

Steven Monroe Lipkin, Jon R. Luoma

# GENOMŲ AMŽIUS

PASAKOJIMAI APIE GENETINĖS  
MEDICINOS NAUJIENAS

*Vertė Dalia Janušaitienė*



eugrimas

Vilnius

TEISĖS GINAMOS.

Šį leidinį draudžiama atkurti bet kokia forma ar būdu, viešai skelbti, įskaitant padarymą viešai prieinamą kompiuterių tinklais (internete), išleisti ir versti, platininti jo originalą ar kopijas parduodant, nuomojant, teikiant panaudai ar kitaip perduodant nuosavybėn.

Draudžiama ši kūrinį, esantį bibliotekose, mokymo įstaigose, muziejuose arba archyvuose, mokslinių tyrimų ar asmeninių studijų tikslais atkurti, viešai skelbti ar padaryti viešai prieinamą kompiuterių tinklais tam skirtuose terminaluose tu įstaigų patalpose.

Versta iš knygos:

The Age of Genomes: Tales from the Front Lines of Genetic Medicine by  
Steven Monroe Lipkin, and Jon R. Luoma

Iš anglų kalbos vertė

*Dalia Janušaitienė*

Redagavo ir korektūrą atliko

*Regina Dobelienė*

Maketą kūrė ir maketavo

*Laimis Kosevičius*

Viršelį kūrė

*Laimis Kosevičius*

Knygų serija MOKSLAS VISIEMS leidžiama pagal Lietuvos mokslų akademijos kartu su partneriais vykdomą projektą „Nacionalinės mokslo populiarinimo priemonių sistemos plėtra ir įgyvendinimas“, finansuojamą Europos socialinio fondo lėšomis.

ISBN 978-609-437-380-0

Copyright © 2016 by Steven Monroe Lipkin,  
and Jon R. Luoma

© Leidykla „Eugrimas“, 2019

*Skiriu nuostabiai savo šeimai – Ginai, Rachelei,  
Sophie, Alysonai, Etanui ir Zoe – už kantrybę  
ir pagalbą, dovanotas man ilgas valandas sėdint  
prie šios knygos.*



## PRATARMĖ LIETUVIŠKAM VERTIMUI

2017 metų vasarį Liza Salberg pradėjo naują gyvenimą, Jai buvo persodinta širdis, nes ji sirgo nepagydoma liga – paveldima hipertrofine kardiomiopatija. 2018 metų rugpjūčio mėnesį mokslinėje spaudoje buvo paskelbta, kad JAV mokslininkai iš Portlando, pasinaudoję nauja CRISPR-Cas9 genomo redagavimo technologija, sugebėjo pakeisti ligą lemiantį geno variantą žmogaus embrione. Išgirdusi šią naujieną L. Salberg pareiškė: „Mano manymu, tai nuostabus įvykis – vadinasi, dabar galiu tikėtis sulaukti savo anūko, kuris jau neturės šią ligą lemiančio geno varianto.“ Tai sukėlė audringas diskusijas. Dalis visuomenės piktinasi, kad bus pradėti kurti embrionai, pasižymintys išskirtinėmis savybėmis.

Šiandien pasaulyje aktyviai kuriami biobankai. Tokie projektai įgyvendinami Islandijoje, Estijoje, Japonijoje, Kanadoje, Suomijoje. Jungtinės Karalystės biobankas saugo informaciją apie 500 000 asmenų DNR ypatybes ir sveikatą. 2019 metų pradžioje Estijos vyriausybė skyrė 2,3 milijono eurų, kad būtų atliktas 50 000 mėginių (asmenų) genotipavimas, ištirtas visas 2 500 asmenų genomas, o 2 500 asmenų būtų nustatytas visas egzomas. Tyrimai siejami su asmens sveikata ir priskiriami vadinamajai tiksliajai medicinai.

Žmogaus genomas sudarytas iš daugiau kaip trijų milijardų nukleotidų. Tik 50 milijonų iš jų formuoja konkrečius genus, koduojančius mūsų baltymus. Ši genomo dalis, sudaranti tik apie 1,5 procento viso genomo, vadinama egzomu. Būtent jo defektai yra visų paveldimų ligų pagrindas. Knygoje „Genomų amžius“ per konkrečius šeimų ir pacientų pavyzdžius aptariamos šeimos problemos, kai joje gimsta paveldima liga sergantis vaikas. Egzomo genų mutacijos lemia įvairias paveldimas ligas. Knygoje tokie atvejai iliustruojami pavyzdžiais. Kita vertus, reikia atminti, kad kiekvienas žmogus yra keliolikos mutacijų nešiotojas. Dėl įvairių vidinių ir išorinių veiksnių jos pasireiškia nuolat. Taigi, liga gali būti paveldėta iš ankstesnių kartų arba atsirasti dėl naujos mutacijos. Negana to, konkretus genas skirtingose šeimose gali turėti šimtus skirtingų mutacijų. Knygoje tai iliustruojama BRCA1 geno, lemiančio paveldimą krūtų ir kiaušidžių vėžį, mutacijomis.

Tikimasi, kad atliekant konkretaus asmens viso genomo, arba bent egzomo, sekoskaitą, bus galima nustatyti jo paveldėtas ligas. O susiejant visos

populiacijos asmenų genomo duomenis su jų sveikatos duomenimis, kaip jau padaryta Islandijoje, bus galima lengviau valdyti ligas – jų raišką, gydymą ir prognozę. Tiriant ir susiejant giminingumo ryšiais žmonių genomus, atskleidžiama daug paslapčių. Antai knygoje aprašomi netikros tėvystės atvejai arba parodoma, kaip po daugelio metų, naudojantis genomo duomenimis, atskleista, kad žmogus buvo neteisingai apkaltintas ir nuteistas už kriminalinį nusikaltimą, kurio jis neįvykdė.

Neabejotina, jog Lietuvos skaitytojus, ypač jaunimą, ši knyga sudomins tuo, kad joje suprantamai paaiškinti naujausių technologijų, įskaitant *in vitro* apvaisinimą, prenatalinę ir preimplantacinę diagnostikas, taikymo privalumai ir trūkumai. Aptariami visi su liga susiję aspektai: šeimos požiūris, galimybės ją diagnozuoti genetiniais metodais, ligos gydymo galimybės ir jo kainos bei šių išlaidų apmokėjimo peripetijos. Kitų šalių patirtis sprendžiant genetinių ligų diagnostikos ir gydymo išlaidų, taip pat specialistų klaidų, dėl kurių šeimos patiria žalą, kompensavimo problemas svarbi ir Lietuvos gyventojams, ir sveikatos priežiūros politikos formuotojams.

Ypač daug dėmesio knygoje skiriama bioetiniams klausimams, susijusiems su naujausiomis technologijomis ir jų taikymu ligų diagnostikai ir gydymui: genų terapija somatinėse ar embrioninėse ląstelėse, genomo redagavimo technologijomis. Šie klausimai ypač aktualūs, kadangi Lietuvoje, kaip ir kai kuriose kitose šalyse (Australijoje, Austrijoje, Italijoje, Ispanijoje, Kanadoje, Naujoje Zelandijoje, Portugalijoje, Prancūzijoje, Švedijoje ir kt.), gemalo ląstelių genomų modifikacija uždrausta įstatymu. Tuo tarpu JAV, Kinijoje, Indijoje, Estijoje, Latvijoje galioja kitokios nuostatos.

Tad ši knyga skirta visiems, trokštantiems naujų žinių, norintiems pasinerti į žmogaus genomo analizės peripetijas, suprasti jo tyrimo privalumus ir trūkumus, pritaikyti įgytas žinias savo šeimos paveldėtų požymių ar ligų analizei. Juolab, kad dėl pastaruoju metu žiniasklaidoje neretai skelbiamų klaidinančių žinių, nepakankamo gydytojų išsilavinimo ir menko visuomenės raštingumo genomikos srityje galima susilaukti neigiamų pasekmių tiek pavienės šeimos, tiek visuomenės mastu. Knygoje aprašyta veikla Lietuvoje gali užsiimti tik licencijuoti gydytojai genetikai ir medicinos genetikai.

Malonaus skaitymo.

Akademikas Vaidutis Kučinskas

## TURINYS

|                       |                                                  |     |
|-----------------------|--------------------------------------------------|-----|
|                       | <i>Ivadas</i>                                    | 9   |
| Pirmas skyrius:       | Paryžietė namų šeimininkė                        | 17  |
| Antras skyrius:       | Neišgydomieji                                    | 31  |
| Trečias skyrius:      | Aukštumų liga                                    | 43  |
| Ketvirtas skyrius:    | Pokeris „aklai“ ir rūkyta lašiša                 | 67  |
| Penktas skyrius:      | Blogasis antrininkas                             | 81  |
| Šeštas skyrius:       | Madona su kūdikiu, mūras ir skiedinys            | 107 |
| Septintas skyrius:    | Pažink savo genomą                               | 119 |
| Aštuntas skyrius:     | XX–XY karta                                      | 141 |
| Devintas skyrius:     | Nelygios galimybės laikant<br>vairavimo egzaminą | 163 |
| Dešimtas skyrius:     | Pirštų atspaudai kraujo lašelyje                 | 175 |
| Vienuoliktas skyrius: | Genomo „puošmenos“                               | 195 |
| Dvyliktas skyrius:    | Genocentiškumo amžius                            | 203 |
|                       | <i>Pastabos</i>                                  | 217 |
|                       | <i>Rodyklė</i>                                   | 227 |



# ĮVADAS

**K**iekvieno iš mūsų pradžia – tai asmeninis genomas, kuris atsirado tada, kai buvome mažesni už ląstelę, ir yra mumyse kiekvieną akimirką. Genomas lemia, ką turime ir ko neturime – formuoja visą mūsų gyvenimą. Šis tikslus DNR „brūkšninis kodas“ toks nepaprastai ilgas ir sudėtingas, kad kiekvienas iš mūsų ne tik skiriasi nuo visų kitų 8 milijardų Žemės gyventojų, bet ir nuo visų daugiau negu dvidešimties milijardų tų, kurie gyvena mūsų planetoje nuo pat žmonijos aušros, t. y. jau du šimtus tūkstančių metų. Be to, genomas skiria mus nuo bet kokio kito pastaruošius keturis milijardus metų Žemėje buvusio ar esančio gyvo organizmo: augalo, gyvūno, viruso arba archebakterijos. Ar kas nors gali būti dar labiau asmeniška?

Net jeigu lauke karšta, nuogi nevaikštome. Žmonės įprastai droviasi viešai apsineoginti, nes nenori, kad visiems būtų matoma kiekviena jų reprodukcinės anatomijos detalė – tokį elgesį lemia atsargumo principas. Visgi toks kuklumas nesiekia giliau odos paviršiaus. Kas mus „apnuogina“ labiau negu pasirodymas minioje be drabužių? Šiandien į šį klausimą galime atsakyti nedvejodami – intymiausia mūsų dalis yra genomo seka, kurią rasime kiekvienoje savo organizmo ląstelėje nuo odos paviršiaus iki širdies gelmių.

Kita vertus, nors viešai apsinuoginti paprastai nemėgstame, nebent radusis svarbiai priežasčiai – pavyzdžiui, drabužius nusimetame gydytojo kabinete. Nusirengiame, nors ir jaučiamės kiek nejaukiai, gulamės ant dažniausiai šaltos kušetės, leidžiame gydytojui apžiūrėti intymiausias kūno vietas, nes žinome, kad nepaisant nepatogumų, tai padės išsaugoti sveikatą. Taip pat suprantame, kad jeigu neleisime gydytojui apžiūrėti vienos ar kitos kūno dalies, galiausiai galime patirti daug skausmo, arba apskritai gali blogai baigtis. Dėl tos pačios priežasties žmonės ryžtasi pasidalyti savo intymumu, leisdami gydytojams *in silico* (skaitmenine forma) sužinoti savo genomo informaciją, kuri mūsų rūšies atstovams kada nors užtikrins šimtą penkiasdešimt sveiko gyvenimo metų. Tai – ne astrologija, o senoji geroji biologija. Kaip tai gali įvykti?

Maždaug prieš dvidešimt metų visiškas žmogaus DNR ištyrimas (įprastai vadinamas viso genomo sekoskaita) kainavo panašiai kaip keleivinis orlaivis. Šiandien toks tyrimas pigesnis už motorolerį *Vespa* ir gali būti atliktas be gydytojo siuntimo. Kokiais nuostabiais laikais mes gyvename! Ištobulinta viso genomo sekoskaita dabar padeda aptikti anksčiau nediagnozuotas konkrečių pacientų ir jų artimųjų ligas, nustatyti nepastebėtus vaistų poveikio taikinius gydant vėžį ar net padėti žmonėms atrasti savo šaknis ir geriau suprasti, kaip tapome tokie, kokie esame. Be to, akademinėje visuomenėje jau dabar verda rimtos diskusijos dėl genomo sekoskaitos iš kraujo lašo, kuris bus imamas iš kiekvieno JAV naujagimio kulno (vadinamosios XX–XY kartos) – galbūt tai įvyks per ateinantį dešimtmetį. Kai kurie autoritetingi specialistai ragina atsisakyti ilgus amžius taikytos diagnostikos pagal klinikinius požymius bei simptomus ir pertvarkyti visą mediciną į praktiką, grindžiamą genetiniais ir biologiniais negalavimų mechanizmais. Taigi artėja esminiai ir daug žadantys pokyčiai.

Žmogui „sukurti“ reikia maždaug dvidešimties tūkstančių genų. Galbūt šiek tiek apmaudu, kad maždaug tiek pat genų reikia ir baltažiedžiam vaireniui\*, o mažytė vaisinė muselė, kurios dažnai nė nepastebime, turi tik maždaug perpus mažiau genų. Visgi šis genų rinkinys yra mūsų asmeninis

---

\* Bastutinių šeimos augalas, dėl trumpo vegetacijos periodo naudojamas įvairiems biologiniams ir molekuliniams tyrimams. (*Vert. past.*)

## PRATARMĖ

„vartotojo vadovas“, kuri tikriausiai galima pritaikyti ir kelionei į praeitį, t. y. norint daugiau sužinoti apie tuos laikus, kuriais gyveno mūsų protėviai.

Tirdami individo genomą, mes, genetikai ir medicininės genetikos konsultantai, ieškome konkrečių mutacijomis vadinamų pokyčių, kurių, įtariau, jame turėtų būti. DNR grandinę galima palyginti su sakiniu, užrašytu ant gerai pažįstamos dvigubos spiralės. Šio sakinio žodžius sudarančios „raidės“ – azoto turinčių junginių adenino, guanino, citozino ir timino, atitinkamai žymimų A, G, C ir T, poros. Mutacijas gali sukelti klaidingai parašyta tokio DNR „žodžio“ raidė (vadinama baze), pavyzdžiui, „dygriuotis“ vietoj „dygliuotis“, vietomis sukeistos („dylgiuotis“), papildomos arba trūkstamos „raidės“, o tokie pokyčiai gali apimti milijonus bazių. Galiausiai genetiniai „sakiniai“ lemia kiekvieno iš mūsų likimą.

Įsivaizduokite, kad visus pažeistus genus galima išdėlioti į daugybę skirtingų „krepšių“, panašiai kaip rūšiuojant nešvarius skalbinius. Tokiu atveju pirmajame krepšyje būtų surinktos palyginti negausios mutacijos, kurių sukeliamas ligas galima išgydyti. Šią „krūvelę“ reikia atskirti nuo kitų ir nešti į cheminę valyklą, nes tokios mutacijos pačios „vertingiausios“, ir atliekant genetinius tyrimus dažniausiai ieškoma jų. Galima parengti tokių mutacijų sukeliamų ligų gydymo planą, be to, apie jas būtina pranešti ir pacientams, ir gydantiems gydytojams, atitinkamai nurodant, ką ir kaip šie turi daryti. Jeigu draugėn surinktume dešimt gydytojų ir paklaustume, kaip elgtis aptikus minėtą mutaciją, visi jie tikriausiai pakels rankas ir pradės išdidžiai bei entuziastingai cituoti medicininę literatūrą, kurioje aprašomas geriausias konkrečios genetinės ligos gydymo būdas.

Taigi nustačius genetinę mutaciją, kurios pasekmės galima išgydyti, gydytojas ir pacientas tarsi atsiranda kelyje, besidriekiančiame iki pat horizonto. Be to, šis kelias išsišakoja lyg raidė „Y“, nes galima rinktis skirtingus tolesnių veiksmų variantus. Kaip pavyzdį panagrinėkime su krūties ir kiaušidžių vėžio išsivystymo rizika susijusį geną BRCA1. Apie šį geną moksliniuose žurnaluose prirašyta terabaitai straipsnių, atlikta daugybė klinikinių tyrimų ir parengtos rekomendacijos, ką turėtų daryti (arba ko neturėtų daryti) pacientės, kad sumažintų pavojų susirgti. Pavyzdžiui, siūlomi įvairūs vizualinės diagnostikos metodai, chemoterapiniai vaistai ar profilaktinės operacijos. Nors tokios mutacijos verčia sparčiau plakti pacientų širdis, mes, gydytojai, jas tiriamo

pirmiausia (o pastaruoju metu mus kontroliuoja ir mums pataria paplitusios išmaniosios programėlės, naudojamos kartu su sveikatos istorija). Be to, būtent dėl tokių mutacijų žmonės pirmiausia kreipiasi į genetikus.

Aptikus mutaciją, kurios sukeliamas ligas galima išgydyti, įmanoma padėti ne tik prieš jus sėdinčiam pacientui, bet ir jo giminaičiams – tokios informacijos nauda primena gaivinantį vandenį, kuris skverbiasi iki šeimos medžio šaknų ir šakomis kyla į ateitį. Gydytojui suformulavus visus galimų veiksmų privalumus bei trūkumus ir sužinojus paciento nuomonę apie gydymo perspektyvas, svarbu aptarti, ką, kaip ir kada pranešti savo broliams, seserims, dėdėms, tetoms ir vaikams, ir ar apskritai pranešti, nes informacija apie savo genus priklauso tik pacientui. Ar atskleisti asmeninę genetinę informaciją, visada sprendžia pats žmogus.

Kartais čia apibūdintos mutacijos aptinkamos visiškai netikėtai. Tokie atvejai vadinami *incidentalomomis* arba (pastaruoju metu) *atsitiktiniais radiniais* – tai tamsioji atsitiktinumo pusė. Pavyzdžiui, tiriate veiksnius, lemiančius paveldimo kolorektalinio vėžio išsivystymą, kad galėtumėte kuo anksčiau aptikti auglius ir išgelbėti gyvybę, ir staiga... aptinkate Gošė (Gaucher) ligą. Iš kur ji atsirado? Šis netikėtas atradimas nepagrįstas sveikatos istorija, tačiau teikia vilties šeimos ateičiai – atradote gydymui pasiduodančios ligos užuomazgas. Gošė ligai gydyti dabar taikoma pakaitinė fermentų terapija, sudarytas aiškus gydymo planas. Nors prieš jus sėdinčiam žmogui kol kas nepasireiškia jokie požymiai ar simptomai, žinodami apie šią mutaciją galite užkirsti kelią negaliai, skausmui ir kančioms.

Antrasis mutacijų „krepšys“ – tai mutacijos, apie kurias būtų galima pasakyti: *norėtusi, kad jų pasekmės pasiduotų gydymui, tačiau kol kas to nėra*. Šios baisios mutacijos prognozuoja niūrią ateitį, o medicina kol kas gali pasiūlyti labai nedaug – žinios be galios bejėgės. Todėl daugelis žmonių apskritai nenori žinoti apie jų laukiančią nelaimę, kol ši dar neatėjo. Pavyzdžiui, gydytojais kol kas nieko negali pasiūlyti pacientams, kuriems gresia paveldima Alzheimerio (Alzheimerio) liga, tačiau dabar jie sąmoningi ir pajėgia galvoti apie ateitį. Žinios apie ateitį *gali* jiems kelti didelį nerimą, o blogiausiu atveju jie gali pasiduoti nevilčiai. Be to, dauguma šios grupės mutacijų rodo padidėjusią tam tikros ligos riziką, tačiau tai nereiškia, kad atitinkama liga pacientui būtinai išsivystys. Taigi nerimas tokios mutacijos nešiotojus gali kankinti ištisus

dešimtmečius. Tokiais atvejais galbūt išmintinga atsisakyti galimybių, kurias mums gali pasiūlyti genomo era, ir paprasčiausiai nežinoti.

Kita vertus, kai kurie žmonės nori žinoti apie tokių ligų grėsmę, kad galėtų atitinkamai planuoti savo gyvenimą. Galbūt nereikėtų atidėlioti kelionės aplink pasaulį? Galbūt geriau anksčiau pasiimti vaikus iš mokyklos, gardžiuotis ledais ir džiaugtis kitais paprastais malonumais, užuot dirbus iki išnaktų, kad taptum verslo partneriu? Laimė, kai kurios šių mutacijų laikui bėgant perkeliamos į pirmąją „krūvelę“. Kaip pavyzdį galima paminėti Gorlino sindromą – tai genetinė odos liga, dėl kurios visame kūne gali atsirasti šimtai auglių. Lyg mostelėjus burtų lazdele, kai kurios mutavusios odos ląstelės staiga tampa nevaldomos. Visgi šiandien sukurtas naujas vaistas, slopinantis pažeisto geno signalus. Ištisa armija protingų, atsidavusių darbui, menkai apmokamų, amžinai neišsimiegojusių mokslininkų ir gydytojų nenuilsdami ieško būdų perkelti mutacijas iš antrosios „krūvelės“ į pirmąją.

Trečiame „krepšyje“ sudėtos mutacijos, kurių pasekmės gali būti gydomos, bet kol kas to nereikia. Tarkime, turite alelį, lemiantį padidėjusį jau-trumą klopidogreliui – nors šiandien nieko nežinote apie šį vaistą, galbūt po dešimties metų jums jo prisireiks. Apie klopidogrelį tikriausiai negirdėjote todėl, kad juo gydomi širdies priepuoliai, o jūs dar tokio nesate patyrę. Visgi jeigu ateityje jums kiltų širdies problemų, iš anksto žinodami apie minėtą alelį galėtumėte išvengti lėto ir mirtino kraujavimo. Šios mutacijos primena į tolimą garažo kampą nustumtą dėžę, kurioje esantys daiktai naudojami labai retai, tačiau vis dėlto gali praversti, todėl jų neišmetate. Vieni pacientai nori žinoti apie tokias mutacijas, o kiti – ne. Sprendžiant, ar reikia jiems atskleisti šią informaciją, svarbus vaidmuo tenka asmeninėms nuostatoms ir nerimo lygiui.

„Skalbiniai“ ketvirtame krepšyje, tiesą sakant, ne jūsų – tai genai, kurie neturi tiesioginės įtakos jūsų sveikatai, tačiau gali būti svarbūs jūsų broliams, seserims, vaikams, pusbroliams ir pusseserėms. Iš savo patirties galiu pasakyti, kad daugelis žmonių genetinius tyrimus atlieka ne savo, bet savo vaikų labui. Savo šeimos narius jie myli labiau už save. Jie – kasdienybės didvyriai.

Kiekvieno iš mūsų genome yra apie šimtą galimų vieno ar kito geno mutacijų, tačiau daugelis jų slėpi genuose, kurie nėra labai svarbūs. Kitos mutacijos nesukelia rimtų pasekmių, jeigu viena jūsų geno kopija gera, o kita – „su-

gadinta“, nes liga pasireiškia tik tuo atveju, kai pažeistos abi geno kopijos. Pavyzdžiui, galite nešioti vieno geno mutaciją, kuri sukelia sunkią plaučių ir kasos ligą cistinę fibrozę (CF). Tokią mutaciją turi maždaug vienas iš dvidešimt trijų mišrios europietiškos kilmės asmenų, vaikstančių Niujorko gatvėmis, tačiau jie to net neišsivaizduoja. Jeigu neplanuojate turėti daugiau vaikų, jums gal ir neverta žinoti apie šį pažeistą geną. Kita vertus, jeigu jūsų sūnus ar dukterėčia planuoja kurti šeimą, jūsų genetinių tyrimų informacija gali būti labai naudinga, nes rizikos atveju partneriui reikėtų pasitikrinti dėl CF geno mutacijos. Jeigu rezultatas būtų teigiamas, jau šiandien prieinami įvairūs metodai (pavyzdžiui, priešimplantaciniai genetiniai tyrimai), leidžiantys sumažinti pavojų, kad porai gims cistine fibroze sergantis kūdikis, be to, tikėtina, kad netrukus bus įmanoma atlikti ir genomo redagavimą.

