биопсии легкого, проведенного по подозрению на рак легких. Справа – игла, входящая в легочную массу. Небольшое изображение внизу справа показывает, где именно сделан большой снимок (в том месте, где линия пересекает пациента).

Для одной из целей, гена киназы анапластической лимфомы (ALK), существует лекарство, одобренное FDA. Это лекарство просто великолепно помогает, но только тем пациентам, у которых этот ген изменен. Еще одна хорошая новость для секвенированного здесь рака состоит в том, что пациент не только может попробовать, по крайней мере, одну существующую терапию, но и записаться на десять разных клинических испытаний – это возможности попробовать другие лекарства, действие которых на этот тип рака пока проверяется.

Если человек болен, для него важно прожить день, неделю, несколько месяцев. Потому что испытания новых препаратов идут непрерывно, и новое лечение может появиться вот-вот. Например, сейчас молекулярное таргетирование используется намного чаще, чем тогда, когда его применили для лечения Стива Джобса, и на данный момент оно помогает уже 20–30 % больных.

Вы можете узнать все о любых клинических испытаниях, проводящихся сегодня, зайдя на сайт clinicaltrials.gov. Там вы увидите, на какие испытания все еще приглашают новых пациентов и как на них записаться. Клинических испытаний не нужно бояться: они очень важны для поиска новых решений и определения, какие лекарства каким людям помогают – даже если сами они помогают лишь небольшому числу пациентов. Конечно, в будущем мы сможем улучшить качество клинических испытаний, чтобы их результаты имели большее значение для большего числа людей, а также успешность разработки лекарств и новых методов лечения. Не стоит забывать, что клинические испытания новых лекарств или методов лечения и ухода проводятся только после того, как они будут проверены в лаборатории – на клетках и животных-моделях. Самые многообещающие методы, обнаруженные в ранних экспериментах, затем изучают на людях с помощью тщательно контролируемых испытаний, которые следуют строжайшему протоколу в течение нескольких этапов. Для любого клинического испытания существуют так называемые критерии приемлемости, которые строго определяют, кто может в нем участвовать, а кто – нет. Это гарантирует наиболее надежные результаты, потому что участники должны быть похожи друг на друга по ключевым параметрам: возраст, пол, конкретная болезнь, прошлые методы лечения, состояние здоровья. Цели различных этапов испытания, в зависимости от вопросов, на которые мы пытаемся

ответить, могут быть следующими: показать, что новый метод лечения безопасен, работает лучше, чем уже имеющиеся, или обладает меньшим количеством побочных эффектов, чем стандартная терапия.

Все клинические испытания в США должны пройти оценку экспертного совета. Это независимый комитет профессионалов, включающий в себя врачей, ученых, статистиков и адвокатов пациентов; его задача – защищать права, безопасность и благополучие участников клинического испытания и минимизировать риски. Пациенты, дающие согласие на испытание, должны быть полностью информированы и защищены.

Лучшие испытания «рандомизируются»: одна группа получает экспериментальное лекарство, другая – стандартное общепринятое лечение. Это позволяет нам сравнивать новую терапию с уже имеющейся. Кроме того, рандомизация гарантирует, что все участники получат либо новое экспериментальное лечение, либо стандартное. В «двойном слепом» исследовании ни пациенты, ни врачи не знают, какое именно лечение получает пациент; это повышает степень доверия к результатам, потому что ученые при этом обычно менее пристрастны в своих оценках. Если вы участвуете в рандомизированном и «двойном слепом» клиническом испытании, то вам об этом сообщают через процесс информированного согласия, и уже после этого вы решаете, участвовать или нет.

Меня часто спрашивают о плацебо: многие пациенты, фантазирующие, как им дадут на клиническом испытании новейшее суперлекарство, боятся, что их отправят в группу плацебо и они ничего не получают. Плацебо – это «пустые пилюли»: внешне они выглядят точно так же, как таблетки, которые изучаются на испытании, но при этом не оказывают никакого действия. (Плацебо могут быть не только таблетками, но и, например, жидкостями или порошками; главное – чтобы они внешне были неотличимы от экспериментального лекарства.) На самом деле в большинстве клинических испытаний, связанных с раком, плацебо мы не используем. Но в некоторых испытаниях плацебо используют, и не зря: иногда это единственный способ определить, работает новый подход или новое лекарство или нет. В этих случаях участников всегда предупреждают через процесс информированного согласия. К тому же любое испытание в любой момент можно прервать, если одна группа показывает значительно лучшие результаты, чем другая. Именно так произошло в апреле 1998 года во время испытаний противоракового препарата тамоксифена. Когда врачи обнаружили, что у женщин из группы риска, участвовавших в испытании по профилактике рака груди, проводимом Национальным институтом рака, при приеме тамоксифена количество случаев рака уменьшилось на 45 процентов, участницам, принимавшим плацебо, тут же предложили перейти на прием настоящего лекарства.

Теперь вернемся к генетическому профилю пациента с раком легких. Это не мой пациент, но я могу привести немало примеров из собственного опыта, которые показывают не только эффективность лекарств в борьбе с раковыми клетками, но и важность дозировки. Нижеприведенная история реальна, но я изменил имя пациента – назовем его Рик. Во введении я вкратце упоминал эту историю.

У Рика рак легких – опухоль, содержащая тот же измененный ген ALK, на который воздействует лекарство церитиниб (зикадия) и еще несколько средств. Поначалу опухоль, пошедшая метастазами по всему телу, прекрасно реагировала на лечение одним из лекарств, нацеленных на ALK. Но со временем, как часто бывает со скрытными видами рака, некоторые клетки смогли избежать лекарства и добрались до его мозга, где тоже стала расти опухоль. В остальном теле рак уже не разрастался и по-прежнему поддавался лечению.

Обсуждая его случай с коллегами, я спросил, что же теперь делать, чтобы бороться с раком. Мое «оружие» не добиралось до мозга Рика из-за гемато-энцефалического барьера, защищающего орган от чужеродных молекул. Эта «стена» должна изолировать мозг, но в данном конкретном случае приносила пациенту вред: она впустила рак, но не пропус-

кала противораковое лекарство. Некоторые коллеги предложили давать лекарство не каждый день, а *через* день, но большими дозами – в надежде, что оно сможет все-таки «пробить» гемато-энцефалический барьер и попасть в мозг. Я опять-таки действовал вслепую, но терять было нечего, так что я попробовал предложенный способ, и он сработал. На тот момент, когда я пишу эти строки, Рик все еще остается одним из лидеров огромной компании и по-прежнему работает каждый день – почти через четыре года после постановки диагноза «рак легких». Правильное лекарство в правильных дозах может спасти жизнь.

PATIENT RESULTS		TUMOR TYPE: BLADDER UROTHELIAL (TRANSITIONAL CELL) CARCINOMA	
4 genomic alterations		Genomic Alterations Identified[†] NF2 Y153fs*1 TP53 R280K ATR splice site 7349+2T>C ATM V2119fs*8 [†]For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix [‡]See Appendix for details	
4 therapies associated with potential clinical benefit			
0 therapies associated with lack of response			
8 clinical trials			
THERAPEUTIC IMPLICATIONS			
Genomic Alterations Detected	FDA Approved Therapies (in patient's tumor type)	FDA Approved Therapies (in another tumor type)	Potential Clinical Trials
NF2 Y153fs*1	None	Everolimus Lapatinib Temozolimus Trametinib	Yes, see clinical trials section
TP53 R280K	None	None	Yes, see clinical trials section
ATR splice site 7349+2T>C	None	None	Yes, see clinical trials section
ATM V2119fs*8	None	None	Yes, see clinical trials section

Отчет о секвенировании генов опухоли у пациента с продвинутой стадией рака мочевого пузыря.

Давайте посмотрим на результат еще одного молекулярного теста; у этого пациента рак мочевого пузыря.