Genai iš penkto „skalbinių krepšio“ susiję su asmeninėmis savybėmis, tačiau jų informacija įdomi tik jums ir jūsų šeimos nariams. Šie subtilūs pokyčiai nebūtinai yra mutacijos – tai genų variantai, kurie gali turėti tam tikros įtakos jūsų svoriui, ūgiui, brendimo pradžios amžiui ir kasdienio gyvenimo ypatybėms. Galbūt jie gali paaiškinti, kodėl chore negalėjote išdainuoti aukštų natų ir sėdėjote galinėje eilėje arba kodėl vos vos išlaikėte mokyklinį matematikos egzaminą, tačiau galite didžiuliotis beveik absoliučia klause.

Taigi penktojo „krepšio“ genus galime pavadinti savižinos genais. Jų pokyčiai nepateks į jūsų sveikatos istoriją, tačiau informacija apie juos padės kitaip pažvelgti į kasdien matomą savo atvaizdą. Kartais šie genai išskiria jus iš visos giminės. Kita vertus, daugeliui etninių grupių būdingi tam tikri bendri genetiniai požymiai. Pavyzdžiui, žvelgdamas į nuskaitytą genomo seką ir net nematęs paciento, gydytojas paprastai gali pasakyti, ar šis yra afroamerikietis, europietis, azijietis, indas, ar žydas aškenazis. Vienas gerbiamas mokslininkas, kurio iki tol nebuvau matęs, kaip atlikto tyrimo dalį viešai paskelbė savo genomo seką. Prisimenu, kad prieš susirasdamas jo nuotrauką internete, išnagrinėjau genetines ypatybes ir bandžiau įsivaizduoti, kaip jis atrodo. Reikia pasakyti, kad man tai pavyko geriau negu tikėjausi. Genomas pasako apie mus kur kas daugiau negu mūsų išvaizda.

Taip pat pamenu nemalonią situaciją, kai konsultuodamas šeimą, auginančią cistine fibroze sergantį vaiką, atsitiktinai sužinojau, kad berniuko tėvas... nebuvo jo biologinis tėvas. Tiesą sakant, tokia informacija išaiškėja net

keliems iš šimto žmonių, atliekančių vieno geno ar viso genomo tyrimus.

Šeštame „krepšyje“ sudėtos mutacijos, kurių bet kokia kaina norite išvengti. Jas galima palyginti su ryškiai raudonais marškinėliais, galinčiais sugadinti visus kitus skalbinius. Tai – vėžį sukeliančios mutacijos. Dabar jau žinome, kad vėžys iš tiesų yra DNR liga, taigi viso genomo sekoskaita gali atskleisti giliausią vėžio šaknį ir bent kartkartėmis padėti ją išrauti.

Šiandien genomo sekoskaita dažniausiai atliekama būtent siekiant aptikti su vėžio išsivystymu susijusius pokyčius. Genetiniams tyrimams pasiryžę žmonės siekia nustatyti gydomas vėžinių ląstelių mutacijas (t. y. tas, kurias galima įveikti šiuo metu prieinamais vaistais) arba tas mutacijas, kurios gali tapti klinikinių tyrimų objektu. Tik su vėžiu susijusių genetinių mutacijų sąrašas labai ilgas, jį sudaro tūkstančiai punktų. Deja, dauguma jų kol kas nepasiduoda gydymui – šiuo metu mutacijų, kurių pasekmės galima įveikti medicinos priemonėmis, tėra vos apie dešimt. Tiesa, minėtas atskirų vėžio rūšių rodiklis skiriasi, be to, jis kasmet vis didėja, nes atrandami nauji vaistai. Žmonės, kurie ryžtasi savo genomo sekoskaitai, norėdami daugiau sužinoti apie vėžio grėsmę, gauna išsamios informacijos apie visą genomą – tai primena reklamos akciją „du viename“. Išsamus tyrimas atliekamas tam, kad būtų galima nustatyti, kurie genų pokyčiai susiję su naviku, o kurie paveldėti iš sveikų ląstelių. Taigi atliekant minėtą tyrimą, galima atsitiktinai aptikti visiems kitiems pirmiau minėtiems „krepšiams“ priskirtinas mutacijas.

Žinoma, šioje knygoje apžvelgiama įvairi viso genomo sekos informacija kai kuriais atvejais itin supaprastinta, juk ne taip lengva viename leidinyje sutalpinti pasakojimą apie 20 000 genų. Atspausdinta 12 taškų šriftu *Times New Roman*, vieno žmogaus genomo eilutė nusidriektų per visą žemyninę Jungtinių Amerikos Valstijų dalį.

Ši knyga skirta tiems skaitytojams, kurie mėgsta nuotykius, trokšta naujų žinių, taigi nori pasinėsti į žmogaus genomo gelmes ir atidžiau pažvelgti į milijonus evoliucijos metų, kad geriau suprastų mastą ir pobūdį tos informacijos, kurią mums atskleidė genomo sekoskaita. Kituose skyriuose rasite pasakojimų apie žmones, drąsiai stojusius į kovą su paveldimomis ligomis, šių istorijų fone matysite Niujorką – miestą, kurio gyventojų genetinė, etninė ir kultūrinė įvairovė viena išpūdingiausių pasaulyje, o jų ekonominės padėties skirtumai vieni didžiausių tarp JAV miestų.

## GENOMŲ AMŽIUS

Genetinių tyrimų ir genomo sekoskaitos sudėtingumas kelia nemažą sąmyšį. Be to, šiandien, kai visur aktyviai diskutuojama apie genetinių žinių galią ir kai nuolat kuriamos visiškai naujos revoliucinės technologijos, žiniasklaidos „ančių“, nepakankamo gydytojų išsilavinimo genetikos srityje ir moksliniu požiūriu ne itin didelio Amerikos visuomenės raštingumo samplaika gali paskatinti dar didesnę painiavą ir dezinformaciją. Taigi šios knygos pasakojimai parodys skaitytojams didžiules genetinio testavimo perspektyvas, tačiau atskleis ir jo povandeninius akmenis bei ribotumą dabartiniame priemonės genomo sekoskaitos amžiuje.

## PIRMAS SKYRIUS

# PARYŽIETĖ NAMŲ ŠEIMININKĖ

**K**artą San Diego Veteranų ligoninės poliklinikoje apsilankė buvęs sraigtasparnio pilotas seržantas Vincentas, kurio asmeninis gyvenimas vis dar buvo labai aktyvus. Anksčiau jis tarnavo kariniame jūrų laivyne ir sugebėjo išgyventi Danango mūšius (Vietname), tačiau sužinojęs naujienas apie savo sveikatą vos neapalpo (maniau, kad man teks skubiai jį gaivinti).

„Ši mergšė „apdovanojo“ mane sifiliu? Po velnių, daktare, kaip bjauru! – jis pasuko galvą kairėn ir metė į mus siaubo kupiną žvilgsnį. – Kas dabar su manimi bus? Ką man dabar daryti?“

Pranešti pacientams geras žinias tūkstantį kartų paprasčiau negu blogas, deja, pirmosios dešimt kartų retesnės. Suskubau nuraminti seržantą Vincentą, kad nuo sifilio turime daugybę vaistų, kurių galima įsigyti vaistinėje, taigi jis galės nurimti ir tikėtis, kad netrukus bus visiškai sveikas... na, bent jau kol vėl neužsikrės.

Sifilis – liūdnei pagarsėjusi infekcija, dar vadinama „prancūziška“ liga Italijoje, „itališka liga“ Prancūzijoje, „ispaniška liga“ Nyderlanduose ir pan. Nors nė viena tauta, rodos, nenori vadintis šios ligos tėvyne, anksčiau ji buvo labai paplitusi ir pavojinga.

Manoma, kad Renesanso laikais sifiliu sirgo daugiau nei milijonas europiečių – didžioji senojo žemyno gyventojų dalis. Ilgus amžius ši liga vyrams ir moterims kėlė siaubingas kančias ir pažeminimą, tačiau šių dienų medicinos vadovėliuose jai skiriamos vos kelios eilutės. Dabar sifiliui išgydyti dažnai pakanka vienos antibiotikų injekcijos į pečių raumenis.

Užkrečiamosios ligos, ypač tokios bakterinės infekcijos kaip „prancūziška liga“, tūkstantmečius buvo dažniausia žmonių mirties priežastis. XX a. pradžioje nuo jų mirdavo maždaug kas trečias amerikietis, o gyvybes jos dažnai nusinešdavo dar vaikystėje. Praėjus kiek daugiau nei šimtui metų, mirčių nuo užkrečiamųjų ligų skaičius Jungtinėse Amerikos Valstijose labai sumažėjo. Šiandien su daugeliu iš jų galime kovoti veiksmingais, saugiais ir dažnai nebrangiais gydymo būdais, todėl dabar su minėtomis ligomis siejama mažiau negu 5 proc. mirčių. Tokios bakterinės infekcijos kaip sifilis, kitados beviltiška tragedija, tapo nesunkiai išgydomais negalavimais, kurie gali tapti uždelsti nebent dėl gydytojo aplaidumo.

Pats svarbiausias genetinių mechanizmų sukeltoms ligoms diagnozuoti ir gydyti taikomos medicininės genetikos tikslas – rasti veiksmingus būdus įveikti maždaug 6 000–7 000 per ilgą žmonijos istoriją išsivysčiusių genetinių ligų. Kuria nors iš šių paveldimų ligų serga kas dvidešimtas žmogus.

Gošė liga – vienas genetinės medicinos sėkmės pavyzdys ir viena iš nedaugelio (palyginti su infekcinėmis ligomis) šiandien sėkmingai gydomų genetinių ligų.<sup>1</sup> Be to, tai vilties teikiantis pavyzdys, kad ateis diena, kai paveldimas ligas galėsime gydyti ambulatoriškai ir taip pat lengvai, kaip šiandien susidorojame su daugeliu bakterinių infekcijų.

Filipas Šarlis Ernestas Gošė (Philippe Charles Ernest Gaucher) buvo praktikuojantis gydytojas dermatologas Paryžiuje *fin de siècle* (XIX a. pabaigoje–XX a. pradžioje). Šarlio Bodlero, Viktoro Hugo ir ankstyvojo modernizmo epochoje gyvenęs Gošė buvo sifilografijos profesorius – tyrė sifilio sukėlėjus ir pačią ligą, negana to, įsteigė naują specializuotą venerinėms ligoms skirtą medicinos žurnalą. Visgi šiandien Gošė visų pirma prisimenamas dėl ligos, kurią aprašė dar studijuodamas mediciną. Tiesą sakant, tai buvo jo diplominio darbo tema.

Jo vardu vėliau pavadintą ligą Gošė pirmiausia diagnozavo trisdešimt dvejų metų namų šeimininkei iš Paryžiaus, kuri skundėsi skausmais kairiajame

šone. Juos moteriai kėlė išsiplėtusi ir jautri blužnis – pilvo ertmėje (įstrižaine judant nuo apendikso) esantis organas, kuriame keičiasi informacija imuninės sistemos ląstelės. Blužnis žmogui gali padidėti dėl daugybės įvairių priežasčių, tarp kurių galima paminėti infekciją, vėžį ir vadinamąsias *idiopatinės* priežastis. Sąvoką *idiopatinis* iš gydytojų žargono į įprastą kalbą galima išversti taip: „Neturiu supratimo, kuo šis pacientas serga.“ Šis terminas – tarsi diagnostikos „šiukšliadėžė“, nes gydytojai jį vartoja tada, kai visiškai nenumano ligos priežasčių, tačiau savo pacientams nenori pasirodyti kvaili ar nekompetentingi. Regis, pūsti tokią miglą jie išmoko iš savo kolegų teisininkų.

Dėl to, ką čia paminėjau, gydytojai šios vargšės paryžietės ligą įvardijo kaip „vėžys arba kita nenustatyta liga“. Visgi Gošė ligoninėje buvo matęs daug vėžiu sergančių pacientų, dalyvavo nuo šios ligos mirusių asmenų skrodimuose ir drauge su patologais mikroskopu tyrė pažeistas ląsteles, taigi suprato, kad nei padidėjusioje pacientės blužnyje, nei kepenyse, nei kraujyje, nei jokiose kitose ląstelėse nėra jokių vėžio požymių. Šis paradoksas paskatino Gošė paslaptingos ligos tyrimams skirti savo diplominį darbą. Drauge su savo dėstytojais ištyręs pažeistas ląsteles, jis nerado vėžio požymių, tačiau pastebėjo netaisyklingos žvaigždės formos imuninės sistemos ląsteles, dar vadinamas *makrofagais*. Šios ląstelės atrodė taip, lyg būtų prigrūstos mažyčių popierinių servetėlių gumuliukų, o centrą juosė kažkas panašaus į aureolę. Pasirodė, kad tokie blužnies makrofagų pokyčiai būdingi visiems Gošė liga sergantiems pacientams. Imuninės sistemos ląstelės nepajėgė suvirškinti to, ką prarydavo. Pradines Gošė išvadas patvirtino dar vienas atvejis – praėjus trejiems metams, tokios ląstelės buvo aptiktos mirusio šešerių metų berniuko iš Prancūzijos blužnyje.

Vargšės jaunos paryžietės, berniuko ir kitų Gošė liga sergančių pacientų blužnies išsiplėtimo priežastys liko „idiopatinės“ dar ilgą laiką po jų mirties – iki pat XX a. septintojo dešimtmečio. Tuo metu darbštus jaunas biochemikas Roscoe Brady's iš Betesdoje (JAV, Merilandas) įsikūrusio Nacionalinių sveikatos institutų miestelio drauge su Izraelio Weitzmanno instituto mokslininku Davidu Shapiro ir jo kolegomis įrodė, kad į suglamžytą popierių panašios medžiagos kaupimasi blužnies makrofaguose lemia tam tikro fermento trūkumas. Po septynerių metų jie sugebėjo iš žmogaus placentos išskirti pakankamai tokio fermento ir įšvirkstę jo Gošė liga sergantiems pacientams gerokai

palengvino jų būklę. Taigi pakaitinė fermentų terapija šiai ligai gydyti buvo atrasta dar prieš nustatant ją sukeliantį geną.

1981 m. Nacionalinio sveikatos instituto mokslininkas Edwardas Ginnas su kolegomis klonavo Gošė ligos geną ir aprašė tikrąsias molekulinės šios genetinės ligos priežastis. Ją sukeliančio geno mutacija pasitaiko vienam iš 100 žmonių, tačiau liga recesyvi, tad jeigu pažeistas tik vienas genas, toks žmogus paprastai būna tik ligos nešiotojas. Nustatčius Gošė ligą sukeliantį geną, tapo įmanoma gaminti reikiamą fermentą pramoniniu būdu ir padėti pacientams iš viso pasaulio – tai vienas iš pirmųjų sėkmingo biotechnologijų pritaikymo pavyzdžių.

Šie deramo įvertinimo nesulaukę laboratorijų didvyriai sugebėjo pasiekti, kad pažeista paryžietės namų šeimininkės blužnis būtų ištraukta iš idiopatinų diagnozių „krepšelio“ ir perkelta į naują etiologinį „krepšelį“, kurio Filipo Gošė laikais apskritai nebuvo – t. y. priskirta genetinėms ligoms.

Man, kaip ir daugeliui kitų gydytojų, sunku ištarti geno, kurio mutacijos sukelia Gošė ligą, pavadinimą – *lizosominės gliukocerebrozidazės* genas. Kur kas patogiau vartoti oficialią šio pavadinimo santrumpą – GBA.

GBA genus molekulinės genetikos specialistai vadina „namų tvarkymo“ genais. Svarbiausias tokio „namų tvarkymo“ uždavinys – surinkti ir pašalinti tam tikras neberekalingas lipnias riebalines ląstelių gyvybinės veiklos atliekas, kurios mokslškai vadinamos gliukozilceramidais. Jeigu GBA tinkamai neatlieka savo darbo, gliukozilceramidai (sutrumpintai vadinami GL-1) kaupiasi blužnies makrofaguose – dėl to blužnis gali padidėti iki dešimties kartų. Esant tam tikroms šio geno mutacijoms, kai kuriems pacientams gali padidėti ir kepenys, sutrikti kaulų čiulpų, odos, plaučių ląstelių veikla, o esant ypač sunkiai ligos formai – netgi galvos smegenų ląstelių funkcijos, taigi pažeidimai gali pasireikšti visur, kur tik veikia GBA genas, o makrofagai stengiasi surinkti ir praryti kitų ląstelių veiklos atliekas.

Praėjus beveik šimtui metų po Gošė atradimo gimė Napoleonas Jacksonas. Jis užaugo ir baigė mokslus vienoje iš idiliškų Karibų salyno salų. Napoleono protėviai šeimos ūkyje įsikūrė taip seniai, kad niekas negalėjo pasakyti, kada tai įvyko, ir per ilgus metus ištvėrė daugybę tropinių audrų.

Jaunystėje Napoleonas persikėlė į Niujorko apylinkes. Jis ieškojo šviesesnės ateities – tikėjosi tapti aktoriumi ir muzikantu. Akivaizdu, kad į šiuos

kraštus jaunuolis atvyko tikrai ne dėl šalto oro, prie kurio taip ir nesugebėjo priprasti. Sulaukęs maždaug trisdešimties, Napoleonas drauge su žmona ir vaikais persikėlė į Naująją Džersį. Kad išmaitintų šeimą, jis įsidarbino įrenginių techninės priežiūros specialistu vienoje Manhatano Aukštutinio Rytų kranto ligoninių – šį rajoną dėl gausybės medicinos įstaigų vietiniai gyventojai vadino „basonų alėja“.

Mano klinikoje Napoleonas Jacksonas apsilankė praėjus kelioms dienoms po to, kai galingas atogrąžų uraganas *Sendė* nuniokojo Niujorko apylinkes. Tai buvo baisiausia Niujorką ir Naujojo Džersio valstiją kada nors siaubusi audra. Šis galingiausias miesto istorijoje Atlanto uraganas visam laikui pakeitė Niujorko kraštovaizdį. Vėjas išrovė dešimtis tūkstančių medžių, potvynis nuplovė ištisus kvartalus, o kai kuriuos pastatus sunaikino vėjo kurstomi gaisrai – pavyzdžiui, taip įvyko Staten Ailande. Žuvo šimtai gyventojų.

Uraganas neaplenkė ir mano namų Vestčesteryje – vienuolika dienų gyvenau be elektros, šilumos ir beveik be vilties. Taigi tą rytą, kai Napoleonas atvyko į kliniką, jaučiausi aplamdytas, sušalęs ir visiškai bejėgis uraganą *Sendė* pergyvenusio miesto gyventojas – miesto, kuriame neveikė metro ir kuris gerokai priminė sceną iš katastrofų filmo apie Manhatano sugriovimą.

Visgi mano naujojo paciento būklė buvo dar blogesnė. Jis atrodė išsekęs, nes per paskutines kelias paras beveik nesudėjo bluosto. Jo uniforma buvo labai nešvari ir susiglamžiusi, kelnės suplyšusios. Uraganas nubloškė jį į patį pragarą, tačiau jam pavyko išgyventi.

Be to, šis pacientas kentėjo nuo paslaptingos sekinančios ligos – jam skaudėjo kaulus. Apžiūrėdamas jį šeimos gydytojas pastebėjo, kad paciento blužnis tokia milžiniška, jog, rodos, tuoj tuoj sprogs lyg koks balionas su vandeniu, sukeldama vidinį kraujavimą. Taip galėjo lengvai atsitikti, jeigu Napoleonas, pavyzdžiui, būtų paslydęs ant drėgnų grindų ligoninės rūsyje, kuriame siaučiant uraganui praleido naktį, didvyriškai gelbėdamas kitų žmonių gyvybes.

Netoli mano klinikos buvo įsikūręs Niujorko universiteto Langono medicinos centras, kurį stichija negailestingai nusiaubė. Ligoninės rūsius, liftų šachtas ir apatinius aukštus užliejo daugiau negu tris metrus pakilęs Rytų upės vanduo. Išėjo iš rikiuotės atsarginiai generatoriai, tad be elektros liko beveik visa ligoninė, netgi chirurginis, intensyviosios terapijos ir naujagimių reanimacijos skyriai, kuriuose gydomi, o kartais ir miršta patys silpniausi ligoniai.

Taigi pacientus, tarp kurių buvo ir neišnešiotų kūdikių, prijungtų prie beveik išsikrovusių plaučių ventiliatorių, gelbėtojai devynis aukštus slidžiais laiptais nešė į lauką, kur siautėjo audra. Napoleonas su kolegomis ištisą naktį didvyriškai grūmėsi už šių žmonių gyvybes. Manhatano ligoninės rūšiai, kuriuose jis dirbo, taip pat buvo užtvindyti. Sušalę ir išsekę gelbėtojai visą naktį kovojo su negailestingu Atlantu. Ne kartą rizikuojant gyvybe jiems pavyko išgelbėti daugybę žmonių, kuriuos Rytų upės vandenys iš Langono medicinos centro grasino nunešti tiesiai į vandenyną.

Pirmieji Napoleono ligos simptomai pasireiškė prieš kelerius metus iki minėtų įvykių, kai atlikus įprastą tyrimą nustatyta, kad jo kraujyje labai mažai kraujavimą stabdančių dalelių – trombocitų. Nors kartais ant jo kūno atsirasdavo mėlynių ir smulkių kraujosruvų, *petechijų*, kurios susidarydavo ant pirštų galiukų grojant gitara, pacientas nekreipė į jas dėmesio, nes darbu ir asmeniniam gyvenimui šios kol kas netrukdė.

Tačiau Napoleono blūznis, panašiai kaip ir pirmosios Gošė paryžietės pacientės, buvo pilna išvešėjusių makrofagų. Dėl nedidelio trombocitų kiekio ir padidėjusios blūznies gydantis gydytojas įtarė leukemiją, todėl nusiuntė pacientą atlikti kaulų čiulpų biopsiją. Patologas nerado ląstelių, kurių branduoliuose būtų vėžinių pokyčių, taigi leukemijos diagnozė buvo atmesta. Visgi kaulų čiulpuose aptikta kitų pakitimų – kraujo ląstelės buvo labiau raukšlėtos nei įprasta ir pripildytos mikroskopinių pūslelių, vadinamųjų *vakuolių*. Nors tyrimo rezultatai akivaizdžiai rodė nukrypimus nuo normos, nustatyti diagnozės jie nepadėjo. Laimė, neaptikus vėžinių ląstelių, gydytojai Napoleonui neskyrė sekinančios nespecifinės citotoksinės chemoterapijos. Iš tikro paciento anemiją ir greitą nuovargį lėmė tai, kad dėl sutrikusios GBA geno funkcijos jo kaulų čiulpai buvo prisipildę makrofagų.

Dėmesingas hematologas, stengsis išsiaiškinti trombocitų skaičiaus sumažėjimo priežastį, toliau tirdamas pacientą pastebėjo, kad Napoleono tėvai buvo tolimi giminaičiai, gimę ir augę toje pačioje Karibų jūros saloje. Salos genetikams – tikra Dievo dovana, nes jose galima dažniau aptikti retas recesyvias genetines ligas, kurios sukelia problemų tik tada, jeigu asmuo iš abiejų tėvų paveldi po vieną mutavusio geno kopiją. Tiek realiose, tiek sąlyginėse salose (t. y. grupėse, kurių atstovai stengiasi tuoktis tik tarpusavyje, pavyzdžiui, su savo religinės bendruomenės nariais) tikimybė, kad to paties pažeisto

recesyviojo geno nešiotojai (o kiekvienas iš mūsų turime po 2–5 tokius genus) susituoks, kur kas didesnė negu neizoliuotose bendruomenėse, pavyzdžiui, dideliame mieste.

Taigi šis kruopštus hematologas iškėlė prielaidą, kad Napoleonas galimai serga Hermansky'io ir Pudlako sindromu – dar viena reta recesyviaja genetinė liga, dėl kurios kaulų čiulpuose kaupiasi kiek kitokios, į vaškinio popieriaus skiauteles panašios „šiukšlės“. Be to, vienas iš Napoleono protėvių buvo albinosas, jo oda, plaukai ir akys buvo labai šviesūs, o ši ypatybė taip pat siejama su Hermansky'io ir Pudlako sindromu.