Судя по молекулярному тесту, у пациента есть надежда: обнаружено четыре генетических дефекта, связанных с раком, и для одной из мутаций существуют четыре терапии, одобренные FDA. Они могут помочь, правда, эти лекарства одобрены для применения при других видах рака. И, хотя для трех других мутаций известных терапий не существует, сейчас идут клинические испытания, к которым он (или она) может присоединиться. Хочу указать, что, если лекарство не одобрено FDA для лечения конкретной болезни или состояния, это не значит, что врач не может прописать его «не по инструкции». Сразу внесу ясность: если лекарство применяется не по инструкции, это отнюдь не всегда значит, что оно опасное или непроверенное. Некоторые лекарства применяются не по инструкции только потому, что фармацевтические компании решили не тратить дополнительные деньги и усилия, необходимые, чтобы получить одобрение FDA на применение лекарства против определенной болезни – особенно когда речь заходит о редких заболеваниях, которыми страдает лишь горстка людей.

Многие методы лечения рака – это как раз использование «не по инструкции» лекарств, одобренных FDA. Например, многие комбинационные терапии, с помощью которых мы лечим лимфому, рак груди и рак кишечника, не одобрены FDA для лечения именно этих конкретных раков. Лекарства, применяемые не по инструкции, могут помочь многим пациентам, но их не всегда оплачивают страховые компании. Представьте ситуацию: этот пациент с раком мочевого пузыря получает из лаборатории вышеприведенный анализ. Его врач, изучив генетический профиль, рекомендует ему лекарство, но страховая компания говорит, что не будет его оплачивать, а лекарство стоит 100000 долларов в год или даже больше. В онкологии сейчас такое встречается сплошь и рядом.

Когда-то каждый год появлялась лишь жалкая горстка новых лекарств, но сейчас даже в моей отрасли они поставлены практически на поток. За последние десять лет таргетная

терапия лекарствами вроде иматиниба (гливек) и трастузумаба (герцептин) стала стандартом в лечении нескольких видов рака. Эти лекарства атакуют клетки рака, нанося на специфические молекулярные изменения, заметные только в этих клетках. Сейчас на сцену вышла еще и иммунотерапия, которая позволяет выиграть несколько месяцев, а иногда и лет, так что в скором времени медицина войдет в новую фазу, когда сами клетки станут живыми «лекарствами». Это назвали третьим столпом медицины [11]. Лекарства, полученные благодаря синтетической химии, были первым столпом. Затем, когда в 1978 году компания Genentech научилась производить инсулин в бактериях, случилась революция белковых лекарств. Теперь же лекарственные компании надеются использовать в качестве лекарств наши собственные клетки. В случае с Т-лимфоцитами вообще есть чуть ли не неопровержимые доказательства, что некоторые раки с их помощью можно вылечить вообще без побочных эффектов, за исключением высокой температуры. И если эти результаты будут подтверждены, то тестирование генно-модифицированных Т-лимфоцитов для лечения рака крови может привести к довольно быстрому одобрению этого метода лечения со стороны FDA. Возможно, понадобится всего семь лет, тогда как в среднем для одобрения нового лекарства требуется почти четырнадцать.

Еще одна хорошая новость: более быстрый доступ к экспериментальным лекарствам означает, что они успеют помочь большему числу людей, страдающих серьезными или опасными для жизни заболеваниями. В 2015 году FDA упростило процесс приобретения врачами подобных лекарств; раньше доктор тратил сотню часов, заполняя все формы, необходимые для подачи заявки на экспериментальное лечение, сейчас же на все тратится не больше часа. Не каждый пациент, который хочет лечиться экспериментальным лекарством, может его получить. Пациент имеет право на экспериментальное лечение только в том случае, если нет никаких других известных способов диагностировать или лечить его болезнь и у него нет возможности поучаствовать в клиническом испытании экспериментального лекарства. Кроме того, требуется оценить риск и продемонстрировать, что вероятный риск от болезни выше, чем вероятный риск от экспериментального лекарства. Наконец, доктор должен гарантировать, что производитель лекарства готов его предоставить. FDA не может заставить производителя выдать лекарство кому бы то ни было; агентство лишь устанавливает правила выдачи. FDA удовлетворяет подавляющее большинство заявок в течение нескольких дней или даже часов.

Впрочем, в будущем фармацевтическим компаниям все равно придется отвечать на много трудных вопросов, и первый из них – ценообразование. В нынешней системе каждая таблетка или укол обладают определенной стоимостью. Чем дольше пациент получает лечение, тем дороже оно стоит. Таким образом, затраты размываются по долгому периоду. Но вот новые лекарства, возможно, придется давать всего один раз, и, соответственно, у фармацевтических компаний будет, так сказать, «единственная возможность» получить прибыль. Какую цену назначать за такое лечение? Никто пока еще не знает, как персонализированную клеточную терапию можно вывести на масштабный коммерческий уровень. Когда-нибудь, возможно, мы сможем, например, поставить на поток иммунотерапию и производство Т-лимфоцитов или даже заниматься генной инженерией прямо у постели пациента, причем так, чтобы не обанкротился ни пациент, ни компания – производитель Т-лимфоцитов. Некоторые лаборатории работают над инструментами, вводящими генетический материал в клетки с помощью электрических разрядов или давления. Другие показали, что уже умеют выращивать Т-лимфоциты в чашке Петри и с их помощью лечить мышей, то есть, возможно, в скором времени появятся целые фабрики Т-лимфоцитов. Сейчас, впрочем, во всех клинических испытаниях для производства Т-лимфоцитов используются собственные клетки пациента, а процесс создания этих особых клеток трудоемок и дорог.



Приближается время, когда иммунотерапия будет поставлена на поток. Генные инженеры будут работать прямо у постели больного, при этом не разорятся ни пациент, ни компания – производитель Т-лимфоцитов.

Ни одно из этих препятствий не кажется непреодолимым. Более того, они, может быть, даже помогут нам лучше узнать о человеческом теле и о болезнях вроде рака, когда мы станем развивать новые технологии и искать способы снизить их стоимость.

В 1970 году Ричард Пето, британский эпидемиолог, показавший научному миру важность метаанализа, и ведущий эксперт по смертям, связанным с курением табака, сформулировал парадокс, названный его именем. Парадокс Пето звучит так: размер животного никак не коррелирует с его заболеваемостью раком. Слон в восемьдесят раз больше человека, соответственно, и клеток у него во столько же раз больше, но слоны болеют раком очень редко. То же можно сказать о китах и вымерших мамонтах.

Это кажется совершенно нелогичным, потому что чем больше в организме клеток, тем выше вероятность мутации и, соответственно, образования раковой опухоли. Так что этот феномен вызывается каким-то другим процессом – и в 2015 году мы наконец-то узнали, в чем может быть дело: две команды ученых независимо друг от друга обнаружили, что в слоновьих клетках 20 копий (40 аллелей) гена p53 – знаменитого ныне гена, связанного с защитой от рака. У людей всего одна копия (2 аллели) этого гена [12]. Более того, ген p53 даже называют «хранителем генома» [13]. Именно так мы называем ген, подавляющий опухоли. У него три известные функции:

- 1) он запускает механизмы репарации ДНК, когда чувствует, что ДНК отклонилась от первоначального генома;
- 2) он останавливает деление клеток, обнаружив изменения в ДНК, что делает ремонт ДНК более эффективным;
- 3) он запускает механизм клеточного саморазрушения, когда в ДНК слишком много мутаций и исправить их невозможно.

Большинство опухолей у людей связано с мутацией в одной или обеих аллелях гена p53. Потеря одной из аллелей приводит к синдрому Ли – Фраумени: риск заболеть раком повышается более чем до 90 %, первичных опухолей возникает сразу несколько, причем рак может развиваться уже в раннем детстве. Хотя пока еще точно не доказано, что дополнительные гены p53 повышают сопротивляемость слонов к раку, новые исследования, которые, возможно, это подтвердят, могут привести к созданию новых лекарств, имитирующих работу гена p53, и новых методов профилактики рака у людей.