Visgi genetiniai tyrimai dėl Hermansky'io ir Pudlako sindromo taip ir nebuvo atlikti, nes pagal paciento turimą sveikatos draudimą šio tyrimo išlaidos nebūtų padengtos. Kodėl? Hermansky'io ir Pudlako sindromas kol kas neišgydomas, todėl nelaikomas draudžiamuoju įvykiu. Draudimo bendrovė tvirtino, kad nors tyrimo rezultatai padėtų Napoleonui daugiau sužinoti apie savo ir savo šeimos ateitį, jie neturėtų beveik jokios įtakos tolesnei jo sveikatos priežiūrai.<sup>2</sup>

Mes bandėme užprotestuoti šį sprendimą. Aš pats susitikau su draudimo bendrovėje dirbusiu gydytoju, kuris tvarkė Napoleono atvejį. Papasakojau jam visą istoriją ir išdėsciau mūsų išvadas, tačiau draudikas vis tiek atsisakė pakeisti savo sprendimą, mandagiai pavadinęs mane mokslininku išsišokėliu, savo pacientams užsakančiu per daug tyrimų – „daktaru Don Kichotu“, kuris kovoja su diagnostikos „vėjo malūnais“ ir nori nustekenti mūsų sveikatos apsaugos sistemą (tiesa, jis nepaminėjo draudimo polisų kainų). Nesėkmingai bandėme rasti mokslinių tyrimų laboratoriją, kuri būtų suinteresuota ištirti Napoleono trombocitus elektroniniu mikroskopu – taip būtų galima nustatyti diagnozę nemokant už tyrimus. Deja, klinikiniai tyrimai, kuriuos vykdant būtų atliekama nemokama genetinė analizė, labai reti (manau, jūs taip pat nenorėtumėte, kad gydytojai jūsų ligą laikytų tokio tyrimo vertu retu ir įdomiu atveju).

Tiesa, buvo išsiplėtusi ne tik Napoleono blužnis, bet ir kepenys. Be to, jo motina ir brolis sirgo Parkinsono liga, todėl padidėjo tikimybė, kad Napoleoną vargina Gošė liga. (Manoma, kad Gošė liga gali sukelti ir Parkinsono ligą, nes „suglamžytas popierius“ kaupiasi ir nervų sistemos makrofaguose – mikroglijoje.) Norint geriau suprasti Napoleono ligos simptomų reikšmę, jis buvo nusiųstas pas gastroenterologą, kuris sutelkė dėmesį į kepenis, nes šios

buvo taip padidėjusios, kad užėmė beveik visą pilvą ir siekė blužnį. Laimė, kepenys nesutrūksta taip lengvai, kaip švelnesnė blužnis, todėl buvo galima atlikti įvairias invazines procedūras, padedančias patvirtinti arba atmesti įvairias galimas ligas. Mes įtarėme dar vieną genetinę ligą – hemochromatozę, kuria sergant kepenyse ir kituose organuose kaupiasi pavojingas geležies kiekis. Gastroenterologas atliko kepenų biopsiją. Tai buvo kažkas panašaus į diagnostinį monetos metimą: jei iškristų „herbas“, kepenyse rastume vaškinės medžiagos sankauptį, kurios būdingos Hermansky'io ir Pudlako ligai, jeigu „skaičius“ – rastume baltų, putas primenančių makrofagų, liudijančių Gošė ligą. Jeigu moneta kristų „ant briaunos“, visą diagnostiką reikėtų pradėti iš naujo.

Žvelgiant per mikroskopą, Napoleono kepenų ląstelės atrodė labai pažeistos. Kai kurių apskritai nebuvo, o jų vietą buvo užpildžiusios lipnios baltytės ir angliavandenių gijos, kurios mūsų organizme veikia kaip lipnioji juosta ir kurias gydytojai vadina *fibroze*. Patologas negalėjo pasakyti, ar pokyčius sukėlė kokio nors toksino (pavyzdžiui, darbe naudojamų cheminių medžiagų) poveikis, ar genetinės priežastys, taigi tyrimo rezultatai ir vėl buvo neaiškūs.

Tačiau patologas atkreipė dėmesį į dar vieną svarbų aspektą – kepenyse jis aptiko Gošė ligai būdingų putas primenančių makrofagų, ir tai leido mums nustatyti galutinę diagnozę. Kadangi ši liga išgydoma, draudimo bendrovė galiausiai sutiko padengti „daktarui Don Kichotui“ Napoleono genetinių tyrimų išlaidas ir galutinai patvirtinti Gošė ligos diagnozę. Paėmėme Napoleono kraujo mėginį ir išsiuntėme į laboratoriją ištirti GBA geną. Laboratorijoje pasitelkus į pagalbą „burtininko mokinių“ – *polimerazinę grandininę reakciją* (PGR) – buvo „pagaminta“ milijonai Napoleono GBA geno kopijų. PGR 1983 m. sukūrė Kary's B. Mullisas ir Michaelas Smithas su kolegomis. Kai tinama aukštoje temperatūroje, DNR spiralė suyra į dvi juostas. Po to temperatūra mažinama, ir viengubi pradmenys (nedideli susintetinti DNR fragmentai, papildantys tam tikras genomo dalis) ieško ir randa genomo atkarpą, kurioje yra jiems tinkama nukleotidų seka. Išgryninti fermentai, vadinami DNR polimerazėmis, prie pradmenų galų prijungia naujus elementus (A, C, T ir G), ir taip genetinė seka replikuojama. Šis ciklas kartojamas daug kartų. Pritaikius PGR, nauji susintetinti DNR fragmentai patys tampa sintezės šablonais, taigi vyksta grandininė reakcija, ir procesas eksponentiškai amplifikuojamas, panašiai kaip sklįtant atomams.

Kitame etape vėl atliekama DNR sekoskaita, tačiau dabar čia dalyvauja specialia fluorescencine žyme paženklinėti A, C, G, ir T, reaguojantys į argono šviesą. Galiausiai DNR sekvenatorius, kuriuo analizuojama daugybė nukleotidų sekų, nustato, kur yra kiekvienas mozaikos fragmentas, ir mes gauname atsakymą.

Taip atradome ir ilgai ieškotą Napoleono genų mutaciją. Jis turėjo dvi mutavusio GBA baltymo geno kopijas – greičiausiai šį geną abu jo tėvai paveldėjo iš to paties protėvio, nes abiejų tėvų šeimos ilgą laiką gyveno toje pačioje Karibų jūros saloje. Dėl šio vieno bazės pokyčio pasikeitė tik vienas iš 536 GBA baltymą sudarančių aminorūgščių blokų, tačiau to pakako, kad Napoleonas sunkiai susirgtų.

Tokia pati GBA geno mutacija jau ne kartą buvo aptikta anksčiau. Žinoma, kad pirmą kartą ji atsirado maždaug prieš penkiasdešimt žmonių kartų – ankstyvaisiais viduramžiais, ir pasireiškė vienam žydų tautybės asmeniui. Šios mutacijos atsiradimą iki tų laikų galima atsekti analizuojant skirtingų etninių grupių alelius ir jų dažnį tarp šiandieninių tokių grupių atstovų. Kiekvieną kartą susijungus spermatozoidui ir kiaušialąstei vyksta tėvo ir motinos genomų rekombinacija, arba transpozicija. Dabar ši konkreti vieno nukleotido mutacija, kuri sukelia Gošė ligą, gana dažna – ji paplitusi visame pasaulyje ir dažniausiai (bet ne visada) nustatoma žydams.

Jeigu mutacija pasireiškia asmeniui, priklausančiam tam tikrai etninei grupei, kurioje įprasta tuoktis tik su savo grupės atstovais, pavyzdžiui, žydui, mutacijos šioje grupėje taps dažnesnės negu kitose. Tai kartais vadinama *pradininko efektu*.

Kitų genų, pavyzdžiui, su krūties ir kiaušidžių vėžio rizika susijusio geno BRCA1, mutacijos, kurių pradininkas taip pat gali būti žydas ir apie kurias pakalbėsime vėliau, aptinkamos tiek tarp žydų, tiek tarp kai kurių ispanų kilmės asmenų, kurie galimai yra vieno *konverso* palikuonys. Konversai buvo žydai, kurie, gelbėdamiesi nuo Ispanijos inkvizicijos taikomos autodafė\*, XVI a. buvo priversti priimti katalikybę. Taigi, nors tiksliai to niekada nesužinosime, galime daryti prielaidą, kad tokią GBA geno mutaciją turėjęs tolimas Napoleono

\* *Autodafė*. XIII a.–XIX a. pradžioje viešas inkvizicijos nuosprendžio paskelbimas ir įvykdymas, ypač paplitęs Ispanijoje, Portugalijoje (ir jų valdose), t. p. kitose Vakarų ir Vidurio Europos šalyse. Visuotinė lietuvių enciklopedija. (*Vert.past.*)

protėvis kažkada pabėgo į Naujojo pasaulio Karibų salas ir pats to nenorėdamas perdavė šią mutaciją savo vaikams. Ji buvo perduodama iš kartos į kartą, kol du šio asmens palikuonys susitiko ir tapo laimingais Napoleono tėvais.

Kita vertus, gali būti, kad tokia pati mutacija Napoleono šeimoje atsirado atsitiktinai ir nėra susijusi su jokių konversu, kurio genas mutavo prieš daugelį šimtmečių – tiesiog atsitiktinai pasikeitė ta pati aminorūgštis, tačiau likusio baltymo aktyvumo pakako, kad geno nešiotojai išgyventų.

Napoleonui nustatyta mutacija GBA geno gebėjimą atlikti „namų tvarkymo“ funkcijas panaikina iš dalies. Nei žmonėms, nei gyvūnams dar nebuvo nustatyta tokios GBA geno mutacijos, kuri visiškai „išjungtų“ šį baltymą, tačiau leistų pakitusio geno nešiotojui išgyventi. Taigi, visiškai GBA neveiklumas, atrodo, nesuderinamas su gyvybe.

Nustatčius diagnozę Napoleoną pradėta gydyti. Kovos su Gošė liga principas suprantamas kiekvienam, kam nors kartą teko tvarkyti namus. Jeigu dėl geno GBA mutacijos sintetinamas baltymas neatlieka visų „valymo“ funkcijų, gaunate padėjėją – molekulinę „namų tvarkytoją“. Kviečiatės baltymo geno GBA įgūdžių turinčius „darbininkus“, kurie padeda išvalyti ląstelėse susikauptusį „popierių“.

Gošė liga sergantiems pacientams skirta fermento gamyba – biotechnologinis aukštojo kulinarijos meno atitikmuo, o tokio gydymo kaina viršija 400 000 JAV dol. per metus. Fermentas gaminamas milžiniškuose induose panašiai kaip ląstelių „troškiny“ . Įdomu, kad nors įprastai GBA išgaunamas iš gyvūnų ląstelių, esama ir vegetariško recepto naudojant morkas. Paruoštas „Gošė troškiny“ perkošiamas ir perpilamas taip, kad liktų tik GBA. Jei naudotume tik nemodifikuotą GBA, net 95 proc. baltymo nepatektų į makrofagus, kuriuose jo labai reikia. Taigi GBA padengiamas specialiu cukrumi, kurį aptinka specialūs makrofagų receptoriai, o tada makrofagai mielai fermentą „suvalgo“. Be to, į „troškinį“ pridedama ir kai kurių kitų sudedamųjų dalių, panašių į antioksidantus, konservantus ir stabilizatorius, kurių, be kita ko, yra ir bulvių traškučiuose. Vėliau šis mišinys suleidžiamas į kraują, ir blūznies, kaulų čiulpų ir kiti makrofagai jį įsisavina. Šis fermentas labai darbštus, todėl, kad ląstelės tinkamai veiktų, pakanka atkurti tik 10 proc. normalaus jo kiekio.

Pradėjus gydymą, Napoleonui kas dvi savaites buvo suleidžiama GBA fermento pakaitalo, beje, pagaminto iš klonuotų gyvūnų ląstelių genų, o ne

iš morkų. Genetiniai tyrimai leido neabejotinai patvirtinti diagnozę, o taikomo gydymo metodo nauda išsamiai aprašyta medicinos literatūroje, todėl draudimo bendrovė neprieštaravo brangiai pakaitinei fermentų terapijai. Molekuliniai „namų tvarkytojai“ ėmėsi valyti šiukšles, kurios paciento organizme kaupėsi nuo pat gimimo. Per kelis mėnesius makrofagai suvirškino milijonus mažų putas primenančių vakuolių, kurios buvo užkimšusios jo kaulų čiulpus, kepenis ir blužnį.

Dabar Napoleonas jaučiasi kur kas geriau. Skausmai sumažėjo, o kraujo tyrimai pagerėjo. Jis nebekenčia nuo paslaptingos lėtinės ligos, kuri galėjo atimti jam gyvybę ar darbingumą arba (dar blogiau) priversti nuolat drebėti iš baimės dėl to, kad ateityje jam gali išsivystyti daugybinė mieloma, Parkinsono liga, prasidėti skausmai ir pan. Dabar Napoleonas neką skiriasi nuo tūkstančių kitų žmonių, kuriuos kasdien sutinka vykdamas į ligoninę. Jis turi kur kas daugiau jėgų žaisti su savo vaikais. Tikėkimės, kad ir staigios mirties dėl spontaniško vidinio kraujavimo rizika taip pat jau praeitis.

Gošė ligos gydymas tikrai nepigus. Per metus maždaug trečdalis viso mokslinių tyrimų projekto *Žmogaus genomas* biudžeto išleidžiama šiam vieningam vaistui, padedančiam nuo vienos genetinės ligos. Šiandien pasaulyje Gošė liga serga apie 10 000 pacientų. Maždaug 5 000 jų skirta pakaitinė GBA fermentų terapija, ir dauguma už gydymą moka kur kas mažiau nei 400 000 JAV dol. Be to, apie 10 proc. ligonių – dažniausiai tai už JAV ribų gyvenantys žmonės – už gydymą moka labai nedaug arba gauna jį visiškai nemokamai.

Kodėl šis gydymas toks brangus? Automobilio *Maserati* kainą viršijančias metines gydymo išlaidas iš dalies lėmė 1983 m. JAV priimtas Retųjų vaistų įstatymas<sup>3</sup>. Šis R. Reagano (Reigano) prezidentavimo metu priimtas teisės aktas turėjo skatinti farmacijos bendroves kurti vaistus nuo tokių retų ligų kaip Gošė liga, pakabinus joms prieš nosį „finansinę morką“ – pirmuosius septynerius metus leidžiant nustatyti praktiškai bet kokią patvirtintų vaistų kainą (be to, kelerius metus pridėdą neišvengiami teisiniai trukdžiai). Šiuo įstatymu taip pat draudžiama pardavinėti alternatyvius vaistus nuo tos pačios ligos, nebent būtų įrodyta, kad jie pranašesni už jau patvirtintus. Tada buvo manoma, kad be minėtų paskatų farmacijos bendrovės neskirs lėšų vaistams nuo retųjų ligų tirti, nes naujo vaisto pateikimas rinkai šioje pernelyg biurokratinėje, pernelyg reguliuojamoje ir mėgstančioje bylinėtis Vakarų visuome-

nėje – itin ilgalaikė, sudėtinga ir rizikinga verslo operacija, kurios vertė XXI a. viršija 1 mlrd. JAV dol.

Tiesa, šiandien pakaitinę fermentų terapiją Gošė ligai gydyti siūlo bent keturios įmonės, tačiau jos kaina, kad ir kaip keista, beveik nemažėja. Dėl daugybės galiojančių normų, taisyklių ir įstatymų tiksloji genetinė medicina nėra pigi. Kita vertus, negebėjimas gydyti pacientų taip pat itin brangus. Dauguma tinkamai negydomų Gošė liga sergančių pacientų būtų ne kartą hospitalizuoti, operuojami, jiems būtų atliekamos procedūros ir, ne taip, kaip dabar Napoleonas, jie negalėtų dirbti ir būti naudingi visuomenei.

Kodėl, net ir įvykus genomo tyrimų proveržiui, šiandien galime išgydyti tik labai nedaug genetinių ligų? Gydant Gošė ir kai kurias kitas su ląstelių „valymo“ funkcijomis susijusias ligas, modifikuotas vaistas veikia tik suleistas į kraują ir pasiekęs tas organizmo vietas, kuriose yra atitinkamos rūšies ląstelių. Deja, daugelio genetinių ligų atveju kol kas to padaryti negalima. Paprastai kalbant, daugelis iš tų ligų vis dar neišgydomos vaistais – tai reiškia, jog kol kas nesame tokie protingi, kad galėtume nepakenkdami kitiems organams veiksmingą vaistų molekulę pristatyti tiksliai į problemos vietą.

Viena iš priežasčių, trukdančių veiksmingai išgydyti daugelį genetinių ligų, yra ta, kad tokias ligas sukelia ne vieno, o kelių genų mutacijos. Moksliskai tai – *kompleksiniai genetiniai požymiai*. Šiems požymiams priskiriamos bet kokios mediciniskai išmatuojamos žmogaus savybės, netelpančios į paprastą dominantinio ir recesyviojo paveldėjimo schemą, su kuria susipažįstama jau vidurinėje mokykloje. Tokie atvejai gali apimti keletą genų, kurių mutacijos sąveikauja tarpusavyje, sukeldamos ligas. Be to, įtakos gali turėti ir paciento gyvenimo būdas bei aplinka, todėl dažnai tokias ligas bando įveikti ne genetikai, o kiti specialistai. Puikus kompleksinių požymių pavyzdys gali būti nutukimas.

Kai prieš daugelį metų papildomai studijavau psichiatriją, pagyvenęs gydytojas prisipažino man, kad niekada neįdarbintų nutukusių žmonių, nes jiems, pasak jo, „nepakanka valios“. Panašus psichodinaminis požiūris, kad „nutukimas slypi tik smegenyse“, šiandien iš esmės pasikeitė, nes paaiškėjo, jog tai – ištisa fiziologinio ir neurologinio pobūdžio ligų grupė, o ne tiesiog silpnos valios arba psichologinio sutrikimo požymis.

Paprastai tariant, nutukimas yra rinkinys ligų, kurioms būdingas vienas

bendras bruožas: pernelyg didelis riebalų kaupimasis organizme, dėl kurio galiausiai gali kilti sveikatos problemų ir sutrumpėti gyvenimo trukmė.<sup>4</sup> Medicinos požiūriu žmogus laikomas nutukusiu, jeigu jo kūno masės indeksas (kūno svoris kilogramais), padalytas iš ūgio kvadrato ( $m^2$ ), didesnis negu 30.

Žmogaus genų fondas per pastaruosius dešimtmečius nelabai pasikeitė, tačiau nutukusių žmonių dalis daugelyje šalių gerokai išaugo. Nors didelį nutukimą gali lemti kelios „paprastos“ atskirų genų mutacijos, visgi manoma, kad dažniausiai nutukimą sukelia dešimtyse skirtingų genų<sup>5</sup> įvykusių šimtų mutacijų, įvairių maisto produktų prieinamumo ir menko kasdienio fizinio aktyvumo derinys. Genų mutacijos gali daryti įtaką medžiagų apykaitos efektyvumui, t. y. kalorijų deginimo spartai, smegenų gebėjimui reguliuoti apetitą, maisto medžiagų įsisavinimui, psichologinei būklei, skydliaukės hormonų lygiui ir daugeliui kitų svarbių biologinių mechanizmų. Netgi yra įrodymų, kad tam tikros genetinės mutacijos gali turėti įtakos maisto pasirinkimui, pavyzdžiui, dėl jų žmogus gali mėgti keptus patiekalus. Taip pat turima įrodymų, kad kai kurios skirtinguose žemynuose aptiktos mutacijos šios kartos atstovų nutukimui daro kitokią įtaką negu mūsų protėviams, kurių gyvenimo būdas buvo kur kas aktyvesnis (jie vaikščiodavo pėsčiomis, o ne važinėdavo automobiliu, dirbdavo ūkyje, o ne biure), be to, skyrėsi aplinkos poveikis.

Egzistuoja keli patvirtinto veiksmingumo svoriui mažinti skirti preparatai, tačiau daugumai žmonių jie ne itin padeda, tad gali būti vartojami tik dietai ir fiziniam aktyvumui papildyti.

Kompleksiniai genetiniai požymiai – didelė farmacijos pramonės problema. Šiuo metu į vaistų gamybą žvelgiame kaip medžiotojai, kurie vyksta į safarį veždamiesi didelio kalibro šautuvą ir tikėdamiesi sumedžioti stambų laimikį, pavyzdžiui, tigrą. Taigi daugelis bendrovių sutelkia pastangas į didelius, akivaizdžius tikslus, kuriuos galima pasiekti pasitelkus šiuolaikines technologijas ir kurie gali tapti „medžioklės trofėjais“, padėsiančiais kasmet pelnyti kokius 5 mlrd. dolerių.

Visgi kompleksiniai genetiniai požymiai – visiškai kitoks „žvėris“. Jie labiau primena avilį. Šaudyti į avilį kad ir labai taikliais šūviais – bergždžias darbas. Norint, kad neišgydomos kompleksinių požymių sukeltos genetinės ligos taptų išgydomomis, būtina taikyti visiškai kitokius farmakologinius metodus (panašesnius į dūmus ar insekticidus, o ne į kulkas) – skirtingus vaistus, kurie

## GENOMŲ AMŽIUS

vienu metu veiktų kelias pažeistas vietas, naujas genų „įjungimo“ ir „išjungimo“ technologijas, kraujagyslėmis judančius nanorobotus ir kitas šiandien dar nesukurtas technologijas.

Kada nors tikrai galėsime daryti įtaką kompleksiniams genetiniams požymiams, tiesiog dar nežinome, kada. Mūsų genomikos srities pasiekimai teikia vilties, kad ateityje pavyks kur kas daugiau sužinoti apie ligas, kurios šiandien tebėra medicininis tamsiosios medžiagos analogas. Juk prieš šimtą metų atrodė, kad „prancūziškos ligos“ neįmanoma išgydyti. Taigi, jei akies krašte liu žvilgtelėtume į ateitį, tikriausiai išvystume, kad daugelį genetinių ligų, įskaitant ir tas, kurioms būdingi kompleksiniai genetiniai požymiai, galima nesunkiai įveikti.

## ANTRAS SKYRIUS

# NEIŠGYDOMIEJI

Jums gali pakenkti ne tik tai,  
ko nežinote, bet ir tai, ką žinote.

**N**uo grėsmės susirgti genetinėmis ligomis neapsaugota jokia gyvūnų rūšis. Didysis pudelis, prieš kelerius metus gyvenęs mūsų rajone, netekdavo sąmonės kiekvieną kartą, kai į namus užsukdavo paštininkas. Jis sirgo šunų narkolepsija – daugybę pudelių, dobermanų pinčerių, labradoro retriverių, taksų ir kai kurių kitų rūšių šunų varginančia recesyviaja genetinė liga, dėl kurios gyvūnai gali užmigti net mėgindami nušvilpti gardų kąsnelį nuo šeimininkų stalo ar vydamiės mėgstamą žaislą. Sergant šia liga, pažeidžiamas receptorinį baltymą koduojantis genas (receptorinis baltymas – tai kažkas panašaus į smegenų ląstelės išorėje esančią anteną, kuri reaguoja į miegą ir budrumą reguliuojantį hormoną). Jau aptikta tūkstančiai gyvūnų genetinių ligų, ir panašu, kad ateityje jų bus atrasta daug kartų daugiau.

Nors žmonių, kaip ir daugelio kitų gyvūnų, genetinės ligos kyla dėl DNR mutacijų, yra tam tikrų išimtinai žmogiškų savybių, dėl kurių *homo sapiens* negalavimai skiriasi nuo keturkojų. Pavyzdžiui, ne taip kaip šunys, iš esmės gyvenantys tik šia akimirka, džiaugdamiesi, jog yra sveiki ar šviečia saulė, mes galime įsivaizduoti, kad po kurio laiko prapliups lietus arba pasigausime gripą. Turime sąmonę, savimonę ir gebėjimą suvokti, jog vieną gražią dieną susirg-

sime ir mirsime. Tai leidžia mums numatyti ateitį ir neapriboti pasaulio tik dabarties akimirka – tokį suvokimą galima palyginti su dviem vaizdais, vienu metu iškylančiais mūsų smegenyse: tikrove ir įsivaizduojama ateitimi.

Žmogaus gebėjimas įsivaizduoti ateitį drauge su ligomis, kurių kol kas negalima išgydyti, kelia problemų ir genetinei analizei. Neišgydomos paveldimos ligos iš esmės skiriasi nuo tokių kaip Gošė ligų, kurias nustačius pacientas gali tikėtis veiksmingo gydymo ir šviesesnės ateities.

Kita vertus, daugelis žmonių nenori žinoti apie genų mutacijas, sukeliančias pernelyg kankinamas ir baisias neišgydomas ligas, ypač jeigu tokia liga neišvengiama ir bent šiuo metu nėra galimybių jos išgydyti arba palengvinti ligonio būklę. Tai – blogiausias genetinių tyrimų aspektas. Žinojimas be galios ką nors pakeisti neišgydomas ligas daro panašias į senovės graikų tragedijas, kai nelieka nieko kito, tik stebėti neišvengiamai ryškėjančius simptomus.