Меня часто обвиняют в том, что я отношусь к любым открытиям в медицине с детским восторгом. Я радуюсь малейшим, самым тривиальным научным открытиям, заслуживающим публикации в престижном журнале, но при этом совершенно не интересным среднему человеку, потому что они ничего не лечат. Один из примеров – как раз разница в количестве генов p53 у людей и слонов. Но многие просто не понимают, что такие маленькие победы, незначительные с виду моменты, когда мы тихо кричим «Эврика!», на самом деле – нечто намного большее, чем сумма отдельных составных частей. Они цепляются одна за другую и шаг за шагом подводят нас все ближе к лекарствам, в которых мы так отчаянно нуждаемся.

Взлом кода и генов

Хоан Массаже Соле – директор Института Слоуна-Кеттеринга и председатель Программы биологии и генетики рака в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга. Я восхищаюсь им за тот вклад, что он сделал в мою отрасль – онкологию. Его работа – живое доказательство того, что радикальные перемены в лечении рака, которые продлят жизнь миллионам людей, возможны, ибо сейчас они готовятся в лабораториях по всему миру. Массаже называют «непреднамеренным ученым»; он даже не думал, что останется в Америке, когда прилетел из родной Испании в 1979 году, чтобы отработать два года постдокторантуры в Университете Брауна [14]. Но через два года он решил не возвращаться домой, где, скорее всего, стал бы работать вместе с родителями-фармацевтами в семейной аптеке. Вместо этого он решил заняться научной деятельностью в стране, которой нравился его неукротимый дух и яростная целеустремленность.

И эта настойчивость оправдалась. Он вошел в историю как человек, который сумел понять код сигнального пути TGF-бета (трансформирующего ростового фактора бета) – сложнейшего, тщательно регулируемого «разговора» молекул, с помощью которого клетки говорят друг дружке, что нужно перестать размножаться. Поскольку рак – это болезнь безумного клеточного копирования, когда клетки забывают, как перестать размножаться, Массаже понял, что нашел что-то очень важное, когда начал изучать этот важнейший «разговор».

Ростовые факторы – это биологические «вестники», которых клетки выпускают в межклеточное пространство. Потом эти химические курьеры отправляются к ближайшим клеткам и передают послание, прицепляясь к «двери» на поверхности клетки, которая называется рецептором. Но это лишь начало длинного каскада событий, за время которого послание передается ряду различных участников цепочки, и в конце концов настает кульминация – послание вызывает нужный эффект или результат. В течение долгого времени мы мало знали о TGF-бета, его послании, рецепторе и о том, что происходит после передачи послания. Все было настолько сложно, что даже ученые, постоянно работавшие в отрасли, не хотели тратить время и силы на исследование. К счастью, Массаже посвятил большую часть своей профессиональной карьеры конкретно этой «телеграмме», хотя даже этого он делать не намеревался. В один прекрасный момент он просто обнаружил, что TGF-бета ему невероятно интересен и он хочет докопаться до истины. По его словам, TGF-бета и все, что с ним связано, стало для него «игровой площадкой».

TGF-бета – белок, выделяемый клетками. У него много различных функций, но по большей части он контролирует клеточное размножение и дифференциацию – диктует, когда клеткам можно размножаться и чем они станут, когда вырастут. Он играет важную роль не только в развитии рака, но и важен для иммунитета в целом и целого спектра болезней – от сравнительно нетяжелых, вроде астмы и диабета, до тяжелейших – сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и СПИДа. В нормальных клетках TGF-бета в определенный момент останавливает клеточный цикл, отправляя сообщение по своему сигнальному пути: перестать размножаться, начать дифференциацию или запустить запрограммированный механизм клеточного самоубийства (апоптоз). Но вот когда клетка становится раковой, определенные части сигнального пути TGF-бета меняются и белок больше не контролирует клетку. После этого раковые клетки словно срывает с тормозов, и они начинают размножаться и размножаться.

Массаже не только рассказал нам историю TGF-бета, но еще и неустанно трудился над другой загадкой, занимающей умы ученых не одно столетие: метастаз, процесс, при котором раковые клетки покидают опухоль, в которой зародились, добираются до далеких тканей и вторгаются в них. С Массаже по этим вопросам сотрудничал один из моих наставников,

доктор Ларри Нортон, онколог, специализирующийся на раке груди и тоже работающий в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга. Совместная работа великолепных биолога Массаче и клинициста Нортон помогла узнать много нового и неожиданного об анатомии рака и его изобретательности в захвате тела.