Gana keista, bet Lidiją sutikau ne savo klinikoje, o kultūriniame renginyje. Ir aš, ir ji buvome pakviesti į vakarėlį, kuris vyko Čelsio kvartale (Manhatane) netoli Hadsono upės. Apie dvidešimt ar trisdešimt žmonių susirinko mokslininko ir finansininkės namuose, kad vaišindamiesi gausiais užkandžiais ir gėrimais pasiklausytų fiziko iš Pietų Afrikos pranešimo *Kosmologijos naujienos*. Šia tema beveik nieko nežinojau, todėl ji mane sudomino. Kviestinis astrofizikas perskaitė pranešimą, po kurio įvyko audringa diskusija apie preeterminizmą – teoriją, kad visi įvykiai kosmologiškai nulemti iš anksto, ir jam priešingą fizinį indeterminizmą (jei teisingai supratau, dauguma šiuolaikinių fizikų laikosi antrosios pozicijos).

Paskaitai ir diskusijai pasibaigus pro dvidešimt antro aukšto langą grožėjausi virš Vest Vilidžo plytinčiu nuostabiu žvaigždėtu dangumi. Ten prie manęs priėjo ir užkalbino Lydia – maždaug keturiasdešimties metų tamsiaplaukė, gyvenusi mieste ir dirbusi finansininke. Kiek anksčiau tą vakarą, dar prieš prasidedant paskaitai, su vienu į Niujorką iš Argentinos neseniai atvykusi su svečiais kalbėjausi apie genetinius tyrimus – šnekėjomės apie tai, kada jie naudingi, o kada ne, ir kad skirtingų šalių gyventojai tą pačią informaciją supranta visiškai kitaip. Pavyzdžiui, amerikietės, sužinojusios apie su krūties ir kiaušidžių vėžiu susijusias genų BRCA1 ir BRCA2 mutacijas, kur kas dažniau negu kai kurių Europos šalių gyventojos ryžtasi prevencinėms operacijoms, tikėdamosi sumažinti šios ligos išsivystymo grėsmę. Mums bendraujant šia tema Lydia

kalbėjosi su kitu svečiu, bet dabar ji priėjo prie manęs ir paklausė: „Ar esate gydytojas, kuris atlieka genetinius tyrimus? Manau, kad mano šeimai reikia tokios pagalbos.“

Kitą savaitę Lydia paskambino į mano kabinetą. Ji skambino kelis kartus, tačiau nepaliko jokio pranešimo – dažnai tai reiškia, kad pacientas nerimauja dėl konfidencialumo ir pokalbio tema jam jautri. Galiausiai, pamatęs tą patį vietinį skambinančiojo numerį, pakėliau ragelį.

„Sveiki, gydytojau, – pradėjo pašnekovė, primindama man ankstesnį pokalbį. – Esu Lydia Gerstmann. Susipažinome tokioje ir tokioje paskaitoje. Mano motinai maždaug prieš dvejus metus buvo diagnozuotas kiaušidžių vėžys. Ji netrukus mirė, sulaukusi vos penkiasdešimt septynerių. Bet kaip ji kentėjo! Buvo tiesiog neįmanoma žiūrėti į jos kančias. Aš labai panaši į mamą ir išvaizda, ir charakteriu, todėl nerimauju, kad galiu susirgti tokiu pat vėžiu. Skačiau apie tai internete, ir jeigu man lemta susirgti, norėčiau pasidaryti operaciją ir užkirsti vėžiui kelią. Jei mano draudimas nepadengs išlaidų, už genetinius tyrimus sumokėsiu pati.“

Suprantama, kad ši tragedija Lydia'os sąmonėje paliko gilų pėdsaką, ir buvo akivaizdu, jog ji labai bijo pakartoti motinos likimą. Be to, Lydia laikėsi paplitusio klaidingo įsitikinimo apie paveldimumą, t. y. kad žmogui, elgesiu ir išvaizda panašiam į kitą šeimos narį, egzistuoja didesnė tikimybė susirgti tomis pačiomis ligomis, šiuo atveju – kiaušidžių vėžiu (šis teiginys teisingas tik kalbant apie identiškus dvynius ir kai kuriuos retus sindromus). Lydia nemanė esanti panaši į savo tėvą, todėl nesijaudino, kad paveldėjo jo genus.

Jau klausantis šios šeimos sveikatos istorijos telefonu, man tapo aišku, kad nėra jokių požymių, liudijančių, jog kiaušidžių vėžį Lydia'os šeimoje sukėlė genetinės priežastys. Nebuvo kitų artimų giminaičių, kurie būtų sirgę kiaušidžių, krūties, gimdos ar kitų organų vėžiu. Be to, kadangi kiaušidžių vėžys ir be jokios aiškios genetinės mutacijos dažnai išsivysto sulaukus penkiasdešimties, o Lydia nepriklausė etninei grupei, kuriai būdinga didesnė šios ligos rizika, remdamasis išgirsta informacija neradau svarių priežasčių rekomenduoti jai genetinius tyrimus. Tikimybė, kad Lydia gali turėti žymiųjų su krūties ir kiaušidžių vėžio rizika susijusių genų BRCA1 arba BRCA2 mutaciją, buvo maždaug 3 proc.

Tačiau medicininėje genetikoje vadovaujamas senu geru patarimu (tokie

patarimai dažnai duodami studentams) – jeigu jūsų paprašė ištirti vaiką su šešiais pirštais, į ranką žiūrėkite pačioje pabaigoje. Nereikia sutelkti dėmesio į akivaizdžią problemą, nes galima pamiršti apie visa kita. Šiuo požiūriu medicininė genetika skiriasi nuo greitosios pagalbos medicinos, kuri paprastai visas jėgas skubiai sutelkia į pagrindinę problemą, o visa kita kuriam laikui atideda į šalį.

Taigi kai paklausiau Lidijos apie kitas, nevėžines, šeimos narių ligas, ji atsakė, kad tėvui sulaukus maždaug penkiasdešimties išsivystė Alzheimerio liga.

„Maždaug penkiasdešimties? Ar esate tikra, kad tai Alzheimerio liga?“ – paklausiau.

Ji nedvejodama atsakė: „Taip. Jis gydomas Šventojo Pranciškaus medicinos centre Naujajame Džersyje. Jei norite, galiu pasakyti jo gydytojo pavardę. Tačiau gydytojas niekada neminėjo, kad tai genetinė liga.“

Paveldima Alzheimerio ligos forma, be abejo, yra viena iš baisiausių neišgydomų ligų. Šia tema parašyta daugybė gerų knygų, todėl čia tik labai trumpai išdėstysiu pačią esmę. Alzheimerio liga – labiausiai paplitusi demencijos forma, ji diagnozuota daugiau negu 4 mln. amerikiečių ir yra šeštoji dažniausia mirties priežastis šalyje. Žinoma, žmonės nuo šios ligos kenčia visame pasaulyje. Dauguma jos aukomis tampa sulaukę 65 metų arba dar vyresni.

Paprastai Alzheimerio liga prasideda nedidelėmis atminties spragomis – negalite prisiminti, ar šiandien vakare vedžiojote šunį arba kur pastatėte automobilį. Vėliau migla tirštėja, ir Alzheimerio ligos aukos tampa išsiblaškusios, nerimastingos ir uždaros. Paprastai labiausiai progresuoja neurologiniai ir psichiniai ligos simptomai, o bendra organizmo būklė dar kelerius metus išlieka nebloga. Visgi galiausiai Alzheimerio liga sukelia neįgalumą ir mirtį, dažnai dėl ligonio negebėjimo rūpintis savimi ir aplinka, nesidomėjimo asmenine higiena ir maistu. Paprastai tai įvyksta per aštuonerius metus, tačiau liga gali tęstis nuo vieno iki daugiau nei dvidešimties metų. Tarp dešimties dažniausių Amerikos gyventojų mirties priežasčių Alzheimerio liga yra vienintelė, kuriai gydyti, sulėtinti ar užkirsti kelią šiuo metu nėra jokių visuotinai priimtų medicinos priemonių.

Vis dažniau pripažįstama, kad Alzheimerio ligai būdingos bent trys stadijos. Su pirmąja stadija susiję specifiniai ir lengvai aptinkami molekuliniai pokyčiai, kurie dažnai atsiranda dar prieš pasirodant pirmiesiems simptomams.

Kita vertus, jei šią ligą sukelia genetinės mutacijos, jas galima nustatyti prieš kelis dešimtmečius iki pirmųjų atminties praradimo požymių. Negenetinius pirmosios šios ligos stadijos priešsintominius ženklus gydytojai stengiasi aptikti įvairiais būdais, pradedant smegenų skenavimu bei įvairių kraujo žymenų tyrimais ir baigiant specialia programine įranga, kuri analizuoja pacientų elektroninių laiškų ir pokalbių telefonu turinio pokyčius. Pasiekusi antrąją stadiją, liga progresuoja toliau, ir tokie simptomai kaip atminties praradimas netrukus tampa aiškiai pastebimi. Perėjus į trečiąją stadiją, nenumaldomai artėja pabaiga. Visgi, prieš pasireiškiant simptomams, dauguma biologinių žymenų, netgi genetinių tyrimų rezultatai, neleidžia tiksliai prognozuoti žmogaus ateities. Pavyzdžiui, nemažai parašyta apie alelio APOE e4 genetinius tyrimus. Patikimas šios geno mutacijos ir didelės Alzheimerio ligos išsivystymo tikimybės ryšys sulaukus 65 metų pastebimas daugelyje etninių grupių, jis ypač aiškiai išreikštas asmenims, kuriems atitinkamai pakitusios abiejų genų kopijos. Tačiau kaip tiksliai šis genas susijęs su ankstyva Alzheimerio liga, vis dar neaišku, dėl to diskutuojama. Svarbu pastebėti, kad maždaug pusė Alzheimerio liga sergančių žmonių neturi nė vieno tokio pakitusio geno. Siekiant aptikti ankstyvąją Alzheimerio ligos stadiją, kai dar nepasireiškia jokie simptomai, minėto alelio tyrimai šiuo metu paprastai neatliekami, tačiau jie svarbūs vykdant tyrimus, kurių tikslas – kurti naujus gydymo būdus, užkirsti ligai kelią arba ją palengvinti. Neseniai buvo nustatyta kito geno (TREM2) mutacija, taip pat didinanti pavojų susirgti Alzheimerio liga sulaukus 65 metų – ja susergera kas ketvirtas pažeisto geno nešiotojas. Panašiai, kaip kalbant apie APOE e4, medicinos bendruomenė dar nesutaria, ar pacientams, kurių šeimoje niekas nesirgo šia liga, reikėtų atlikti išankstinius TREM2 ir kai kurių kitų Alzheimerio ligą galimai sukeliančių genetinių mutacijų tyrimus.

Kita vertus, gydytojai kur kas dažniau rekomenduoja genetiškai tirti žmones, kurių šeimos nariams arba artimiems giminaičiams pasireiškė ankstyvoji Alzheimerio ligos forma. Maždaug kas ketvirtas Alzheimerio ligos atvejis nustatomas šeimoje, kurioje ja jau serga arba sirgo du ar daugiau artimų giminaičių. Be to, maždaug 2–5 proc. pacientų pirmieji aptariamos ligos simptomai išryškėja dar nesulaukus 65-erių – tai vadinamoji ankstyva ligos forma. Taigi ankstyvos Alzheimerio ligos diagnozė šeimoje yra svari priežastis atlikti genetinius tyrimus.

Alzheimerio liga sergančio asmens vaikams, broliams ir seserims jos išsivystymo tikimybė siekia 20–25 proc., t. y. ji 2,5 karto didesnė nei vidutiniam žmogui. Jeigu toje pačioje giminės medžio šakoje yra keli šia liga sirgę asmenys ir jeigu jos požymiai pasireiškė nesulaukus 70 metų, ligos tikimybė tokios giminės atstovams padidėja iki maždaug 30–50 proc.

Šiuo metu žinomi trys genai, gerokai didinantys grėsmę ankstyvąja Alzheimerio liga susirgti tiems, kurių artimiesiems demencijos požymiai išryškėjo iki 65 metų. Tai baltymų genai presenilinas 1, presenilinas 2 ir baltymo pirtako beta amiloido ( $\beta$ -amiloido) (A4) genas. Visi jie susiję su  $\beta$ -amiloido perdirbimu.  $\beta$ -amiloidas – tam tikra baltyminė „šiukšlė“, kuri tinkamai nepašalinama ir kaupiasi smegenų ląstelėse tarsi nešvarumai užsikimšusioje plautuvėje (ši liga primena ankstesniame skyriuje aprašytą Gošė ligą, tačiau šiuokart „šiukšlės“ kaupiasi būtent smegenyse, o ne kepenyse, blužnyje arba kaulų čiulpuose). Minėtų genų mutacijos reiškia, kad Alzheimerio ligos išsivystymo tikimybė jų nešiotojui yra 90 proc. ir net didesnė. Lydia gerai prisiminė, kaip jos tėvas pradėjo prarasti atmintį, pavyzdžiui, pamedavo piniginę. Po kurio laiko jis jau nebepajėgė eiti valstybės tarnautojo Naujajame Džersyje pareigų. Taigi tėvas kreipėsi į neurologą, ir jam buvo atlikti įvairūs tyrimai. Lydia pasakojo, kad po to, kai tėvui buvo diagnozuota Alzheimerio liga, jis vos per kelerius metus tapo „blyškiu savo paties šešėliu“. Pradžioje jos motina metė darbą ir ištisą dieną rūpindavosi savo vyru, tačiau jis darėsi vis nervingesnis ir vis labiau išsiblaškęs, taigi buvo perkeltas į slaugos namus. Nelaimė, šiuo įtemptu metu Lidijos motina susirgo kiaušidžių vėžiu, nuo kurio netrukus mirė.

Po to Lydia paminėjo savo dėdę Martiną iš tėvo pusės, kuriam Alzheimerio liga taip pat buvo diagnozuota dar nesulaukusiam 60 metų – jis nuo šios ligos po kelerių metų mirė. Dėdė buvo vedęs moterį iš Arizonos ir gyveno toje valstijoje, todėl Lydia turėjo nedaug informacijos apie jo gyvenimą, tačiau buvo tikra dėl diagnozės.

Apie kitus šeimos narius – senelius, prosenius, pusbrolius, pusseseres ir pan. – Lydia žinojo labai nedaug. Su savo broliu ji nebendravo. Nedidelė šeima neleidžia surinkti pakankamos šeimos sveikatos istorijos, su kuria genetikai galėtų dirbti. Visgi, nors duomenų buvo nedaug, tai, ką išgirdau, privertė sunerimti – situacija šioje šeimoje leido įtarti paveldimą ankstyvąją Alzheimerio ligos formą.

Buvo ir dar vienas nerimauti verčiantis faktas – Lydia'os pavardė buvo vokiška, tačiau jos giminės iš tėvo pusės atvyko į JAV iš Centrinės Rusijos. Tai man priminė, kad paveldima Alzheimerio ligos forma paplitusi tarp Pavolgio vokiečių. Ši uždara etninė grupė susiformavo XVIII a., imperatorienei Jekaterinai II skatinant imigraciją. Vokiečių kultūra skyrėsi nuo aplinkinių slavų tautų kultūros, ir galbūt dėl to šios bendruomenės nariai paprastai tuokdavosi tarpusavyje – taip susiformavo vadinamoji genetinė sala. Kaip jau minėjau pirma, *genetinės salos* sąvoka atspindi situaciją, kai žmonės, paprastai dėl kultūros ypatumų, su savo grupės atstovais tuokiasi dažniau negu su grupei nepriklausančiais asmenimis. Alzheimerio liga taip lengvai plinta ir todėl, kad ja suserga jau suaugę ir savo vaikų turintys žmonės. Tokios vėlai pasireiškiančios mutacijos galėjo persiduoti per daugelį Pavolgio vokiečių kartų, ir dėl pradininko efekto tam tikri DNR pokyčiai šioje grupėje labai paplito. Taigi Lydia'os etninė kilmė paskatino dar didesnę įtarimą, kad ir jos šeimoje yra paveldimą Alzheimerio ligą sukeliantis genas.

„Ar galite gauti savo tėvo ir dėdės ligos istorijų kopijas?“ – paklausiau.

„Galiu, jei manote, kad tai svarbu, – ji trumpam nutilo. – O mano motinos sveikatos istorijos nereikia? Nemanote, kad susirgsiu kiaušidžių vėžiu?“

„Atsižvelgdamas į tai, ką išgirdau, galiu tvirtinti, kad nėra jokio pagrindo jus tirti dėl paveldimos krūties ir kiaušidžių vėžio formos. Galime atlikti tokį genetinį tyrimą, bet draudimo bendrovė greičiausiai atsisakys už jį mokėti.“

„O, dėkui. Tai puiki naujiena.“ Lydia kiek patylėjo. Save ji vadino veiklia moterimi, kuri stengiasi užkirsti kelią problemoms. Ji norėjo sužinoti, ar gali ką nors padaryti, kad sumažintų tikimybę susirgti vėžiu. Pasiūliau reguliariai mankštintis, rinktis sveiką maistą, mažinti svorį ir visiškai mesti rūkyti (tai patariu visiems, nepriklausomai nuo to, ar jiems reikia genetinių tyrimų, ar ne).

Šiek tiek pagalvojęs pridūriau: „Visgi norėčiau, kad Connie, kuri kartu su manimi dirba genetike konsultante, jums paskambintų ir padėtų surinkti daugiau medicininės informacijos ir dokumentų apie jūsų šeimą. Tikrai nerimauju dėl to, ką papasakojote apie Alzheimerio ligą sirgusius savo tėvą ir dėdę. Norėčiau, kad Connie su jumis pakalbėtų ir peržiūrėtų jų sveikatos duomenis. Jeigu išnagrinėję šią informaciją įsitikinsime, kad jūsų tėvas ir dėdė tikrai sirgo Alzheimerio liga, siūščiau jus nuodugniai ištirti neurologui. Po to galėtume pakalbėti apie genų, kurių pažeidimai didina Alzheimerio ligos riziką, tyrimus

arba klinikinius tyrimus.“

Priblokšta Lydia atsakė ne iš karto: „Jums skambindama visiškai apie tai negalvojau. Beveik nieko nežinau apie genetinius Alzheimerio ligos tyrimus. Kiek jie kainuoja? – atrodo, kad dėl šių tyrimų kainos ji nerimavo labiau, negu kalbėdama apie vėžio tyrimus. – Tai bus kraujo ar... eeee... smegenų tyrimai? Smegenų tyrimai skamba nemaloniai.“

Patikinau, kad tai bus tik kraujo tyrimas. Be to, pažadėjau pakalbėti su draudimo bendrove, sužinoti, ar ši sutiks mokėti už tyrimą, ir pridūriau: „Yra ir daugiau klausimų, kuriuos norėčiau aptarti asmeniškai, todėl kviečiu apsilankyti pas mane.“

Lydia vėl susimąstė: „Na, galiu suprasti, kad operacija gali padėti, pavyzdžiui, siekiant išvengti krūties arba kiaušidžių vėžio, bet smegenys juk skiriasi? Ką galima padaryti dėl Alzheimerio ligos? Ar yra vaistų, kurie užkirstų jai kelią?“

„Deja, jokių vaistų nėra. Yra keletas tyrimų, kurie patvirtina, kad reguliari mankšta, sveika mityba, normalaus svorio palaikymas ir rūkymo atsisakymas gali šiek tiek padėti.“

„Bet jūs jau man nurodėte tą daryti, – atsakė Lydia. – Daugiau mankštintis, valgyti sveiką maistą. Žinau, kad turėčiau mesti rūkyti bet kokių atveju, o dabar turiu tam svarių priežasčių. Tačiau jeigu nėra priemonių, kurios leistų sustabdyti besitartinančią silpnaprotybę, kokia serga mano tėvas, ir bus nustatyta, kad ir aš turiu šį pažeistą geną, visą laiką jaudinsiuosi ir nerimausiu. Tad kam man šis tyrimas, jeigu vis tiek negalėsite padėti?“

„Na, kai kurie žmonės nori žinoti apie galimą grėsmę, kad galėtų atitinkamai suplanuoti būsimą gyvenimą. Galbūt jie nori pakeisti darbą, sutelkti dėmesį į tai, kas jiems tikrai svarbu, arba remdamiesi šia informacija išsiaiškinti, ar vaikai nepaveldės tokios mutacijos.“

„Bet juk toks tyrimas negali apsaugoti nuo pavojaus, kad šią mutaciją paveldės vaikai? – dabar moteris susidomėjo. – Prieš kelerius metus, kai buvau jaunesnė, užšaldžiau savo kiaušialąstes norėdama jas išsaugoti, jeigu nuspręčiau vėliau susilaukti vaikų.<sup>1</sup> Tai galėtų būti naudinga, tačiau kol kas vaikų neketinu turėti... Na, man metas. Dėkoju, daktare, kad skyrėte laiko. Norėčiau apmąstyti, ką išgirdau, ir vėliau galbūt kreipsiuosi į jus ir į Conie.“

Taigi ta pati Lydia labai norėjo atlikti genetinius tyrimus, kad galėtų įvertinti kiaušidžių vėžio riziką ir imtis atitinkamų veiksmų, jeigu jų prireik-

tų, tačiau ji kur kas mažiau pageidavo išsitiirti dėl ankstyvosios neišgydomos Alzheimerio ligos formos, kurią nustačius nebūtų aiškaus veiksmų plano. Turiu pridurti, kad Lydia taip ir neatliko šių genetinių tyrimų, bent jau mano klinikoje.

Mokslinėje literatūroje diskutuojama, ar tokių neišgydomų ligų kaip Alzheimerio genetiniai tyrimai nepaskatins depresijos, didelio nerimo ir kitų sutrikimų, ypač polinkio į savižudybę. Prieš kelerius metus atlikus kruopščiai parengtą atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą nustatyta, kad nerimas, depresija ir kiti sutrikimai žmonėms, kuriems nepasireiškė Alzheimerio ligos simptomai, tačiau kurių tėvai sirgo šia liga ir kuriems buvo atliktas APOE e4 genetinis tyrimas, nebuvo didesni negu tų žmonių, kuriems minėtas tyrimas nebuvo atliktas.<sup>2</sup> Žinoma, nenuostabu, kad asmenys, kurių tyrimo rezultatai buvo teigiami, nerimavo labiau už sužinojusius, kad rezultatai neigiami.

Visgi bet kokio klinikinio tyrimo išvadoms būdingas tam tikras ribotumas. Pavyzdžiui (dėl suprantamų etinių priežasčių), minėtame tyrime nedalyvavo asmenys, kurie prieš jį pradėdant prisipažino mastę apie galimybę nusiziudyti, jeigu jiems bus aptiktas genas APOE e4. Tačiau tai reiškia, kad nepalankiems rezultatams jautriausi žmonės tyrime nedalyvavo, todėl galutinius jo rezultatus keblu taikyti šimtams tūkstančių kitų pacientų. Pensilvanijoje įsikūrusio Lehigo universiteto etikos specialistė Dena S. Davis 2013 m. iškėlė prieštaringą klausimą – ar savižudybę galima laikyti veiksminga prevencine priemone su didele Alzheimerio ligos arba kitų formų silpnaprotystės išsivystymo rizika susijusios genetinės mutacijos nešiotojams.<sup>3</sup> Dėl eutanazijos nesutarianti medikų bendruomenė dar niekada nesvarstė tokio nerimą keliančio ir nemalonaus šios temos aspekto.

Požiūrį į sudėtingas problemas, kylančias atliekant ankstyvos Alzheimerio ligos formos tyrimus, iš dalies suformavo Huntingtono (Hantingtono) ligos tyrimų patirtis. Huntingtono ligai būdingas progresuojantis fizinis ir psichinių funkcijų blogėjimas, paprastai prasidedantis pirmoje žmogaus gyvenimo pusėje, t. y. 35–45 metų asmenims. Ši liga savo aukas beveik visada užklumpa taip anksti.

1983 m. mokslininkai paskelbė, kad jiems pavyko nustatyti Huntingtono ligą sukeliančios mutacijos vietą – ji slypi trumpajame ketvirtosios žmogaus chromosomos petyje. Po dar dešimt metų trukusių intensyvių tyrimų,

1993-aisiais, nustatytas konkretus šią ligą sukeliantis genas. Nacionalinio neurologinių sutrikimų ir insulto instituto (vieno iš JAV nacionalinių sveikatos institutų) direktorius šį atradimą pavadino „brangakmeniu pastarojo laikotarpio neurologinių atradimų karūnoje“.<sup>4</sup>

Pirmieji Huntingtono ligą sukeliančių genų mutacijų tyrimai buvo pradėti dar nenustačius šio geno vietos. Masačusetse įsikūrusios Bendrosios ligoninės tyrėjas Johnas Hopkinsas drauge su kolegomis iš kitų šalių (netgi iš Venesuelos) nustatydavo ir vėliau stebėdavo šio geno žymenis įvairiose šeimose – taip 1986 m. buvo sukurtas testas, kurio tikslumas siekė net 95 proc. Atradus naujus genetinius žymenis ir į šį darbą įsitraukus didesniai genetinių tyrimų centrų skaičiui, tyrimas tapo dar tikslesnis.

Vėlesniais metais, šiai veiklai vis labiau įsibėgėjant, buvo parengtas tarptautinis tyrimų ir susijusių genetinių konsultacijų modelis. Galiausiai Pasaulinė neurologijos federacija ir Tarptautinė Huntingtono ligos asociacija parengė specialias gaires. Gairėse pateikiamas daugialypis požiūris į pacientų konsultavimą, kuris turėtų prasidėti gerokai anksčiau nei tyrimas. Pacientui turėtų patarti įvairūs specialistai – nuo medicininės genetikos atstovų ir genetikų konsultantų iki neurologų, psichologų ir socialinių darbuotojų. Pradžioje su tiriamuoju rekomenduojama pasikalbėti telefonu. Vėliau jis apsilanko pas tris gydytojus – jį apžiūri genetikas, neurologas ir psichologas. Jeigu žmogus nusprendžia atlikti tyrimą, jo rezultatai paskelbiami ketvirtajame susitikime, o per ateinančius dvejus metus pacientas pas specialistus turi apsilankyti dar keletą kartų.<sup>5</sup>

XX a. dešimtajame dešimtmetyje Kanadoje atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad hipotezė, jog žmonės, kuriems atlikti genetiniai tyrimai patvirtino Huntingtono ligos riziką, tačiau kuriems dar nepasireiškė simptomai, labiau linkę žudyti, yra neteisinga. Tuo metu su Huntingtono liga susijusios genų mutacijos tyrimai buvo atlikti daugiau kaip 4 500 žmonių iš 21 šalies. Iš jų nusižudė penki, o 21 bandė tai padaryti. Be to, iš penkių nusižudžiusiųjų dviem jau buvo išryškėję klinikiniai ligos požymiai. Palyginimui galima pasakyti, kad tarp tų, kuriems jau pasireiškė Huntingtono ligos simptomai, savižudybių skaičius beveik dešimt kartų viršija JAV vidurkį. Iš dalies taip gali būti dėl to, kad depresiją sukelia pati liga.<sup>6</sup> Panašiai kaip Lydia, taip ir neatlikusi ankstyvosios paveldimos Alzheimerio ligos formos tyrimo, tik labai nedidelė

dalį (apie 15 proc.) asmenų, kuriems buvo rekomenduota atlikti genetinius Huntingtono ligos tyrimus, ryžtasi tą padaryti,<sup>7</sup> o dėl vėžį sukeliančių mutacijų tiriasi iki 95 proc. rizikos grupei priklausančių asmenų. Panašu, kad tokį mažą Huntingtono ligos tyrimų skaičių visų pirma lemia šios neišgydomos ligos sukeliamas baimė, tuo tarpu atlikus vėžinių sindromų genetinius tyrimus galima ko nors imtis, pavyzdžiui, atlikti konkrečius ankstyvosios stadijos vėžio arba priešvėžinės būklės tyrimus (tokie tyrimai daromi krūties ar kolorektalinio vėžio rizikos atvejais). Nors kiekvienos genetinės ligos tyrimai turi savo ypatumų ir niuansų, galima spėti, kad tai, kas pasakyta apie Huntingtono ligą, tinka ir paveldimos Alzheimerio ligos tyrimams. Tikėtina, kad atradus veiksmingus būdus užkirsti kelią tokių kol kas nepagydomų ligų, kaip Huntingtono ir Alzheimerio, vystymuisi, genetiniai tyrimai bus atliekami kur kas dažniau. Šiandien tokius tyrimus renkasi tik tie žmonės, kurie nori kuo geriau kontroliuoti ir planuoti savo gyvenimą.

Hipokratas iš Koso – vienas žymiausių visų laikų gydytojų. Nors jis gyveno Senovės Graikijoje Periklio laikais, tačiau tebedaro įtaką šių dienų medicinai. Gydytojai prisiekia ištardami šiuolaikinę Hipokrato priesaikos versiją. Nors joje nebesikreipiama į senovės dievus Apoloną ir Higėją, nuo Hipokrato laikų praėjus beveik 3 000 metų priesaikos tekste išdėstyti etiniai reikalavimai neprarado aktualumo. Svarbiausias etinis principas, kurio reikia laikytis taikant bet kokią medicininį, medikamentinį, chirurginį gydymą arba diagnostinę procedūrą (įskaitant ir genetinius tyrimus) – nauda turi viršyti riziką. Prieš aptardami su pacientu bet kokius galimus veiksmus, gydytojai privalo tą atminti ir įvertinti riziką bei naudą pagal hipotetinę Hipokrato skalę. Šiuo metu egzistuoja daug nuomonių, bet mažai patikimų duomenų, kaip vertinti nepagydomų ligų genetinių tyrimų riziką ir naudą. Akivaizdu, kad geriausias šios problemos sprendimo būdas – sukurti veiksmingus tokių ligų gydymo ir prevencijos metodus. Iki tol genetiniais neišgydomų ligų tyrimais domėsis tik tie žmonės, kuriems svarbu žinoti jų rezultatą, kurie nori atitinkamai suplanuoti savo gyvenimą arba nenori perduoti mutacijų palikuonims. Vargu ar artimiausiu metu pavyks vieningai sutarti dėl to, ar genetinius neišgydomų ligų tyrimus reikia atlikti tiems žmonėms, kuriems nepasireiškia šių ligų požymiai ir kurių artimieji nėra jomis sirgę.



## TREČIAS SKYRIUS

# AUKŠTUMŲ LIGA

**P**araganglioma – šį žodį pravartu žinoti su šeima prie pietų stalo žaidžiant *Scrabble*. Jame net trylika raidžių, o už kai kurias, ko gero, galima gauti ne po vieną tašką. Tačiau šis žodis praranda bet koki žaislingumą, jeigu jį sužinote jūsų šeimos nariui susirgus šios retos formos vėžiu.

Paragangliomos susidaro iš nervų sistemos ląstelių, prisitvirtinusių prie didžiųjų kraujagyslių, kurios išsidėsčiusios ties vidurine kūno linija, pradedant nuo tos vietos, kur galva jungiasi su kaklu, ir baigiant sėdmenimis. Šios ląstelės panašios į bokšte budinčius sargybinius, kuriems pavesta stebėti deguonį. Nepajutusios deguonies, šios ląstelės į kraują išskiria chemines medžiagas, spartinančias širdies plakimą, kvėpavimą ir kraujotaką bei didinančias kraujo spaudimą, taigi ir gerinančias audinių aprūpinimą deguonimi. Tai strategijos „kovok arba bėk“ elementas.<sup>1</sup> Jeigu vienoje vietoje susiburia daug tokių ląstelių, kurios ir sudaro paragangliomą, jų bendras cheminis signalas sustiprėja, o dėl to paspartėja širdies plakimas, prakaitavimas, prasideda panikos, o blogiausiu atveju – net širdies priepuoliai. Baisiausia, kad paragangliominės ląstelių grupės gali supiktybėti, atitrūkti nuo kraujagyslių ir nevaldomai plisti organizme, sudarydamos mirtį nešančias metastazes.

Paragangliomos – labai reta žmonių auglių rūšis, tačiau jos dažnai išsivysto karvėms, kiaulėms ir net afrikiniams drambliams. Deguonies reikia visiems gyvūnams, o kadangi tiek *homo sapiens*, tiek minėtų gyvūnų svarbiausi fiziologiniai mechanizmai tokie patys ir juos reguliuoja panašūs genai, dažnai skirtingos rūšys serga panašiomis genetinėmis ligomis.

Rosalind'a Temasek užaugo Uoliniuose kalnuose. Jos tėvų šeimoje augo aštuoni vaikai. Vaikystėje sveikatos jai buvo galima pavydėti. Ši išsilavinusi ir geros fizinės formos moteris baigusi koledžą persikėlė į rytinę šalies dalį – Niujorką, tikėdamasi išnaudoti savo potencialą vienoje *Fortune 500* sąrašui priklausančioje įmonėje, įsikūrusioje tarp Manhatano dangoraižių. Čia gyven-dama ji susipažino su būsimu vyru, sukūrė šeimą ir puikiai tvarkėsi su galybe įvairiausių pareigų, kurių neišvengia dirbančių miestiečių šeima.

Apsilankymas pas gydytoją – ko gero, visai ne tai, kuo vieną puikią ru-dens dieną norėjo užsiimti dirbanti niujorkietė motina. Visgi į mano kabinetą Rosalind'a atvyko iš kito miesto galo ketindama papasakoti apie savo nerimo priežastį. Tuo metu jai buvo kiek daugiau negu trisdešimt. Ši aukšta, savi-mi pasitikinti, geros kokybės dalykinio stiliaus drabužiais apsirengusi moteris buvo trečią mėnesį nėščia. Tačiau jai kilo problema.

Rosalind'os motina turėjo du pusbrolius, kuriems įžengus į ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį išsivystė paraganglioma. Ši sunkiai ištariama diagnozė nustatoma gana retai, todėl du susirgimo atvejai vienoje šeimoje buvo labai neįprastas reiškinys. Iš tiesų, per metus Jungtinės Amerikos Valstijose užre-gistruojama mažiau negu 500 šios vėžio formos atvejų, taigi tikimybė, kad jis atsitiktinai išsivystys dviem panašaus amžiaus giminaičiams, gyvenantiems netoli vienas kito, maždaug tokia pati, kaip ir tikimybė sutikti dvi įžymybes, tuo pačiu metu atsitiktinai vaikštinėjančias tame pačiame rajone.

Dėl tokio neįprasto sutapimo šeimos gydytojas patarė Rosalind'ai pasitar-ti su medicininės genetikos specialistu. Maždaug nuo ketvirtadalio iki pusės paragangliomos atvejų diagnozuojama genetinių sutrikimų turintiems asme-nims, tačiau visoje šalyje yra mažiau nei 2 000 gydytojų, kurie specializuojasi medicininės genetikos srityje (o atsižvelgiant į tai, kad šios specialybės rezid-entūra tik pusiau užpildyta, padėtis ateityje gali tik blogėti), be to, specialis-tai pasiskirstę netolygiai ir daugiausia dirba didmiesčiuose. Taigi Rosalind'ai tiesiog pavyko, kad nors pirmieji jos šeimos nariai, kuriems buvo diagnozuota

paraganglioma, gyveno toli nuo didžiųjų miestų, jų gydytojai žinojo, koks vaidmuo tenka paveldimumui, todėl pasiūlė giminaičiams atlikti genetinius tyrimus.

Nors minėtas auglys labai retas, paragangliomos arba į ją panašios dar kiek retesnės ligos feochromocitomos atsiradimą lemia bent devynių (greičiausiai daugiau) skirtingų genų mutacijos. Šie genai aktyvūs ir pirmaisiais nėštumo mėnesiais, kai *embriono nerviniame vamzdelyje* susidaro kamieninės ląstelės, iš kurių vėliau išsivysto vaisiaus smegenys ir nervų sistema. Vaisiui augant, kai kurios kamieninės ląstelės migruoja iš nervinio vamzdelio ir padeda smegenims reguliuoti kraujo spaudimą. Ląstelės, iš kurių vėliau išsivysto paraganglioma, ropščiasi ir apjuosia arterijas bei venas, o joms giminingos chromafininės ląstelės migruoja į viršutinę inkstų dalį, kur iš jų formuojasi antinksčiai (sąvokos *antinksčiai* ir *adrenalinas* susijusios su lotynišku terminu *ad renal* – „ant inkstų“). Kilus pavojui, antinksčiai gali bereginti išsiskirti į kraują *katecholaminais* vadinamas medžiagas, kurios skatina reakciją „kovok arba bėk“. Feochromocitoma kartais vadinama *antinksčių paraganglioma*. Net žiūrint pro labai didinantį mikroskopą, feochromocitomos ir paragangliomos ląstelių atskirti beveik neįmanoma, tačiau skirtumą lengvai pastebėsite, jeigu matote aplinkinius audinius.

Neaišku, kodėl tokio didelio genų skaičiaus mutacijos sukelia tokią retą vėžio formą – galbūt taip yra dėl to, kad nervų sistemos ląstelėse ekspresuojamų genų (kuriuose vyksta RNR ir baltymų sintezė) daugiau negu kitų organų ląstelėse. Juk kuo daugiau mechanizme judančių dalių, tuo dažniau jis genda.

Kai kurie su paraganglioma susiję genai elgiasi neįprastai – ligą jie sukelia tik tuo atveju, jeigu buvo paveldėti iš tėvo. Tą lemia netipiška šių genų savybė – *genominiu imprintingu* vadinamas mechanizmas, kai genai ekspresuojami tik iš tėvo geno kopijos.

Kalbant apie didžiąją daugumą genų, vienu metu „įsijungia“ ir pradeda gaminti RNR bei baltymus ir iš tėvo, ir iš motinos gautos chromosomos. Visgi yra šiek tiek mažiau nei 2 000 genų, kuriems būdinga tai, kad ekspresuojama tik iš tėvo arba tik iš motinos paveldėta geno kopija (RNR bei baltymų sintezė ir vyksta joje). Tokie genai vadinami *paveiktais imprintingu* (*imprintinguotais*). Be to, vienais atvejais „veikia“ tik iš tėvo, kitais – tik iš motinos paveldėti imprintinguoti genai.

Genominis imprintingas pirmą kartą buvo aprašytas XX a. devintojo dešimtmečio pradžioje, kai buvo bandoma persodinti vyriškosios arba moteriškosios ląstelės branduolį (kuriame yra visa DNR) į vienos ląstelės embrioną, taip suformuojant visą chromosomų rinkinį. Paaiškėjo, jog tam, kad vaisius galėtų normaliai vystytis, o vėliau gimtų sveikas kūdikis, reikia abiejų tėvų genetinės medžiagos. Nors kai kurie žmonės galbūt mano esantys tobuli, negalime atkurti savęs pačių – tam, kad gimtų kūdikis, mums reikia partnerio. Vykstant imprintingui, vieną iš geno kopijų chemiškai „pažymi“ *metilo grupė* – taip organizmas atskiria, kuri geno kopija gauta iš tėvo, o kuri iš motinos, be to, taip kiekvieno geno įtaka griežtai apribojama ir tinkamai kontroliuojama.

Genominis imprintingas – dar vienas tėvų konkurencijos aspektas. Manoma, kad šio mechanizmo reikia tiems genams, kuriems tenka svarbus vaidmuo skatinant ląstelių dalijimąsi nėštumo metu ir galbūt susijusiems su tinkamo deguonies kiekio palaikymu gimdoje, kurioje tikriausiai vyksta evoliucijos požiūriu svarbiausia skirtingų lyčių tėvų kova. Vystant šią mintį daroma prielaida, kad tėvo ir motinos genetinis indėlis į palikuonis skiriasi, todėl jie „suinteresuoti“ suaktyvinti skirtingus vaiko genus. Taigi iš motinos gautos trijų padidėjusią paragangliomos išsivystymo riziką sukeliančių genų (sunkiai ištariamų šių genų pavadinimai trumpinami kaip SDHD, SDHAF2 ir MAX – kai kuriems berniukų tėvams tai gali pasirodyti juokinga) kopijos dėl imprintingo „išjungiamos“. Kadangi aktyvūs yra tik iš tėvo gauti genai, paragangliomą sukelia tik iš šios šeimos medžio šakos paveldėtos mutacijos.

Buvo paimtas dviejų Rosalind'os pusbrolių kraujas, atlikti genetiniai tyrimai ir po kelių mėnesių paaiškėjo, kad jie turi tą pačią su paveldima paraganglioma susijusią mutaciją. Tačiau pasitvirtino remiantis šeimos sveikatos istorija iškelta prielaida, kad ligą sukėlė ne imprintinguoti genai, o kitas, imprintingo nepaveiktas, genas, sukeliantis ją tiek vyrams, tiek moterims – *sukcinato dehidrogenazės B* (SDHB) genas.

Galiausiai genetiniai tyrimai buvo atlikti daugiau nei dešimčiai Rosalind'os šeimos narių. Tarp jų buvo ir Rosalind'os motina, kuri nustebo sužinojusi, kad turi tą pačią mutaciją, nes per daugiau nei penkiasdešimt gyvenimo metų jai nebuvo kilę jokių akivaizdžių sveikatos problemų. Antra vertus, kitam pusbroliui, Martinui, taip pat turėjusiam šią mutaciją, simptomai – dažnesnis širdies plakimas, galvos skausmai ir nerimo priepuoliai – pradėjo reikštis

sulaukus vos dvidešimties. Pasirodė, jog tokią sveikatos būklę lėmė ne viena, ne dvi, o net *trys* anksčiau nenustatytos paragangliomos, susidariusios šalia viršutinės inkstų dalies. Dauguma paragangliomų yra gerybinės, t. y. nemetastazuoja į kitas kūno dalis ir neįsiskverbia į organus. Taip buvo ir šiuo atveju – nepaisant nuogąstavimų ir galimų problemų, visus tris navikus pavyko sėkmingai išoperuoti, ir Martinas visiškai pasveiko.

Ironiška, kad šie gana nemalonūs paroksizminiai priepuoliai galbūt išgelbėjo Martinui gyvybę, nes privertė atkreipti dėmesį į auglius. Jeigu augliai būtų „tylėję“ ir nesukėlę verčiančių suserimti simptomų, jie būtų likę nepastebėti tol, kol nesusikauptų daugiau mutacijų ir nebūtų atsiradusios metastazės. Tai ypač aktualu kalbant apie SDHB, nes jis dažniausiai iš visų devynių paragangliomos genų sukelia navikus, kurie vėliau išplinta visame kūne, o tada kovoti su jais ypač sudėtinga. (Viena genetikė konsultantė papasakojo man apie mnemoninę taisyklę, kurią ji taiko norėdama geriau įsiminti paragangliomą sukeliančių genų pavadinimus – raidė B santrumpoje SDHB reiškia „bus blogai“.)

Vis dar nežinome, kokią įtaką paragangliomos išsivystymui daro genetiniai, o kokią – aplinkos veiksniai, ir kodėl vienam tą pačią mutaciją turinčiam žmogui liga pasireiškia, o kitam – ne. Galimas daiktas, kad su tuo susijusios mitochondrijos. Mitochondrijos – tai ląstelių „jėgainės“, kurios kvėpuoja deguonimi ir naudoja jį organizmo energijai gaminti, pavyzdžiui, kai reikia pabėgti nuo plėšrūno. Jeigu vienoje iš dviejų SDHB geno kopijų slypi mutacija, mitochondrijų „jėgainių“ veikla kartkartėmis sutrinka. Dėl to susidaro deguonies radikalai, kurie atsiskiria nuo mitochondrijų ir gali pažeisti DNR sukeldami mutacijas.

Be to, SDHB padeda suskaidyti *sukcinatu* vadinamą cheminę medžiagą. Paprastai sukcinatas kaupiasi tada, kai ląstelei nepakanka deguonies. Jeigu šios medžiagos susikaupia daug, ląstelėms atrodo, kad jos dūsta. Be to, sukcinatas prisitvirtina prie tam tikrų baltymų ir pakeičia jų formą. Panašiai kaip beisbolo žaidėjas, karštą dieną aikštelėje vilkintis šilta striuke, sukcinatais aplipęs baltymas tiesiog nepajėgs tinkamai atlikti savo darbo. Sukcinato molekulės lipnios ir išpurtusios, tad jomis aplipusiam baltymui susidūrus su kitais baltymais prasideda į domino kauliukų griūtį panašus procesas.

Tarp ląstelių kyla panika, dar vadinama „ląstelių atsaku į stresą“, ir orga-

nizmas gauna signalą, kad reikia daugiau ląstelių, kurios stebėtų deguonies koncentraciją. Streso apimtos ląstelės ima dalytis ir gaminti katecholamino hormonus, kurie cheminiu būdu praneša, kad reikia daugiau deguonies. Nors ta pati mutacija pasireiškia visose kūno ląstelėse, paragangliomos ląstelių mitochondrijose deguonies kiekį nustato tokie baltymai, prie kurių sukcinatas prisitvirtina ypač stipriai, taigi šios ląstelės kenčia labiausiai.

Egzistuoja hipotezė, kad paragangliomos rizika gali padidėti asmenims, kurie gyvena dideliame aukštyje virš jūros lygio – ten, kur deguonies koncentracija mažesnė. Galbūt tai, kad Rosalind'os giminaičiai užaugo kvėpuodami praretėjusiu vakarinių Uolinių kalnų oru ir kad jiems išsivystė atitinkama mutacija, nėra tik sutapimas. Ir tikrai, neseniai atlikti vizualizacijos tyrimai atskleidė, kad paragangliomos bent penkis kartus dažniau pasitaiko dideliame aukštyje virš jūros lygio gyvenantiems žmonės, be to, ko gero, tas pats pasakytina ir apie kalnų plynaukštėse gyvenančias kiaules, karves bei dramblius. Kita vertus, tokios paragangliomos dažnai lieka nepastebėtos, nes neišauga iki tokio dydžio, kad sukeltų akivaizdžių sveikatos problemų.

Manau, nesunku suprasti, kokią įtaką vietovės aukštis virš jūros lygio ir švarus oras gali daryti tam tikrų ligų eigai. Bene žinomiausias ankstesnių laikų pavyzdys – kalnų sanatorijos, įkurtos tuberkulioze sergantiems pacientams gydyti tuo metu, kai dar nebuvo veiksmingų antibiotikų. Tiesa, vokiečių rašytojo Thomo Manno (Tomo Mano) romane *Užburtas kalnas* (jo žmona nuo tuberkuliozės išgijo *Waldsanatorium*, įsikūrusioje Davose, Šveicarijos Alpėse, 1,5 km aukštyje virš jūros lygio), Giacomo Puccini (Džakomo Pučinio) operose *Bohema* ir *Toska* bei daugelyje kitų to meto kūrinių, sukurtų prieš atsirandant medicininei chemijai, tuberkuliozė vadinama *džiova*.

Būdingas džiovos požymis buvo atsikosėjimas krauju. Be to, kosulys skatino ir ligos plitimą. Tuberkuliozės lazdelė (*Mycobacterium tuberculosis*) iš žmogaus žmogui paprastai perduodama nedideliais skysčio lašeliais, kurie kosint iš plaučių patenka į orą. Iki Pirmojo pasaulinio karo, kai dar nebuvo veiksmingų cheminių ir genetinių šios ligos gydymo būdų, gydytojai pacientams rekomenduodavo „pakeisti aplinką“. Tai reiškė, kad sergantieji tuberkulioze turėjo kurį laiką pagyventi kalnuose, kur su liga jiems padėdavo kovoti švarus ir išretėjęs oras bei tai, ką amžininkai ironiškai vadino „gera ligonių priežiūra“. Tuo metu Europos ir Vakarų Amerikos kalnuose veikė šimtai sanatorijų. Kolorado

Springsas, esantis netoli tos vietos, kurioje gyveno Rosalind'os giminaičiai, ir buvo pastatytas amžių sandūroje masiškai kuriantis sanatorijoms. Miesto pramonės ir prekybos rūmai reklamavo jį kaip „didžiausią Amerikos sanatoriją“ – mieste buvo siūloma daug įvairiausių paslaugų, pradedant gyvenimu beveik palapinių miesteliuose ir baigiant prabangiais numeriais turtuoliams, kuriuose jie galėjo mėgautis visomis civilizacijoms gėrybėmis, panašiai kaip kruizinia-me laive. Miestas netgi leido savo literatūrinį žurnalą. Per kelis ateinančius dešimtmečius tuberkuliozės gydymas tapo svarbiausiu Kolorado Springso verslu, nes sanatorijose dirbo tūkstančiai vietinių gyventojų.