О метастазе знали еще в Древнем Египте. Происходит это слово от греческого глагола *methistanai*, означающего «изменение». В конце XVI века слово «метастаз» приобрело переносный смысл: «быстрый переход от одной точки в другую». Собственно, в этом и есть главный смысл метастаза. Это по-прежнему самая большая и страшная проблема при лечении рака. Если бы не метастазы, рак был бы совсем другим: вам бы просто удаляли опухоль, как удаляют больной зуб или заусенец, и отправляли домой. Химиотерапия и радиотерапия после операции нужны именно для профилактики и лечения метастазов.

Изучать процесс метастаза не так легко, как могло бы показаться. Клетки не слишком эффективны в метастазе, так что найти ключевые клетки, контролирующие процесс, очень трудно. Исходная опухоль каждый день выбрасывает в кровеносную систему миллионы клеток, но не все эти клетки умеют метастатировать. Если человек умирает от метастазирования рака, то метастазов у него не миллионы. Массаче и Нортон сделали мышам инъекции клеток, взятых из опухоли женщины, умершей от рака груди. Эти мыши были специально модифицированы таким образом, чтобы ослабить их иммунную систему, которая не заметила бы чужеродные клетки и позволила раку разрастаться. Затем Массаче и Нортон собрали клетки, которые перебрались в кости – именно там любят укореняться клетки, ушедшие из рака груди. Затем ученые взяли клетки рака груди, которые метастазировали в кости мышей, и сделали инъекции из этих клеток другой группе мышей. Опухоли костей у второй группы мышей развились вдвое быстрее, чем ожидалось. Это означало, что Массаче и Нортон сумели изолировать клеточных «негодяев» – клетки, которые контролировали процесс метастаза.

Работа Массаче и Нортон открыла множество новых фактов об этих «злодеях». Мы когда-то думали, что клетки либо рождаются со способностью метастатировать, либо приобретают ее позже, но теперь знаем, что клетки и рождаются с этой способностью, и приобретают ее. Раковые клетки, которые покидают исходную опухоль и становятся «семенами» новых опухолей в другом месте тела, не обязательно остаются в новом обиталище. Сейчас мы знаем, что самые изобретательные из циркулирующих опухолевых клеток могут не только покидать опухоль и метастатировать, но и возвращаться в исходную опухоль – этот процесс называется «самоосеменением». Массаче и Нортон провели эксперимент на мыши: в одну молочную железу ввели клетки рака груди, окрашенные в зеленый цвет, в другую – неокрашенные. Через шестьдесят дней зеленые клетки нашли уже в обеих молочных железах. Эти раковые клетки похожи на разведчиков; они, возможно, приносят опухоли важные послания о состоянии организма пациента, когда возвращаются.

Открытие, что клетки опухолей плавают в нашей крови, проложили дорогу жидкостным биопсиям: минимально инвазивным анализам крови, с помощью которых можно найти раковые клетки или ДНК, выброшенные опухолью в кровь. Так что вместо того, чтобы отрезать образцы ткани от самой опухоли, как при традиционной биопсии, врачи просто берут кровь у почти всех больных метастазным раком и выделяют раковые клетки. Эти клетки можно подвергать такому же молекулярному профилированию, как и вышеописанные образцы из парафиновых блоков. Такую процедуру, конечно, пациенты переносят намного легче, но, что еще важнее, с помощью анализа крови можно постоянно отслеживать молекулярные изменения рака. Подобная технология поможет нам опережать на шаг любой рак, который выпустил «разведчиков» в далекий жизненно важный орган, и при обнаружении тут же менять метод лечения.