Iki šiol nevysiškai aišku, kodėl tuberkuliozę sukeliančios bakterijos kalnuose vystosi ne taip sparčiai. Viena vertus, šioms bakterijoms reikia deguonies, taigi dideliame aukštyje virš jūros lygio jos auga šiek tiek lėčiau, taigi lėčiau naikina ligonio sveikatą, jeigu šis kvėpuoja retesniu kalnų oru. Galbūt šis poveikis susijęs su tuo, kad sumažėjęs deguonies kiekis turi įtakos plaučių pH (pasikeičia terpės rūgštingumas) arba dėl retesnio oro oda gauna daugiau ultravioletinių spindulių. Be to, kai kuriems pacientams galbūt tiesiog pakako išvykti iš užterštų pramonės amžiaus miestų. Tikėtina dar ir tai, kad išgiję pacientai tiesiog buvo tie 30 proc. asmenų, kurie, remiantis šiuolaikinių tyrimų duomenimis, gali įveikti ligą ir negydomi antibiotikais.<sup>2</sup>

Taigi gali būti, kad tuberkuliozės gydymas kalnų sanatorijose iš esmės buvo neveiksmingas, tačiau vienas svarbus šalutinis jo poveikis buvo aukštumų liga. Tuo metu, kai automobiliai ir lėktuvai dar netapo visuotinai prieinamomis transporto priemonėmis, ilgas kelias iki sanatorijų ir pirmosiomis dienomis pasireiškianti aukštumų liga tikriausiai lėmė tai, kad į gydyklas patekdavo tik sveikiausi pacientai. Atradus kur kas veiksmingesnius prieštuberkuliozinius antibiotikus, gydymas kalnuose, kurio svarbiausias elementas buvo gera ligo-nių priežiūra, prarado savo svarbą, taigi nemažai sanatorijų uždarė arba buvo pertvarkytos į poilsio namus.

Atsižvelgiant į tai, jog gyvenimas aukštumose galėjo pabloginti Rosa-lind'os būklę, man teko pasakyti gana neįprastą dalyką, t. y. kad nepaisant išmetamųjų dujų, tabako dūmų ir pramoninės oro taršos, persikėlimas į jūros lygyje įsikūrusį Niujorką tikriausiai buvo naudingas jos sveikatai (su sąlyga, kad ji neiššoks į gatvę, kuria važinėja nutrūktgalviai taksistai). Beje, mutavusio paveldimos paragangliomos geno nešiotojams primygtinai rekomenduojama

nerūkyti. Tabako arba elektroninių cigarečių rūkymas ne tik sumažina deguonies kiekį plaučiuose, bet ir priverčia smegenų receptorių prisitaikyti prie mažesnio deguonies kiekio. Žinoma, taip pat svarbu vengti ir pasyvaus rūkymo (Rosalind'os ir kitų žmonių laimė, kad rūkyti Niujorko restoranuose ir parduotuvėse dabar draudžia įstatymai).

Geriausias puolimas yra gynyba. Kad Rosalind'a galėtų tęsti ankstesnį gyvenimo būdą ir išlikti sėkmingai dirbančia motina, ji turėjo stengtis vengti įtampos, galinčios sukelti paspartėjusį širdies plakimą, prakaitavimą, paniką ir pan., t. y. sukeliančios tuos pačius simptomus, kurie vargino ir jos pusbrolius. Be abejo, taip gyventi nelengva, nes kiekvienam iš mūsų pasitaiko tokių panikos akimirkų, pavyzdžiui, jeigu vienu metu skambina viršininkas ir vaikų auklė, o jūs stengiatės manevruoti automobilių sraute. Visgi, jeigu paroksizminiai panikos priepuoliai atsiranda spontaniškai, be jokių provokuojančių veiksnių, reikia išsitiirti, ar organizme ne per daug medžiagų, kurias išskiria paragangliomos ląstelės.

Kitai pacientei, Terri'ei, priepuoliai prasidėjo įpusėjus ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį. Pradžioje jie buvo gana nestiprūs, tačiau per dvejus su puse metų sparčiai progresavo. Net dirbant pačius paprasčiausius darbus, pavyzdžiui, siurbiant svetainę, moterį dažnai apimdavo jaudulys, visas kūnas įsitempdavo ir sustingdavo. Negana to, Terri'ei, lyg senutei, imdavo drebėti rankos, o širdis daužydavosi taip, kad jos plakimas aidėjo smilkiniuose. Moteris imdavo dusti, jos veidas išblykšdavo ir atrodydavo, kad ji tuoj tuoj apalps. Norėdama nors kiek sau padėti, ji bėgiojo riste, važinėjo dviračiu ir mankštinosi ant bėgtakio.

Mankšta jos sveikatai tapo naudinga netiesiogiai ir neįprastu būdu. Nuo bėgiojimo grindiniu Terri'ei pradėjo skaudėti dešinįjį klubo sąnarį – tai dažna Manhatano bėgikų problema. Taigi ji turėjo kreiptis į sporto medicinos specialistus ir atlikti klubo sąnario MRT. Patyręs radiologas iš mūsų ligoninės MRT nuotraukos kampe, t. y. virš pacientės dešiniojo inksto, atsitiktinai pastebėjo šviesiai pilką dėmę. Ši dėmė pasirodė esanti artima paragangliomos giminaitė – feochromocitoma. Iki tol Terri'ė buvo įsitikinusi, kad jos priepuolius lėmė išimtinai psichosomatinės priežastys, nuo kurių dažnai kenčia šiais neramiais laikais gyvenančios miestiečių šeimos. Daugelis žmonių net neįtaria, kad simptomus gali sukelti navikai, ir nejaukiai jaučiasi girdėdami, jog visos

problemos slypi jų galvoje.

Nors feochromocitomos diagnozė nėra džiugi naujiena, Terri'ė pajuto palengvėjimą sužinojusi, kad panikos priepuolius sukėlė konkreči fiziologinė priežastis, kurią, be kita ko, galima išgydyti. Ji pasakojo, kad atsibudusi po operacijos pirmą kartą per daugelį metų galėjo lengviau atsikvėpti. Nuo tada Terri'ė jaučiasi gerai – nauji paragangliomos ar feochromocitomos navikai jai nesusidarė.

Pacientams, kuriems buvo aptikti paragangliomos arba feochromocitomos sindromai, rekomenduojama reguliariai tirtis – tada jie nepražiopsos naujo ankstyvos stadijos naviko, dar nekeliančio jokių simptomų. Tokius pacientus gydytojai apžiūri kasmet, be to, siekiant pastebėti bet kokius įtartinus gumbelius ir iškilimus atliekamas MRT – panašiai tiriamo kai kurias paveldima krūties vėžio forma sergančias pacientes. Profilaktinis MRT tyrimas dėl paragangliomos apima visą kūną, išskyrus galvą, rankas ir kojas.

Apie turimą geno SDHB mutaciją Rosalind'a sužinojo būdama dvidešimt savaičių nėščia. Ši išsilavinusi ir sudėtingą darbą įmonių finansų srityje dirbanti moteris suprato, kad pasitelkiant naujausias reprodukcinės genetikos technologijas galima įvertinti paveldimos paragangliomos riziką būsimam vaikui. Šiandien minėtą vaisiaus mutaciją galime patikrinti tiesiog paėmę motinos kraujo – nebereikia ilga adata durti į gimdą ar atlikti kitų invazinių procedūrų.

Asmenims, kurie nori susilaukti vaikų, galima pasiūlyti daug įvairių pagalbinio apvaisinimo technologijų, kurios padeda vis daugiau šeimų, taip pat ir turinčioms kurią nors iš 3 000–4 000 su ligų išsivystymu susijusių genų mutacijų.

Pagalbinio apvaisinimo metodas grindžiamas nuostabia galimybe Petri lėkštelėje sujungti į specialią skystą terpę panardintus spermatozoidus ir kiaušialąstes. Pagalbinio apvaisinimo technologijos buvo sukurtos XX a. septintojo ir aštuntojo dešimtmečių technologinės revoliucijos laikais, kai atsirado galimybė auginti ląsteles ne žmogaus kūne. Taikant minėtus metodus, sperma sumaišoma su kiaušialąstėmis, ir Petri lėkštelė nakčiai dedama į inkubatorių, kuriame palaikoma tokia pat temperatūra ir deguonies koncentracija, kaip gimdoje. Kitą dieną patikrinama, ar įvyko apvaisinimas. Jeigu ląstelės branduolys pasidalijo, ląstelė tampa zigota, iš kurios vystysis vaisius. Ji dalijasi ir

toliau. Praėjus penkioms ar šešioms dienoms po dirbtinio apvaisinimo, susidaro kelių šimtų ląstelių gumulėlis. Vienoje jo pusėje yra ląstelės, iš kurių vėliau išsivystys embrionas, o kitoje – būsimos placentos, per kurią vaisius maitinsis iki gimimo, ląstelės. Pirmasis dirbtinio apvaisinimo būdu pradėtas gyvas kūdikis gimė daugiau negu prieš trisdešimt metų – 1978-aisiais. Nuo to laiko apvaisinimo *in vitro* (mėgintuvėlyje) metodu pasaulį sėkmingai išvydo daugiau negu 4 mln. kūdikių. Pradžioje net buvo manoma, kad iki 2000 m. vaikų „iš mėgintuvėlio“ gims daugiau negu pradėtų tradiciniu, natūraliu būdu ir kad dirbtinis apvaisinimas pakeis lytinius santykius, tačiau tokios prognozės pasirodė esančios pernelyg optimistinės... arba pesimistinės, priklausomai nuo požiūrio. Visgi bent vienas žymus genetikas, Lee Silveris iš Prinstono universiteto, yra viešai pasakęs, kad „ateityje žmonės nesinaudos seksu reprodukcijai, nes [atsižvelgiant į prenatalinių genetinių tyrimų galimybes] tai taps pernelyg pavojinga“.<sup>3</sup> Šiandien JAV ir Europoje pagalbinės reprodukcinės technologijos padeda gimti maždaug 2 proc. kūdikių. Pradžioje buvo nerimaujama, ar dėl pagalbinio apvaisinimo nepadaugės nėštumo komplikacijų ir ar toks apvaisinimo būdas neturės ilgalaikių pasekmių vaikams. Iš tiesų, keli ankstyvieji tyrimai atskleidė galimą ryšį tarp dirbtinio apvaisinimo ir vaikų sveikatos problemų. Visgi daugelyje šių tyrimų dalyvavo palyginti nedaug vaikų. Ne taip seniai, maždaug prieš 10 metų, pasirodė keli straipsniai, kuriuose buvo iškelta prielaida, kad minėtos technologijos iš esmės gali paskatinti su vaisiaus genominiu imprintingu (kuris aprašytas kiek anksčiau šiame skyriuje) susijusias problemas. Dėl dirbtinio apvaisinimo gali pasireikšti iš abiejų tėvų gautų su augimu susijusių genų ekspresija, o tai savo ruožtu vaikystėje gali sukelti vėžį ir įvairių formų hipertrofiją.

Daugelio medicininių straipsnių, kurių autoriai pristato tokių tyrimų rezultatus, pabaigoje galima aptikti frazė: „Norint patvirtinti šiuos rezultatus didesnei atrankai, reikia papildomų tyrimų.“ Deja, populiarioji žiniasklaida, pavyzdžiui, televizija, šiais išankstiniais tyrimais remiasi kaip įrodytu faktu, neatsižvelgdama į tai, kad jų duomenys tik preliminarūs. Iš nedidelės apimties tyrimų gautų mokslinių ir medicininių duomenų statistinė analizė neišvengiamai lemia preliminarus rezultatus, kurie vėliau, tiriant didesnes ir įvairesnes žmonių grupes, gali būti tiek patvirtinti, tiek nepatvirtinti (tai – vadinamieji klaidingi teigiami rezultatai). Visgi tokių nedidelio masto pradinių tyrimų

reikia – jie atlieka kanarėlės anglies kasykloje vaidmenį, t. y. padeda greitai aptikti esamas problemas (teisingi teigiami rezultatai).

Atliekant pradinius tyrimus, kuriuose dalyvauja nedaug tiriamųjų, išvengti klaidingų teigiamų rezultatų pagal matematikos ir statistikos dėsnius beveik neįmanoma. Medikų bendruomenė gali susitarti dėl kriterijų, kurie padėtų sumažinti klaidingų teigiamų rezultatų skaičių, tačiau tada kyla pavojus nepastebėti teisingų teigiamų rezultatų. Taigi klaidingi teigiami rezultatai vykdant nedidelio masto medicininius tyrimus – neišvengiama blogybė. Tai viena iš priežasčių, kodėl tokios valstybinės institucijos kaip Maisto ir vaistų administracija dažnai turi įsikišti, kad padėtų įvertinti esamus įrodymus (arba jų nebuvimą) ir nuspręstų, ar reikia reguliuoti atitinkamą sritį, pavyzdžiui, uždrausti kokias nors procedūras arba vaistus.

Dabar, kai mėgintuvėliuose pradėti vaikai gimsta jau kelis dešimtmečius, susikaupę patikimesnių statistinių duomenų, kuriuos analizuojant nebuvo aptikta jokių įrodymų, patvirtinančių, kad pagalbinės reprodukcinės technologijos susijusios su didesne dėl sutrikusio genominio imprintingo kylančių ligų rizika. Vis dėlto, norint įvertinti dar vėliau pasireiškiančių poveikį, pavyzdžiui, suaugusiųjų vėžį, diabetą, autoimunines arba kitas ligas, įskaitant ir retas ligas, reikia dar šiek tiek palūkėti.

Jeigu yra didelė genetinės ligos rizika, dirbtinai užsimezgsų embrioną galima ištirti taikant *priešimplantacinius genetinius tyrimais* (PGT) vadinamą metodiką. Tokiems tyrimams atlikti pasitelkiamas „hečingas“ – specialistas, naudodamasis lazeriu, cheminėmis priemonėmis ar net labai plona stikline adata, gali pradurti išorinį embriono apvalkalą. Po to pro gautą kiaurymę atsargiai paimamos dvi arba trys dešimtys embriono ląstelių, iš kurių ateityje turėtų susiformuoti placenta, ir siekiant aptikti tam tikras mutacijas atliekama genetinės medžiagos sekoskaita. Po tokios procedūros embrionai paprastai išgyvena, tačiau yra didesnė tikimybė, kad iš jų išsivystys monozygotiniai dvyniai. Embrionai, kuriems atliekant genetinius tyrimus buvo aptiktos pavojingos genų mutacijos, į gimdą neperkeliami.

Tobulų technologijų nėra, tad taikant šiuolaikinius priešimplantacinių genetinių tyrimų metodus tikimybė nepastebėti recesyvios genetinės ligos (kai mutacija pažeidžia abi geno kopijas) yra maždaug du procentai, o tikimybė nepastebėti dominantinės genetinės ligos (kai ligai pasireikšti pakanka vieno

mutavusio geno) – maždaug dešimt procentų.

Galimas daiktas, kad per ateinančią dešimtmetį pradėsime vykdyti tokius naujos kartos priešimplantacinius genetinius tyrimus, kurie suteiks galimybę „pataisyti“ dirbtinio apvaisinimo būdu pradėto embriono genus, galinčius sukelti genetinę ligą. Neseniai fundamentaliajame moksle įvyko galingas proveržis, ir jau yra patikimų įrodymų, kad taikant CRISPR technologiją (ši santrumpa tariama *krisper* ir yra sąvokos „taisyklingai pertraukti trumpi susitelkę palindrominiai pasikartojimai“, angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, akronimas) galima „ištaisyti“ kai kurių tiriamųjų rūšių, tarp jų ir nežmoginių beždžionių, embrionų genetinius defektus. Šis nebrangus ir stebėtinai veiksmingas genų redagavimo metodas pakankamai paprastas, kad jį būtų galima taikyti tūkstančiuose viso pasaulio laboratorijų. CRISPR technologija leidžia redaguoti DNR sekos pokyčius ir padeda esant tiek recesyvioms, tiek dominantinėms genetinėms ligoms. Jį taip pat galima naudoti iš paciento paimtoms embrioninėms kamieninėms ląstelėms – pasitelkus CRISPR jos „ištaisomos“, o tada laboratorijoje padauginamos ir panaudojamos tam, kad būtų galima sumažinti nervų ir širdies audiniams kenkiančių genetinių ligų poveikį. Be to, galima pakeisti konkrečių pacientų spermatozoidus ir kiaušialąstes taip, kad sumažėtų pavojus perduoti genetines ligas ateinančioms kartoms.<sup>4</sup>

CRISPR yra bakterijų imuninės sistemos DNR sistema, apsauganti jas nuo virusų įsiskverbimo. CRISPR sudarantis genas *Cas9* pirmą kartą aprašytas 1987 m. Pradžioje jo paskirtis buvo nevisiškai aiški, taigi manyta, kad *Cas9* yra nereikšminga bakterijų DNR dalis, neatliekanti jokių funkcijų. Šiandien žinome, jog minėtus genus galima panaudoti tam, kad būtų galima redaguoti – pačia tikrąja to žodžio prasme – žmogaus ir kitų gyvų organizmų rūšių genus. CRISPR gali perpjauti abi DNR gijas, taigi jį galima įvesti į apvaisintą kiaušialąstę kartu su pagal reikiamus genomo pakeitimus pritaikytu RNR vedliu.

Naujoji sistema buvo išbandyta genetinė kepenų liga sergančioms pelėms gydyti. Kinijos mokslininkai panaudojo CRISPR normaliems beždžionių embrionams pakeisti ir sukūrė dirbtines trijų skirtingų genų mutacijas, susijusias su imuninės sistemos veikimu ir diabeto išsivystymu. Panaudojant CRISPR sukurtos mutacijos buvo aptiktos daugumoje, nors ir ne visose naujagimių

beždžionių ląstelėse, nes CRISPR baltymas dažniausiai pradeda veikti tik tada, kai vienaląstis embrionas ima dalytis. Galiausiai atlikus šių beždžionių genomo sekoskaitą neaptikta jokių nepageidaujamų mutacijų kitose genomo atkarpose.

Tuomet genetikai iš Guangdžou (Kinija) paskelbė straipsnį apie tai, kaip pasitelkus CRISPR buvo pirmą kartą pakeistas žmogaus embriono genomas – mokslininkai siekė pašalinti beta globino mutaciją, kuri sukelia beta talasemiją. Deja, atlikdami šį tyrimą genetikai dirbo tik su tais embrionais, kurie jau buvo skirti sunaikinti – jų negalima buvo išauginti perkėlus pakaitinei motinai. Visgi šis tyrimas atskleidė, kad CRISPR technologija žmogaus embrionuose neveikia taip sėkmingai, kaip buvo tikėtasi – iš daugelio embrionų CRISPR nepašalina beta globino mutacijos. Dar blogiau: atlikus viso genomo sekoskaitą aptiktos naujos mutacijos, susidariusios kitose genomo dalyse, tarp jų pakitęs delta hemaglobinas, kurio DNR seka panaši į beta globiną. Apskritai, sunku numatyti, kokie būtų tokių šalutinių mutacijų padariniai, jeigu embrionams būtų buvę leista vystytis toliau.

Atsižvelgiant į tai, kad ši technologija iš esmės gali tapti galinga genomo redagavimo priemone, daugelis mokslininkų, tarp jų ir metodikos kūrėjai, pasisakė už visišką draudimą taikyti ją žmogaus embrionams tol, kol gydytojai, mokslininkai, vyriausybė ir visuomenė geriau supras visą su šiuo metodu susijusią riziką.

Nors akivaizdu, kad reikia dar daug nuveikti, ši technologija jau neblogai išvystyta. Tikiuosi, kad per ateinančius dešimt metų sužinosime apie kūdikius, kuriems pritaikius CRISPR buvo sėkmingai „ištaisytos“ genų mutacijos (tikriausiai pradžioje tai atsitiks ne JAV). Kaip jau pirmiau minėta kalbant apie pagalbinio apvaisinimo technologijas ir priešimplantacinius genetinius tyrimus, genomo redagavimo pasitelkus CRISPR pasekmes ir saugumą tikriausiai galėsime įvertinti tik po kelių dešimtmečių.

Motinoms, kurioms taikomas dirbtinis apvaisinimas ir kurių embrionams atliekami priešimplantaciniai tyrimai, gali kilti įvairių problemų. Tai invazinė procedūra – stebint ultragarsu kiaušialąstės išimamos ir apvaisinamos *in vitro*. Nors palyginti su kai kuriomis kitomis medicininėmis procedūromis, ši atrodo gana nepavojinga, moterį, kuri laiko save sveika, ji gali sutrikdyti psichologiškai. Kitas svarbesnis klausimas – ką tėvai galvoja apie tai, kad nėš-

tumui sėkmingai vystantis gali gimti daugiau negu vienas kūdikis?

Dažniausiai į gimdą perkeliamos kelios apvaisintos kiaušialąstės, iš kurių kiekvienos gali išsivystyti vaisius, o atlikus priešimplantacinius genetinius tyrimus daugiavaissio nėštumo tikimybė dar padidėja. Dvi moterys pagimdė net po aštuonis kūdikius.

Egzistuoja dar viena problema, kurios JAV tikriausiai nepavyks išspręsti – didelė procedūros kaina. Keli bandymai atlikti dirbtinį apvaisinimą gali kainuoti dešimtis tūkstančių dolerių, nors dalį šių išlaidų galbūt gali padengti draudimas. Jeigu JAV atliekami ir priešimplantaciniai genetiniai tyrimai, minėta suma įprastai dar padidėja nuo 3 000 iki 5 000 JAV dolerių, nors Azijos medicinos centruose siūlomų tokių tyrimų kaina mažesnė.

Minėtos procedūros gali sukelti ir komplikacijų. Maždaug du iš šimto bandymų susilaukti kūdikio pasitelkus pagalbinio apvaisinimo technologijas baigiasi hospitalizacija dėl *kiaušidžių hiperstimuliacijos*, o lengva pastarosios forma pasireiškia maždaug kas ketvirtą kartą. Dėl hormonų, kurie suleidžiami siekiant skatinti ovuliaciją, kiaušidės padidėja, pacientei prasideda pilvo skausmai, pūtimas, spazmai ir pykinimas, kyla bendra uždegiminė reakcija, kraujyje padidėja leukocitų skaičius. Sunki kiaušidžių hiperstimuliacija susidaro maždaug vienu atveju iš tūkstančio dirbtinio apvaisinimo bandymų (kol pavyksta pastoti, moteriai gali tekti atlikti penkis, šešis ar net daugiau tokių bandymų). Dėl padidėjusio hormonų lygio kepenyse išskiriami fibrogeniniai baltymai, kurie įvairiose organizmo vietose gali suformuoti mažus ir didelius krešulius. Kartais, nors ir labai retai, pasekmės gali būti lemtingos: kiaušidžių hiperstimuliacija gali sukelti inkstų ir plaučių nepakankamumą, o kraštutiniais atvejais – netgi motinos ir vaisiaus mirtį. Kai kurie mokslininkai ir gydytojai mano, kad didelės lytinių hormonų dozės motinai gali padidinti krūties, gimdos ir kiaušidžių vėžio riziką, tačiau tai nėra taip paprasta, nes vieni hormonų deriniai šią riziką gali didinti, o kiti, priešingai, mažinti. Be to, moteriški lytiniai hormonai gali apsaugoti nuo kitų piktybinių auglių, pavyzdžiui, storosios žarnos vėžio. Taigi per kelis tyrimų dešimtmečius dar nepavyko nustatyti aiškaus ryšio tarp pagalbinių reprodukcinių technologijų ir moterų rizikos susirgti vėžiu.

Apskritai, minėtos problemos, nepatogumai ir išlaidos gali sutrikdyti tėvus,

nešiojančius genų mutacijas ir suinteresuotus pasinaudoti dirbtiniu apvaisinimu bei atlikti priešimplantacinius genetinius tyrimus. Kol kas apklausiant poras, kurių palikuonims galima didelė genetinių ligų rizika, 25–75 proc. atsakė, jog rinktųsi paprastesnį būdą – rizikuotų pastoti natūraliai, o paaiškėjus, kad vaikas paveldėjo pavojingą mutaciją, rinktųsi abortą. Atliekant skirtingus tyrimus, susidomėjimas pagalbinėmis reprodukcinėmis technologijomis ir priešimplantaciniais tyrimais labai skyrėsi (vidutiniškai šie metodai domino apie pusę porų) – tai reiškia, kad sprendimas pasinaudoti jais labai asmeniškai ir subjektyvus.

Visgi minėti metodai labai patrauklūs, nes suteikia tėvams galimybę padaryti tai, ko daugelis iš mūsų norėtų labiausiai pasaulyje – iš esmės pagerinti savo vaikų, anūkų ir proanūkių gyvenimo kokybę.

Panagrinėkime Dakshine'ės ir Ramos Venatharamų atvejį.<sup>5</sup> Vyrui buvo 24 metai, o žmonai – 23 metai, ir jie buvo jau dvejus metu susituokę, kai susilaukė pirmagimės dukros Vanani. Deja, mergaitė sirgo recesyvia genetinė liga – *didžiąja beta talasemija*, kuri atsiranda dėl beta globino, vienos iš dviejų pagrindinių hemoglobino sudedamųjų dalių, geno mutacijos. Hemoglobinas – vienas iš intensyviausiai žmogaus organizme sintetinamų baltymų, kuris tiesiogiai jungiasi su deguonimi. Raudonieji kraujo kūneliai, išnešiojantys deguonį po visą organizmą, šio baltymo tiesiog „prigrūsti“. Be to, evoliucijos procese jie neteko branduolių ir DNR, kad tik juose tilptų daugiau su deguonimi besijungiančio hemoglobino. Vanani buvo aptikta tokia pati vieno nukleotido mutacija abiejose beta globiną sintetinančio geno kopijose. Atsižvelgiant į tai, kad žinoma daugiau negu 200 beta globino geno mutacijų, panašu, jog jos tėvai buvo kraujo giminaičiai, t. y. turėjo bendrą protėvį.

Didžiąja beta talasemija sergantiems ligoniams, tokiems kaip Vanani, išsivysto sunki anemijos forma – jų organizmo audiniai negauna pakankamai deguonies. Siekiant padidinti veiksmingai deguonį pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių skaičių, pacientams reikia reguliariai, t. y. maždaug kartą per mėnesį, perpilti kraują. Įprastai veikiantis hemoglobinas deguoniui iš plaučių paimti, o vėliau jį išskirti įvairiose organizmo vietose naudoja geležį, nuolat perpilant kraują pastaroji kaupiasi kepenyse, kaulų čiulpuose, blužnyje, kituose organuose ir pažeidžia jų funkcijas. Nors geležiai pašalinti iš organizmo pacientams galima skirti šį elementą surišančius *chelatorius*, didžiąja

beta talasemija sergantys vaikai paprastai būna mažesnio ūgio, jiems kyla daug sveikatos problemų. Apskritai kalbant, jų gyvenimo kokybė smarkiai kenčia, o vidutinė gyvenimo trukmė siekia vos 28 metus. Beta globino geno mutacija pasitaiko maždaug trims procentams indų, todėl jiems dažnai gimsta beta talasemija sergantys vaikai.

Dakshine'ė ir Rama norėjo turėti didelę šeimą. Per kitus du nėštumus vaisiui taip pat buvo nustatyta didžioji beta talasemija, ir dėl skaudžios emociinės patirties slaugant šia liga sergančią dukrą tėvai nusprendė šiuos nėštumus nutraukti. Taigi prieš susilaukdami kito vaiko, jie nusprendė pasinaudoti dirbtiniu apvaisinimu ir atlikti genetinius tyrimus. Dakshine'ei šios procedūros buvo atliktos du kartus. Pirmą kartą buvo sėkmingai paimtos keturios kiaušialąstės, tačiau dvi buvo nesubrendusios, taigi jų nebuvo galima panaudoti. Iš dviejų likusių sėkmingai apvaisintų kiaušialąsčių vienoje buvo aptikta didžioji beta talasemija (t. y. du mutavę genai, po vieną iš tėvo ir motinos), taigi ji taip pat nebuvo įsodinta. Antra įsodinta kiaušialąstė neištvirtino. Pirmajam dirbtinio apvaisinimo bandymui nepavykus po penkių mėnesių pora pabandė dar kartą. Šį kartą mėgintuvėlyje buvo pradėti keturi embrionai. Atlikus priešimplantacinius genetinius tyrimus nustatyta, kad kiekviename embrione yra vienas normalus (dominantinis) ir vienas mutavęs (recesyvus) beta globino genas, todėl gimę vaikai beta talasemija nesirgs. Įsodinus tris embrionus gimė vienas kūdikis.

Visuotinai sutariama, kad kalbant apie genetines vaikų ligas, kurios sukelia dideles kančias arba ankstyvą mirtį, priešimplantaciniai genetiniai tyrimai turėtų būti prieinami visiems. Be to, daugiau negu trys ketvirtadaliai su tokia situacija susidūrusių tėvų rinkęsi šiuos metodus.

Kita vertus, ir toliau nesutariama dėl pagalbinio apvaisinimo metodų ir priešimplantacinių genetinių tyrimų taikymo nustatant paveldimas ligas, kurios pasireiškia tik suaugus, tokias kaip paveldima paraganglioma, recesyvioji mutacijos nešiojojo būklė ar netgi lengvesnės beta talasemijos formos, kuriomis sergantys asmenys išgyvena penkiasdešimt ir daugiau metų.

Minėtas paslaugas teikiančius gydytojus vienijančios Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos Etikos komitetas 2013 m. nusprendė, kad „priešimplantaciniai genetiniai tyrimai siekiant išsiaiškinti suaugus pasireiškiančias genetines ligas etiniu požiūriu priimtini kaip reprodukcinės laisvės dalis“.<sup>6</sup>

Tačiau tikslus skaičius tėvų, pasinaudojusių dirbtinio apvaisinimo arba priešimplantacinių genetinių tyrimų metodais minėtoms ligoms nustatyti, nežinomas, nes šios procedūros JAV nereglamentuoja nei valstijų, nei federaliniai teisės aktai.

Nors JAV, Japonijoje ir Europoje priešimplantaciniai genetiniai tyrimai siekiant išsiaiškinti suaugus pasireiškiančias ligas plačiai prieinami, visuomenė, pavienės medicinos įstaigos ir gydytojai nesutaria dėl to, kiek jų privalumai, t. y. galimybė išvengti rimtų ligų, kurios per visą gyvenimą gali taip ir nepasireikšti, viršija priešimplantacinių genetinių tyrimų pavojus.

Tarp argumentų už tokių tyrimų taikymą sunkioms ligoms, kurios pasireiškia jau suaugus, nustatyti, minima tėvų teisė į reprodukcinį pasirinkimą, medicininė nauda užkirtus kelią tolesniam genetinių ligų perdavimui ir galima socialinė nauda mažinant bendrą atitinkamos ligos paplitimą. Be to, tėvams padedama išvengti sąžinės graužaties, kad jie nepadarė visko, ką galėjo, geresniam savo vaikų gyvenimui užtikrinti. Siekdamos sielos ramybės poros taip pat gali norėti padaryti viską, kas įmanoma, kad sumažintų netikrumą ir baimę, galinčius aptemdyti jų sūnų ir dukterų vaikystę, jeigu šie žinos, jog suaugę greičiausiai sunkiai susirgs. Be to, tėvai gali baimintis „išgyvenusiojo kaltės“, kuri gali pasireikšti vaikams, žinantiems, kad jie nesirgs genetinė liga, kuria serga jų broliai ir seserys.<sup>7</sup> Kita vertus, Amerikos pediatrijos akademija dabar rekomenduoja nedaryti suaugus pasireiškiančių nepagydomų ligų genetinių tyrimų, kol vaikai nesulauks pilnametystės.<sup>8</sup>

Kartais tėvai sau ir savo vaikams kelia skirtingus reikalavimus. Pavyzdžiui, kai kurie žmonės, kurių tėvai sirgo Huntingtono liga, dėl asmeninių ar su draudimu susijusių priežasčių nenori žinoti, ar jie paveldėjo šią ligą sukeliančią genų mutaciją, tačiau visgi nori pasinaudoti pagalbinio apvaisinimo technologijomis ir priešimplantaciniais genetiniais tyrimais, planuodami susilaukti savo vaikų (t. y. Huntingtono liga sirgusių žmonių anūkų ir vaikų tų tėvų, kuriems egzistuoja 50 proc. tikimybė paveldėti mutavusį geną), kad užkirstų kelią tolesniam ligos perdavimui.<sup>9</sup> Etikos požiūriu, medicinos darbuotojai gali atsidurti sudėtingoje situacijoje, jeigu paaiškės, kad tėvai, kurie pasirinko dirbtinį apvaisinimą ir priešimplantacinius genetinius tyrimus, nėra mutavusio geno nešiotojai, kitaip sakant, jog iš tiesų jiems nereikia taikyti šių metodų,

tačiau gydytojai neturi teisės to pasakyti, nes pacientai išreiškė norą nežinoti.

Dažnai minėti metodai naudojami siekiant užkirsti kelią tolesniam genetinės ligos perdavimui, jeigu tokia liga neišgydoma, tačiau galima palengvinti ja sergančio paciento būklę. Pavyzdžiui, tūkstančiams Lynčo sindromu sergančių pacientų dažnai atliekamos kolonoskopijos ir operacijos siekiant aptikti ir užkirsti kelią skrandžio arba žarnyno vėžiui, kuris atsiranda maždaug septyniasdešimčiai procentų į aštuntąją dešimtį įžengusių mutavusio geno nešiotojų. Siekiant dar labiau mažinti riziką, profilaktiškai galima vartoti aspiriną. Be to, nors Lynčo sindromo nešiotojams tikimybė susirgti skrandžio arba žarnyno vėžiu didesnė, susidariusio naviko išgydymo prognozė taip pat geresnė negu tų asmenų, kuriems vėžys susiformavimo dėl kitų priežasčių, pavyzdžiui, dėl natūralaus senėjimo arba susikaupusių atsitiktinių mutacijų. Tikėtina, kad per artimiausius dešimtmečius padedantys aptikti vėžį vizualizacijos metodai gerokai patobulės ir atsiras naujų jo profilaktikos bei gydymo priemonių. Be to, įmanoma, kad pirmiau aprašytos technologijos leis plačiai taikyti genomo redagavimą. Štai kodėl yra rimtų nesutarimų dėl to, ar dirbtinį apvaisinimą ir PGT verta pasitelkti siekiant išsiaiškinti tas genetines ligas, kurios (nebūtinai) išsivysto tik suaugus.

Svarbiausias argumentas prieš minėtų metodų taikymą tokioms ligoms aptikti yra tas, kad nešiotojas gali niekada nesusirgti, taigi vertinant dirbtinio apvaisinimo bei priešimplantacinių genetinių tyrimų sąnaudas ir riziką reikia atsižvelgti ir į šią galimybę. Be to, atliekant embrionų tyrimus gali pasitaikyti techninių klaidų. Pateikiama ir labiau hipotetinių argumentų: pasukus šiuo slidžiu keliu, genetinius metodus galima imti taikyti pernelyg lengvabūdiškai, pavyzdžiui, norint pasirinkti tam tikrą būsimo vaiko ūgį, fizines ar intelektines savybes.<sup>10</sup> Nors kol kas galimybė pagalbinio apvaisinimo metodais „suprojektuoti kūdikį“ skamba kaip mokslinė fantastika, tačiau jau šiandien priešimplantaciniais genetiniais tyrimais galima pasinaudoti dėl dar vienos ne taip rimtai skambančios priežasties – norint pasirinkti būsimo kūdikio lytį.

Tūkstančius metų sutuoktinių poros visokiais būdais stengėsi, kad gimtų būtent sūnus arba dukra, iš tų pastangų kilo daugybė prietarų. Pavyzdžiui, buvo siūloma lytiškai santykiauti veidu atsigręžus į Šiaurės arba Pietų ašigalį (buvo manoma, kad magnetinis laukas ypatingai veikia Y chromosomą turinčių spermatozoidų judrumą), mylėtis esant tam tikroms mėnulio fazėms

arba lytinio akto laiką rinktis priklausomai nuo moters kūno temperatūros. Egzistuoja netgi dieta (reklamuojama per televiziją), kuri tariamai padidina tikimybę susilaukti mergaitės vartojant daugiau kalcio ir magnio. Visgi šios priemonės ne itin veiksmingos.

Senovės kultūrose, tarp jų senovės Romoje ir Graikijoje, šeimos, kurios pageidavo auginti tik tam tikros lyties vaikus, dažnai ryždavosi vaikžudystei arba tiesiog palikdavo nepageidaujamą kūdikį likimo valiai. Išvertus vieną romėnišką papirusą aptikti tokie nurodymai: „Aš vis dar Aleksandrijoje... prašau ir maldauju tave rūpintis mūsų mažyliu. Kai tik gausiu atlygį, nedelsdamas tau jį persiųsiu. Jeigu per tą laiką pagimdysi (linkiu sėkmės!) ir jeigu gims berniukas, tegul gyvena, o jeigu mergaitė – išmesk ją lauk.“<sup>11</sup>

Žymieji Henriko VIII bandymai pradėti vyriškosios lyties įpėdinį, visų pirma, lėmė anglikonų bažnyčios įkūrimą, nes dėl to karalius atskyrė savo šalį nuo Romos katalikų bažnyčios, kuri draudė skyrybas. Tapęs naujosios anglikonų bažnyčios aukščiausiuoju vadovu, Henrikas galėjo anuliuoti savo santuoką su Kotryna Aragoniete, kuri nepajėgė pagimdyti vyriškosios lyties sosto paveldėtojo. Bioarcheologė Catrina Banks Whitley ir antropologė Kyra Kramer 2010 m. paskelbtame straipsnyje iškėlė prielaidą, kad Henriku VIII apskritai buvo sunku pradėti kūdikį, kuris išgyventų kūdikystę, nes mirdavo visų šešių jo žmonų pagimdyti vaikai. Mokslininkės tvirtino, jog karalius turėjo genetinį sutrikimą – jo raudonųjų kraujo kūnelių paviršiuje galėjo būti retas Kell antigenas.<sup>12</sup> Jeigu motinos kraujyje šio antigeno nėra, jos organizmas gali atmesti tokį antigeną turintį vaisių, o jeigu tėvo ir motinos Kell antigeno variantai nesuderinami, pirmasis vaikas gali gimti sveikas, tačiau laukiantis kiekvieno kito kūdikio nuo to paties tėvo, motinos imuninė sistema pradės jį atakuoti – tai dažnai lemia persileidimą arba naujagimio mirtį. Vienintelis būdas sužinoti, ar autorės teisios – rasti ir ekshumuoti Henriko VIII palaikus tikintis, kad pavyks aptikti genomo sekoskaitai pakankamą DNR kiekį (pavyzdžiui, kauluose).

Šiandien taikant pagalbinio apvaisinimo technologijas ir priešimplantacinius genetinius tyrimus kūdikio lytis nustatoma tiksliai. Tėvų norą pasirinkti tam tikrą vaiko lytį gali lemti įvairios priežastys, pradedant siekiu išvengti tam tikrų su X chromosoma susijusių genetinių ligų, kurios skirtingai veikia vyrus ir moteris (pavyzdžiui, trapiosios X chromosomos sindromas, dėl kurio

berniukai būna protiškai atsilikę), ir baigiant asmeniniu noru šeimoje turėti lyčių pusiausvyrą arba užtikrinti draugiškus santykius tarp tos pačios lyties vaikų. Kai kuriose kultūrose vyriškosios lyties vaikams teikiama labai didelė pirmenybė.

Svarbiausios šios srities Europos Sąjungos organizacijos – Europos žmogaus reprodukcijos draugijos Etikos darbo grupė 2013 m. rekomendavo naudoti priešimplantacinius genetinius tyrimus vaiko lyčiai pasirinkti, siekiant išvengti su lytimi susijusių genetinių ligų, tačiau liko nesutarimų kalbant apie atvejus, kai visi vaikai šeimoje yra tos pačios lyties.<sup>13</sup> Atitinkama svarbiausia JAV organizacija – Amerikos reprodukcinės medicinos draugija – pradžioje nepritarė galimybei pasitelkiant gentinius tyrimus rinktis būsimo vaiko lytį, tačiau vėliau pakeitė nuomonę ir sutiko, kad tokius tyrimus galima atlikti siekiant šeimoje palaikyti lyčių pusiausvyrą, taip pat atsižvelgiant į tėvų pageidavimus. Visa tai liudija, kad vienos nuomonės šiuo klausimu nėra.<sup>14</sup>

Kita vertus, JAV nėra galiojančių federalinių įstatymų, kurie draustų taikyti priešimplantacinius genetinius tyrimus vaiko lyčiai pasirinkti. Apskaičiuota, kad maždaug keturios iš dešimties JAV veikiančių klinikų, kuriose atliekamas dirbtinis apvaisinimas, siūlo atlikti būsimo kūdikio lyties tyrimus ne dėl medicininių priežasčių. Kai kurios klinikos netgi atvirai reklamuoja šią paslaugą. Beje, taip elgiasi visame pasaulyje veikiančios panašios organizacijos, teikiančios „medicininio turizmo“ paslaugas. Kita vertus, dėl to, kad kai kuriose šalyse rinktis būsimojo vaiko lytį ne dėl medicininių priežasčių draudžiama (pavyzdžiui, Kinijoje, Vokietijoje, Didžiojoje Britanijoje, Kanadoje), „medicinos turistai“ iš šių šalių vyksta į JAV. Vienas gerai žinomas tokias paslaugas teikiantis medicinos centras – Vaisingumo institutas – savo interneto svetainėje skelbia apie filialus Niujorke, Los Andžele, Gvadalacharoje (Meksikoje) ir planuojamą Indijoje (*netrukus bus atidarytas!*), kuriuose atliekami priešimplantaciniai genetiniai tyrimai, ir atvirai praneša: „Jeigu norite būti tikri, kad kitas jūsų vaikas bus tokios lyties, kokios pageidaujate, nerasite patikimesnio metodo negu priešimplantaciniai genetiniai tyrimai (PGT). Taikant tradicinius spermatozoidų rūšiavimo metodus, sėkmės tikimybė yra *tik!* 60–70 proc. Visišką tikslumą užtikrinta tik PGT.“<sup>15</sup>

Izraelyje pasirinkti būsimojo vaiko lytį paprastai neskatinama, tačiau jei-gu šeima jau turi daug tos pačios lyties vaikų, ji gali kreiptis į Sveikatos ap-

saugos ministeriją ir prašyti išimties. Ministerijai suteikus leidimą, dirbtinio apvaisinimo ir priešimplantacinių genetinių tyrimų išlaidos gali būti padengtos vieningos sveikatos apsaugos sistemos lėšomis.

Visgi yra ir kitų būdų, leidžiančių spręsti su genetinėmis ligomis susijusias problemas. Abortas – viena iš dažniausių išeičių, kurią visame pasaulyje renkasi poros, susiduriančios su sunkia situacija, kai būsimam kūdikiui nustatoma genetinė liga. Visgi tokio metodo priimtumas labai priklauso nuo kultūros tradicijų ir konkrečioje šalyje galiojančių teisės aktų. Pavyzdžiui, Kinijoje gydytojas gali reikalauti atlikti abortą (tiek dėl genetinių, tiek dėl kitų priežasčių) netgi prieš tėvų valią. Kita vertus, tokiose valstybėse kaip Vatikanas, Malta ir Iranas abortai draudžiami net tada, kai vaisiui nustatoma sunkią ar mirtiną ligą sukelianti mutacija.

JAV ir Europos Sąjunga šiuo klausimu laikosi vidurio pozicijos, atsižvelgdamos į asmens pasirinkimo laisvę. Šiose šalyse abortui ryžtasi daugelis apie didelę įvairių genetinių ligų riziką sužinojusių porų. Atlikti abortą dėl to, kad moteris laukiasi nepageidaujamos lyties kūdikio, galima 42 JAV valstijose, t. y. visose, išskyrus Arizoną, Ilinojų, Oklahomą, Kanzasą, Šiaurės Karoliną, Pensilvaniją, Šiaurės ir Pietų Dakotą. Rašytoja Emily Bazelon 2014 m. žurnale *Slate* paskelbtame straipsnyje pastebėjo, jog „Pietų Dakotoje netgi reikalaujama, kad gydytojai klaustų abortui pasiryžusių moterų, ar šios žino būsimo vaiko lytį ir ar ne todėl daro abortą. Oklahomoje sutuoktinis, tėvas ar brolis gali paduoti jus į teismą, jeigu nusprendėte pasidaryti abortą dėl šios priežasties“.<sup>16</sup>

Daugeliu atvejų priešimplantaciniai genetiniai tyrimai atliekami norint susilaukti berniuko, ir dažniausiai tai daroma planuojant pirmąjį kūdikį. JAV berniuko nori keturios iš penkių porų, kurios šiuo diagnostikos metodu naudoja lyties atrankai. Toks noras dažniausiai kyla dėl to, kad tam tikrose etninėse subkultūrose pirmenybė teikiama vyriškosios lyties įpėdiniui, taip pat tai susiję su paveldėjimo teise, pagyvenusių ir į pensiją išėjusių giminaičių finansine parama, pavardės ir nuo lyties priklausančių religinių tradicijų perdavimu.

Kinijoje pasirinkti vaiko lytį naudojantis dirbtiniu apvaisinimu ir priešimplantaciniais genetiniais tyrimais vienareikšmiškai neteisėta. Nepaisant to, yra įrodymų, kad šio įstatymo nesilaikoma, nes tikriausiai dėl istoriškai susiklosčiusios berniukams teikiamos pirmenybės ir moteriškos lyties vaisiaus abortų 100 šioje šalyje gimusių mergaičių tenka 117 berniukų.

Reprodukcinės technologijos pasirenkant lytį ypač akivaizdžiai naudojamos Indijoje – šioje šalyje taikomas ir dirbtinis apvaisinimas, ir genetiniai tyrimai, ir kiti metodai. Galingos kultūrinės Indijos tradicijos, ypač svarbios daugumai hinduizmą išpažįstančių asmenų, lemia, kad pirmenybė akivaizdžiai teikiama sūnums. Be to, didelę įtaką daro šioje šalyje plačiai paplitusi kraičio sistema – pagal senovės papročius nuotakos šeima jaunavedžiams turi suteikti kraitį, kurio vertė gali būti lygi šešerių metų pajamoms.<sup>17</sup> Taigi galiausiai išeina, kad „auginti mergaitę – tai lyg laistyti augalus kaimyno kieme“. Egzistuoja ir kitos kultūrinės priežastys, kodėl šeimos pageidauja susilaukti sūnų, o ne dukterų, pavyzdžiui, reikalavimas, kad sūnūs padėtų išlaikyti pasenusius tėvus. Hinduistų, kurie sudaro 80 proc. Indijos gyventojų,<sup>18</sup> religiniai principai taip pat aukština sūnus, o ne dukteris, pavyzdžiui, mirus tėvams sūnus turi uždegti laidojimo laužą ir taip užtikrinti velionio išganymą po mirties.<sup>19</sup>

XX a. aštuntajame dešimtmetyje Indijoje pradėtos taikyti amniocentezė ir sudėtingesnė invazinė procedūra, vadinama *choriono gaurelių biopsija* – abi jos leidžia nustatyti vaisiaus lytį. Šie metodai buvo aktyviai reklamuojami, ir netrukus Indijos gydytojai pradėjo juos naudoti pageidaujamos lyties vaikams „atrinkti“.<sup>20</sup> Buvo manoma, kai tai padės kontroliuoti Indijos gyventojų skaičiaus augimą, nes šeimos gimdys tik tada, kai tikėsis susilaukti berniuko, taip pat sumažės naujagimių mergaičių nužudymų skaičius. 1977 m. tyrimu nustatyta, kad tarp indų porų, kurios atlikusios amniocentezę nustatė būsimojo vaiko lytį, 96 proc. pasirinko abortą, jeigu laukėsi mergaitės, tačiau nė viena nesirinko aborto, jeigu turėjo gimti berniukas. Tos pačios išvados buvo padarytos atlikus didesnio masto tyrimus po to, kai XX a. devintajame dešimtmetyje pradėti ultragarso tyrimai. 1991 m. surengtas Indijos gyventojų surašymas atskleidė netolygų lyčių pasiskirstymą, taigi 1994 m. buvo priimtas įstatymas, draudžiantis naudoti prenatalines technologijas siekiant gimdyti tik tam tikros lyties vaikus – tokia praktika tapo neteisėta. Kai kurie šio įstatymo aspektai buvo apskūsti, ir 2003 m. Indijos Aukščiausiasis Teismas konkrečiai uždraudė taikyti dirbtinį apvaisinimą ir priešimplantacinius genetinius tyrimus siekiant pasirinkti būsimojo vaiko lytį.<sup>21</sup>

Visgi technologijos taip pat keičiasi ir gali būti pritaikomos. Nuo XXI a. pirmojo dešimtmečio vidurio atsirado galimybė nustatyti embriono lytį septintąją nėštumo savaitę, tiesiog paėmus kraujo motinai iš piršto. Šis tyrimas

parodo vyriškosios Y chromosomos buvimą tarp motinos kraujyje pasitaikančios neląstelinės vaisiaus DNR. Nors tokiems tyrimams atlikti reikalingi rinkiniai Indijoje negaminami, jais gali prekiauti Amerikos įmonės – tą jos ir daro bent jau nuo 2006 m. Atrodo, kad tokie tyrimų rinkiniai galimai patenka ir į Šiaurės Indiją, kurioje vienai gimusiai mergaitei jau tenka beveik du naujagimiai berniukai (pasaulyje šis vidutinis rodiklis – 105 berniukai 100 mergaičių; demografijos specialistai mano, kad berniukų paprastai gimsta šiek tiek daugiau, nes vaikinai ir suaugę vyrai dažniau turi rimtesnių sveikatos problemų, be to, vyrai dažniau žudo vieni kitus).