Массаге и его команда также обнаружили, что многие гены, делающие метастаз возможным, работают вместе. Если активны всего один или два из них, то главная цель – распространение рака – не достигается. В 2003 году Массаге открыл сочетание генов в клетках рака груди, которые заставляют их переходить на кости. Затем в 2007 году он опубликовал данные о четырех генах, которые контролируют рост кровеносных сосудов и, скорее всего, представляют огромную важность для перехода рака груди в легкие. Эксперименты на мышах показали, что если эти гены отключать поодиночке, то способность раковых клеток закрепляться и размножаться в легких уменьшается, а если деактивировать их все разом, то опухоль, по сути, умирает. Кроме того, его команда обнаружила, что некоторые микроРНК – маленькие молекулы РНК в клетках, которые подавляют функции генов, – в некоторых метастазных клетках встречаются очень редко. Это опять-таки говорит о том, что клетка по какой-то причине сорвалась с тормозов. Добавление микроРНК-«тормозов» обратно в клетки отключает гены, участвующие в копировании и передвижении клеток. Иными словами, микроРНК нейтрализуют способность «плохих» клеток распространяться.

Возможно, самым поразительным открытием стало то, что лекарства, которые отключают гены и останавливают их работу (и, соответственно, рост рака), на момент публикации работы Массаге уже производились. Причем некоторые из этих лекарств разрабатывались для лечения совершенно других болезней и никогда не использовались для борьбы с раком! Одно из таких лекарств – целекоксиб (целебрекс), нестероидное противовоспалительное средство, которое первоначально было одобрено для борьбы с болью и воспалениями, часто случающимися при артритах. В другом независимом исследовании, опубликованном в 2015 году, ученые обнаружили, что распространенное, хорошо известное средство от болезней сердца под названием бета-блокатор (оно действует на рецепторный белок в сердечной мышце, блокируя воздействие гормона стресса эпинефрина) увеличивает выживаемость пациенток с раком яичника [15]. Эти открытия лишь усиливают мою веру в то, что, возможно, мы уже разработали лекарства, способные справиться с подавляющим большинством болезней, в том числе и раком.

Массаге и Нортон – не единственные, кто срывают с рака покров таинственности и деконструируют гены, чтобы найти способ борьбы с ним. Сейчас известно, насколько сильно рак подвержен влиянию лекарств и даже человеческой физиологии, так что не стоит и удивляться, что ученые придумывают такие способы уничтожения рака, которые даже представить себе нельзя было, когда я только пошел в медицинский колледж. Биологи и клиницисты в Центре имени Слоуна-Кеттеринга – среди тех бесчисленных исследователей, что собирают огромные объемы новых данных для «Удачных годов». Эти целеустремленные люди будут и дальше задавать неудобные вопросы и исследовать области биологии, которые не решались трогать врачи.

Спасут ли нас стволовые клетки

Я действительно верю, что лекарства от многих недугов уже есть у нас внутри. Мы не только узнаём больше о наших молекулярных и генетических «тормозах» и «тумблерах», в том числе и в раковых клетках: мы еще и набираем ход, открывая совершенно новые метрики, например стволовые клетки. Это неспециализированные клетки, способные обновлять себя путем деления. В нашем теле они – резервуар «нулевых» клеток, из которых могут развиваться специализированные: мышечные клетки, красные кровяные тельца, нейроны (нервные клетки). Когда стволовая клетка делится, каждая новая клетка может либо так и остаться стволовой, либо стать клеткой другого типа с конкретной функцией («дифференцироваться»). У взрослых стволовые клетки в основном находятся в дремлющем состоянии. По какой-то причине они все отключены и спят. Но что, если мы сможем снова их включить и лечить с их помощью различные недуги, как никогда раньше? Подобного, конечно, вряд ли удастся достичь только с помощью парабиоза, но я верю, что мы найдем и другие подходы.

Мир исследования стволовых клеток вот-вот разрастется экспоненциально. Мы только начали рассматривать их использование в терапии; возможно, однажды они помогут нам всегда оставаться на шаг впереди болезней и дегенерации – и при этом не будут вызывать раковых опухолей. В 2015 году Бен Далкен и Энн Брюне из Стэнфордского университета опубликовали статью, в которой был поставлен интересный вопрос: не упускаем ли мы чего, рассматривая разницу между тем, как стареют мужчины и женщины? В статье говорится: **«Достаточно одного взгляда на список суперцентенариев – людей возрастом старше ста десяти лет, – чтобы понять самую надежную стратегию, позволяющую дожить до такого невероятного возраста: будьте женщиной. Из пятидесяти трех ныне живущих суперцентенариев пятьдесят один – женщины. Никакой другой демографический фактор не может так же хорошо, как пол, предсказать вероятность, что вы доживете до такого почтенного возраста»** [16].

Самки млекопитающих вообще в целом живут дольше самцов. Почему? Теорий множество – от генетических факторов, содержащихся в Y-хромосоме (мужской), и наличия у мужчин только одной X-хромосомы (из-за чего они, возможно, становятся более уязвимы к вредоносным рецессивным признакам) до гормональных преимуществ у женщин, которые обеспечивают большую продолжительность жизни. Эволюционные гипотезы предполагают, что мужчины и женщины адаптировались для выполнения разных задач. Женщины тратят больше времени и сил на рождение и воспитание детей, чем мужчины, и, возможно, их ДНК изменились и стали кодировать их на более продолжительную жизнь. Конечно, подобные идеи трудно проверить экспериментально, и они остаются лишь догадками. Но за все годы обсуждений темы мы так ни разу и не вспомнили об одном важном факторе: отличии мужских стволовых клеток от женских.



Женщины живут дольше мужчин. Возможно, причина здесь кроется в необходимости выносить и вырастить ребенка, что требует много сил и времени. См. выделение выше.

Поскольку одна из самых характерных черт старения – спад функциональности стволовых клеток, нужно узнать, отличается ли чем-то старение стволовых клеток у мужчин и женщин и сказывается ли это как-то на болезнях и продолжительности жизни. На данный момент исследования показывают, что некоторые популяции стволовых клеток у женщин

превосходят таковые у мужчин благодаря эстрогену, женскому половому гормону. Стволовых клеток, из которых получают клетки крови, например, у самок мышей больше, чем у самцов, – этот эффект зависит от эстрогеновых сигналов. Похожая парадигма действует и в нервных стволовых клетках: эстроген ускоряет размножение этих клеток на определенных стадиях менструального цикла.

Эстрогеновые сигналы – не единственный фактор, влияющий на разницу в регулировании стволовых клеток у мужчин и женщин. Другие исследования показали, что у самок быстрее затягиваются раны и лучше регенерирует печень – эти процессы тоже, скорее всего, зависят от местных популяций стволовых клеток. В целом у самок лучше проявляется самообновление клеток, регенеративный потенциал, а в некоторых случаях и размножение. Но остается большой вопрос: влияет ли эта тенденция к лучшему самовосстановлению стволовых клеток у самок на их способность регенерировать ткани при старении? Влияет ли она на продолжительность жизни?

Что говорят теломеры

В последние годы мы немало слышим о теломерах – нитях ДНК на концах хромосом. Поскольку они защищают наши генетические данные и делают возможным размножение клеток, их стали превозносить как стержень здоровья; считается также, что они таят в себе некоторые секреты старения и развития болезней. Но, несмотря на то что первые измерения теломер многих взволновали и появились даже сильные корреляции (короче теломеры – короче жизнь), на деле информация оказалась довольно беспорядочной и непонятной. Исследование 2015 года, опубликованное в *Human Molecular Genetics*, где использовались данные о 50000 раковых больных и контрольной группе из 60000 здоровых людей, показало, что чем длиннее теломеры, тем больше риск развития рака легких [17]. Значение длины теломер для здоровья трудно оценить однозначно, сейчас что-то определенное говорить очень рано.

Укорачивание теломер действительно связано со старением, но мы пока не знаем, являются ли короткие теломеры просто признаком старения, как седые волосы или морщины, или же они вносят непосредственный вклад в старение. Это две очень разные вещи. После того как мы разберемся, почему пол играет такую роль в процессе старения, возможно, мы и на теломеры взглянем уже совсем иначе: возможно, они просто показывают нам, насколько быстро стареет человек, а не управляют этим процессом.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.