Tačiau berniukams pirmenybė teikiama ne visur. *Gallup* instituto tarptautiniai tyrimai atskleidė, kad Ispanijoje ir Islandijoje tėvai kiek dažniau norėtų susilaukti mergaičių.<sup>22</sup> Sunku pasakyti, ar šią tendenciją abiejose šalyse suformavo tos pačios, ar skirtingos priežastys, tačiau iš dalies tai gali lemti noras turėti didelę šeimą. Jungtinėse Amerikos Valstijose keturios iš dešimties apklaustų porų neteikė pirmenybės nė vienai vaiko lyčiai. Tarp porų, turėjusių pageidavimų dėl vaiko lyties, sūnaus norėjo susilaukti šešios iš dešimties.

Esu sutikęs tėvų, norinčių pasirinkti vaiko lytį būtent dėl ligų, kurios skirtingai pasireiškia vyrams ir moterims. Priešimplantaciniais genetiniais tyrimais ypač suinteresuotos šeimos, kuriose jau auga autizmo spektro sutrikimų turintys vaikai.

Autizmas kur kas dažniau pasitaiko berniukams negu mergaitėms, be to, ši tendencija ypač pastebima kalbant apie sunkiai sergančius vaikus, kurių stereotipinis elgesys išreikštas ryškiausiai. Mergaites mažiau pažeidžia ir paveldima, ir *de novo* išsivysčiusi autizmo forma (t. y. kai šeimoje tokio sutrikimo anksčiau nebuvo). Autizmas susijęs su kompleksiniais genetiniais požymiais – kalbos problemoms, stereotipiniam elgesiui, pavyzdžiui, plojimui rankomis, mokymosi sunkumams ir kitoms ligos apraiškoms gali turėti įtakos šimtai įvairių genų pokyčių. Visgi kiti veiksniai, pavyzdžiui, vyriškas lytinis hormonas testosteronas ir jo dariniai, gali įvairiais būdais keisti autizmo raiškos laipsnį, galbūt dėl tam tikrų su vaiko raida susijusių smegenų zonų pokyčių. Šis sutrikimas gali turėti milžiniškų neigiamų pasekmių tiek pačiam vaikui, tiek visai šeimai.

Jeigu tėvai jau augina vieną ar kelis autizmo spektro sutrikimą turinčius vaikus, didėja tikimybė, kad ir kitam planuojamam vaikui bus nustatyta tokia

pati diagnozė. Taigi, nors autizmas retai būna susijęs su vieno konkretaus geno pokyčiais, tėvai vis dažniau renkasi dirbtinį apvaisinimą ir priešimplantacinius genetinius tyrimus, kad susilauktų mergaitės – bent jau susidaro toks įspūdis.

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, JAV sveikatos apsaugai skiria maždaug 17 proc. BVP, 2013 m. tai sudarė 3 bilijonus dolerių.<sup>23</sup> Šioje srityje dirba apie milijoną gydytojų ir keli milijonai kitų sveikatos priežiūros specialistų. Mokslo ir vyriausybines organizacijose, privačiose įmonėse, nesiekiančiose pelno organizacijose ir šimtuose politinių organizacijų dirba tūkstančiai medicinos politikos ekspertų, kurie drauge su devyniomis galybėmis pseudoekspertų formuoja požiūrį į genetikos vaidmenį prenatalinėje medicinoje. Visgi galiausiai pacientas daugeliu atvejų gali laisvai priimti tokį sprendimą, kokį laiko tinkamu. Paciento pasirinkimo teisė turėtų būti svarbesnė už visų lygių tiksliąją genetinę mediciną – tikiuosi, kad taip bus ir toliau.

Ar savo būsimam vaikui verta taikyti galingas esamas ir būsimas genetines technologijas, Rosalind'a su vyru nesvarstė nė akimirkos. Po genetinės konsultacijos Niujorko valstijoje jie galėjo rinktis dirbtinį apvaisinimą, PGT arba abortą – visa tai jiems buvo prieinama finansiniu, intelekto ir emociniu požiūriu. Visgi sau, savo dvejų metų dukrai ir būsimam kūdikiui jie pasirinko „senamadišką“ sprendimą. Galbūt tai neatitinka dabartinio energingų niujorkiečių porų stereotipo, tačiau Rosalind'a buvo kilusi iš didelės Amerikos Vakarų šeimos, kurioje buvo laikomasi tradicinių vertybių. Ji prisiminė, kad pati, kaip ir jos tėvai, pusbroliai, tetos ir visi kiti šeimos nariai, yra patyrusi ir daug blogesnių laikų. Jos šeima ištverė ekonomines depresijas ir krizes, stichines nelaimes ir asmenines tragedijas, su kuriomis šių genetinių problemų nėra ko lyginti. Nepaisant „blogųjų“ SDHB mutacijų, sukeliančių panikos priepuolius ir vėžį, ši šeima klestėjo. Tos pačios nuomonės laikėsi ir Rosalind'os vyras, kuris irgi buvo kilęs iš gausios tradicinės vertybes saugančios šeimos. Jis stovėjo šalia žmonos ir tiesiog spinduliavo tvirtą įsitikinimą, kad jie viską ištvers. Po keturių sklandaus nėštumo mėnesių jiems gimė gražuolė dukrelė. Rosalind'a jaučiasi puikiai, ir jų šeimoje viskas gerai.

## KETVIRTAS SKYRIUS

# POKERIS „AKLAI“ IR RŪKYTA LAŠIŠA

**M**ichaelą X. Braedenbergerį pas mane nukreipė mūsų bendras draugas Rickas, kurį pažinojome dar nuo studijų Prinstone laikų. Rickas apibūdino Michaelą kaip talentingą jo paties įsteigto kiekybinio rizikos draudimo fondo vadovą. Pasak Ricko, paieškojęs informacijos apie Michaelą internete, rasčiau nemažai nuorodų, įskaitant straipsnius apie jo verslą ir labdaringą veiklą žurnaluose *The Wall Street Journal* ir *Businessweek* bei aukštuomenės paskalas tinklaraščiuose iš Čikagos, kurioje jis gyvena.

Prieš kelerius metus Michaelui buvo diagnozuota genetinė liga – *su MutYH geno mutacija susijusi polipozė*. Rickas papasakojo, kad Michaelui neseniai atlikta genomo sekoskaita ir kad jis norėtų gauti daugiau informacijos, negu sužinojo iš ankstesnio genetiko konsultanto.

Be to, jis pridūrė, kad Michaelas tiesiog maniakiškai siekia išsaugoti konfidencialumą. Informaciją apie savo genomą jis laikė taip gerai apsaugotame tinklalapyje, kad į jį tikriausiai nepajėgtų įsilaužti net Nacionalinio saugumo agentūra. Netrukus Michaelo susirūpinimą privatumu galėjau įvertinti ir pats – mes susitikome Manhatano restorane, kuris buvo skirtas būtent slap-  
tiems ir diskretiškiems pokalbiams. Šios maitinimo įstaigos telefono numeris

nebuvo trauktas į jokių katalogus, į restoraną buvo galima patekti pro niekuo neišsiskiriančias šonines raudonas duris, o pats pastatas atrodė lyg nebaigtas statyti. Restorano interjeras priminė XIX a. kaimo sodybą, o baltomis staltiesėmis uždengti stalai stovėjo atokiai vienas nuo kito.

Mūsų kūnai turi bent septynis skirtingus būdus kasdien apsaugoti savo genus nuo daugybės į juos besikėsinančių pavojingų išorės veiksnių. Nuolatinę grėsmę mums kelia oras, kuriuo kvėpuojame, ultravioletiniai ir kosminiai saulės bei kitų dangaus kūnų spinduliai, taip pat neišvengiamos atsitiktinės DNR klaidos (įskaitant nukleotidų pasikeitimą ar praradimą), kurių organizmui senstant vis daugėja, nes ląstelės nenustoja dalytis visą mūsų gyvenimą.

Pirmosios žinomos žemiškosios gyvybės formos buvo DNR turinčios bakterijos, atsiradusios daugiau negu prieš 3 mlrd. metų. Tuo metu mūsų planetos atmosferoje beveik nebuvo deguonies, taigi minėti organizmai kvėpavo kitomis dujomis, pavyzdžiui, metanu.

Akimirksniu peršokime maždaug milijardą metų į priekį (arba vienu kitu šimtu milijonų metų daugiau ar mažiau) – į tuos laikus, kai atsirado pirmosios melsvabakterės, išvysčiusios neįtikėtiną gebėjimą gauti energijos per fotosintezę, t. y. semtis jos iš saulės. Senovinės melsvabakterės buvo neįtikėtinai vaisingos – jos nesustodamos dauginosi ir užpildė visas šiltas bei saulėtas mūsų planetos vietas.

Tokiu būdu melsvabakterės priartino tai, ką šiandien vadiname *deguonies katastrofa*. Organizmai, kuriuose vyksta fotosintezė, naudodami šviesos energiją iš oro absorbuoja anglies dioksidą ir kaip šalutinį produktą išskiria deguonį (anglies dioksido sudedamąją dalį), kuris kaupiasi planetos atmosferoje. Deguonis – labai nestabili ir toksiška cheminė medžiaga, galinti smarkiai pažeisti DNR, RNR ir daugybę kitų svarbių biomolekulių, tokių kaip lipidai ir baltymai. Iš minėtų molekulių deguonis akimirksniu išplėšia elektronus, t. y. dalį molekulės, arba net sudrasko ją į gabalus.

Evoliucinė melsvabakterių sėkmė ir didėjantis deguonies kiekis atmosferoje lėmė vieną didžiausių masinių gyvybės išnykimų Žemės istorijoje. Beveik visų gyvų organizmų žūtį sąlygojo dvi svarbiausios konkrečios priežastys. Visų pirma, to meto bakterijos nebuvo prisitaikiusios prie tokio siaubingo mutageno ir negalėjo pakankamai greitai „ištaisyti“ deguonies pažeistų molekulių. Antra, atmosferoje su metanu reaguodamas deguonis sukėlė priešingą šiltna-

mio efektui poveikį – vidutinė oro temperatūra Žemėje sumažėjo keliais Celsijaus laipsniais. Rezultatai buvo ne mažiau pražūtingi – prasidėjo ilgiausias per visą 4,5 mlrd. metų Žemės istoriją ledynmetis.

Pusiausvyra nusistovėjo tik po kelių šimtų milijonų metų. Šiandien ore, kuriuo kvėpuojame, yra 21 proc. deguonies, kuris mums gyvybiškai svarbus – jei deguonis baigiasi, gana greitai ir nemaloniai „pasibaigiame“ ir mes. Ne tik laužo malkoms, bet ir mūsų plaučiams bei kūnams reikia deguonies jėgos, kuri išlaisvina molekulėse slypinčią energiją ir aprūpina mus „degalais“, būtinais visiems svarbiausiems gyvybinės veiklos procesams palaikyti. Toksines deguonies savybes imuninė sistema taip pat naudoja mūsų labui. Specialios „šarvuotos“ imuninės ląstelės, vadinamos *makrofagais* ir *granulocitais*, patreliuoja mūsų organizme ir deguonies radikalus naudoja kaip ginklą kovoje su infekcijomis ir net su vėžio ląstelėmis.

Norėdami apsaugoti nuo šio siaubingo deguonimi vadinamo atmosferos „teršalo“, bakterijos, augalai, vabzdžiai, o vėliau ir žmonės išvystė ypatingą DNR atkūrimo mechanizmą – *iškerpamąją DNR bazių pataisą*, skirtą taisyti mūsų organizme nuolat atsirandančias oksidacines pažaidas. Nuo pat gyvybės užuomazgų iki žmogaus atsiradimo genai nuolat vystėsi, kurdami vis naujus genomo apsaugos būdus, kurie galiausiai ėmė priminti karišką šveicarišką nukleotidų peilį.

DNR gali pažeisti ne tik deguonis, bet ir kitos cheminės medžiagos. Pavyzdžiui, prisvilusiame maiste galima rasti makromolekulių, kurių sudėtyje yra oksiduotos anglies, azoto ir sieros. *Oksidacinę stresą* gali sukelti ir mūsų mikrobiomos (žarnyne gyvenančių bakterijų) sąveika su imunine sistema, kuri „palaiko tvarką“ tarp šių naudingų mikroorganizmų ir prireikus pati išskiria deguonies radikalus. Sieros ypač daug apatinėje žarnyno dalyje – tikriausiai jūs irgi tą žinote, nes daugeliui iš mūsų nebūdinga *merkaptaninė anosmija*, arba įgimtas negebėjimas jausti žarnyno dujų kvapą. Kaip ir deguonis, sierra gali formuoti radikalus ir pažeisti žmogaus žarnyną bei kelti rimtų problemų virškinimo trakto ląstelėms. Iš daugiau negu šimto skirtingų mūsų organizmą sudarančių ląstelių rūšių žarnyno ląstelės dalijasi greičiausiai – kas kelias dienas. Jei dauguma žmonių dėl kolorektalinio vėžio pradeda tikrintis sulaukę 50 metų, vadinasi, iki to laiko jų storosios žarnos kamieninės ląstelės spėjo pasidalyti daugiau negu 130 000 kartų. Kuo dažniau ląstelė dalijasi,

tuo didesnė tikimybė, kad kopijuojama ląstelės DNR bus pažeista deguonies arba sieros. Tai, savo ruožtu, didina pavojų susirgti vėžiu. Palyginti neseniai mokslininkai iš skirtingų žemynų nepriklausomai vienas nuo kito įrodė, kad plonos, ištįsusios siera išskiriančios bakterijos *Fusobacteria* taip pat gali didinti kolorektalinio vėžio išsivystymo riziką, nes skatina uždegimą ir verčia žarnyno ląsteles greičiau dalytis.

Jeigu DNR pažeidė aplinkoje esančios cheminės medžiagos, ją atkuriant svarbus vaidmuo tenka tam tikriems papildomiems genams. Kai kuriose šeimose, kuriose iš kartos į kartą buvo perduodamos šių DNR atkuriančių genų mutacijos, anksčiau dažnai išsivystydavo skrandžio gleivinės vėžys. Bet dabar to nebėra – XX a. pirmoje pusėje maistą pradėjus laikyti šaldytuvuose, minėtą genų mutaciją turintiems asmenims skrandžio vėžys ėmė reikštis daug rečiau. Vienas galimas paaiškinimas susijęs su tuo, kad norėdami ilgiau išsaugoti mėsą, žmonės anksčiau ją rūkė arba sūdė. Rūkant mėsą, sunaikinamos visos joje slypinčios ligas sukeliančios bakterijos, tačiau dėl degimo procesų išsiskiria tam tikros cheminės medžiagos. Mėsai patekus į skrandį, tokios medžiagos suskaidomos ir gali pažeisti DNR<sup>1</sup>. Iš šių medžiagų paminėtini oksiduoti ir alkilinti baltymai, riebalai ir kiti junginiai, kurie, keisdami cheminę DNR sudėtį, sukelia mutacijas ir kitus su padidėjusia vėžio rizika susijusius galimus kancerogenus.

Prieš rūkymą, sūdymą ar konservavimą jautiena, paukštiena arba kiauliena paprastai išmirkoma įvairių druskų tirpale. Taip ji tampa švelnesnė, tačiau ir ne tokia sveika, nes į kai kurias receptus įeina nitratų druskos. Toks konservavimo būdas skatina susidaryti kenksmingas medžiagas, tarp jų ir *nitrozaminus*, kurie gali prisijungti prie DNR ir sutrikdyti polimerazę, t. y. ląstelei tampa nebeaišku, kurį nukleotidą – A, C, G ar T – reikėtų prijungti konkrečioje vietoje dvigubinant DNR grandinę. (Beje, nitrozaminų buvo aptikta ir tabako bei elektroninių cigarečių dūmuose.)

Dėl galimos vėžio grėsmės JAV maisto ir vaistų administracija riboja nitritų kiekį mėsoje ir mėsos produktuose.<sup>2</sup> Be abejo, ši problema aktuali ne tik šeimoms, kurioms būdingi su DNR atkūrimo sistema susiję genetiniai sindromai. Visai neseniai Pasaulio sveikatos organizacija (PSO), remdamasi epidemiologiniais duomenimis, o ne įtikinamesniais klinikinių tyrimų rezultatais, nusprendė, kad tokių perdirtų mėsos produktų kaip kumpio, šoninės ir deš-

rainių vartojimas gali šiek tiek padidinti skrandžio ir storosios žarnos vėžio riziką.<sup>3</sup> Kita vertus, šimtmečius (jei ne tūkstantmečius) naudojami rūkymo, sūdymo ar konservavimo receptai tapo neatsiejama kultūros ir paveldo dalimi.

Be to, mes žinome, kad svarbus kelių virškinimo trakto vėžio rūšių vystymosi veiksnys yra uždegimas. Uždegiminės žarnyno ligos – tai kompleksas įgimtų ir aplinkos veiksnių sąlygotų ligų, kurios sukelia lėtinį plonojo ir storosios žarnyno ląstelių dirginimą, padidinantį kolorektalinio vėžio atsiradimo tikimybę. Be mūsų genų, vėžio riziką gali didinti ir žarnyne gyvenančios bakterijos. Pavyzdžiui, bakterijos *Helicobacter pylori* sukelia lėtinę infekciją ir uždegiminę reakciją siekiant išnaikinti ją iš skrandžio – gerai žinomi skrandžio vėžio rizikos veiksniai. Gali būti, kad vėžys išsivysto iš gretutinių pažeidimų, kurių neišvengia deguonimi ginkluota su infekcija kovojanti imuninė sistema. Nors vartojant reikiamus antibiotikus ir skrandžio rūgštingumą reguliuojančius vaistus, *H. pylori* lengvai sunaikinamos per kelias savaites, besivystančiose šalyse su silpna sveikatos priežiūros infrastruktūra ši bakterija aptinkama beveik visų žmonių skrandyje, dėl to susirgimų skrandžio vėžiu skaičius didėja. Visgi išsivysčiusiame pasaulyje dėl beveik visuotinio šaldytuvų naudojimo, geresnės higienos, vandens valymo ir rūpinimosi maisto sauga sergamumas skrandžio vėžiu gerokai sumažėjo.

Rūpinimasis visuomenės sveikata gerokai sumažino susirgimų skrandžio vėžiu dažnį, tuo tarpu plaučių vėžio atvejų skaičius nepaprastai išaugo. Dėl iškerpamosios DNR bazių pataisos ir su ja susijusio genų tinklo evoliucijos mūsų plaučiai puikiai prisitaikė tvarkytis su „baisiu nuodu“ deguonimi, kuris kas sekundę veržiasi į krūtinę, nes motulė gamta sukūrė devynias galybes jį išskiriančių augalų. Jau prieš du šimtmečius tapo akivaizdu, kad įkvepiamas deguonis nesukelia plaučių vėžio – iki tol šis buvo reta liga ir lėmė tik maždaug 1 proc. mirčių nuo piktybinių navikų. Šiandien nuo plaučių vėžio miršta daugiausiai piktybinėmis ligomis sergančių asmenų – jis lemia kiek mažiau negu ketvirtadalį visų mirčių nuo vėžio. XX a. pradžioje mokslininkai manė, kad buvęs retas, plaučių vėžys siaubingai dažna liga tapo dėl toksinių medžiagų, patenkančių į aplinką kartu su pramonės įmonių dūmais, automobilių išmetamosiomis dujomis ir kelių asfaltavimo produktų išlakomis. Vis dėlto, plaučių vėžio dažnis panašia sparta augo ir tose šalyse, kuriose pramonė buvo mažiau išvystyta, taip pat buvo mažiau automobilių ir asfaltuotų kelių.

Vėliau nustatyta, kad sergamumas plaučių vėžiu didėjo lygiagrečiai su augančia masine pigių cigarečių gamyba XIX a. pabaigoje ir XX a. pradžioje, nes tabako dūmuose yra stiprus kancerogenų ir deguonies radikalų mišinys. Tiesa, dėl kol kas iki galo nežinomų priežasčių plaučių vėžys išsivysto tik vienam iš septynių ilgą laiką rūkančių asmenų. Atrodo, kad atsparumą šiai vėžio formai arba, priešingai, polinkį ja sirgti gali lemti tam tikri genetiniai pokyčiai.

Michaelas užaugo klestinčiame Niujorko priemiestyje ties trijų valstijų riba. Vaikystėje jis nepatyrė jokių rimtesnių sveikatos problemų. Medicininiu požiūriu, tiek jis, tiek jo šeimos nariai buvo visiškai neįdomūs. (Nepamirškite, kad būti neįdomiam medicinai – geras dalykas, kurio žmonės dažnai neįvertina tol, kol į jų gyvenimą drauge su intensyviosios terapijos skyrių atmosfera, apsilankymais pas gydytojus ir medicininėmis procedūromis neįsiveržia neriimas.)

Deja, vieną šaltą Čikagos žiemos rytą medicininis Michaelo gyvenimo aspektas tapo kur kas „įdomesnis“. Šį 27 metų vyrą pažadino Mičigano ežero vėjo gūsiai, daužęsi į jo buto dangoraižyje langus. Pabudęs jis pastebėjo, kad patalynė ir pižama išteptos skaisčiai raudonu krauju, tekančiu iš išangės. Taigi Michaelas nedelsdamas nuvyko į greitosios pagalbos skyrių.

Apskritai jis rūpinosi savimi ir savo sveikata, todėl tiesiog netikėjo, kad gali rimtai susirgti. Netgi jautėsi pakankamai gerai, todėl nekviėtė greitosios pagalbos ir į ligoninę nuvyko taksi. Michaelas yra homoseksualus, tad labiausiai baiminosi AIDS. Ligoninėje gydytojai taip pat pirmiausia įtarė infekciją, tačiau Michaelas nekarščio, neviduriavo, nejautė skausmo, nebuvo jokių kitų infekcinės ligos požymių.

Jaunuoliui diagnozavus storosios žarnos vėžį, visi labai nustebo. Vos kelių centimetrų pločio auglys pažeidė stambią žarnyno arteriją ir sukėlė kraujavimą, o toks nemalonus ir nebūdingas ligos pasireiškimas galbūt išgelbėjo Michaelui gyvybę. Michaelas buvo pirmas su vėžiu susidūręs asmuo savo giminėje. Visa jo šeima buvo priblokšta, nes vėžiu niekada nesirgo nei jo tėvai, nei sesuo. Tiesa, vienai senelei anksčiau buvo diagnozuotas krūties vėžys, tačiau šis pasireiškė, kai jai buvo daugiau nei 60 metų. Taigi šeimos sveikatos istorija neleido prognozuoti, kad Michaelui teks netrukus susipažinti su genetiku – žmogaus vėžinių ligų specialistu.

Kadangi nustatant diagnozę Michaelas buvo jaunas, Čikagoje jam buvo atliktas genetinis tyrimas, kuris padėjo aptikti *MutYH* geno mutaciją. Šio geno koduojamas baldymas atsakingas už gana dažnos problemos sprendimą: de-guonis ar kitos cheminės medžiagos pažeidžia DNR esantį guaniną (G), kuris turėtų susijungti su citoziniais (C). Taigi, kai dalijantis ląstelei DNR kopijuojama, atsitiktinai gali įsiterpti adeninas (A), o ne reikiamas nukleotidas. Dėl to su *MutYH* mutacija susijusia polipoze sergančių žmonių ląstelės, ypač vėžinės, turi gerai atpažįstamą ypatybę – G–C poras keičia A–T poros, todėl navike yra mažiau G–C ir daugiau A–T porų.

Nustatyti *MutYH* mutaciją labai svarbu, nes ją turintiems pacientams būtina dažnai tirti skrandį ir storąjį bei plonąjį žarnyną, kuriuose susidaro polipais vadinami navikai, kartais virstantys vėžio augliais. Polipai gali būti pavieniai, tačiau jų gali atsirasti ir šimtai. Jeigu polipų daug ir jie tampa nevaldomi, tenka atlikti chirurginę operaciją. Visgi tokia operacija skiriasi nuo įprastos intervencijos, atliekamos gydant storosios žarnos vėžį – siekiant užkirsti kelią naujų navikų išsivystymui iš polipų, paprastai pašalinama daugiau sveiko žarnyno audinio.

Ši liga reta, todėl atlikti *MutYH* mutacijos nešiotojų klinikinius tyrimus taip pat nelengva. Nors šiuo metu surinkta nedaug duomenų, visgi manoma, kad mutavusį geną turintiems asmenims taip pat būdinga didesnė skydliaukės vėžio rizika – skydliaukė kaupia jodą, kuris įeina į jos hormonų sudėtį, o jodas nesunkiai oksiduojasi.

Atsižvelgiant į tai, kad su *MutYH* mutacija susijusi polipozė reta, galima sakyti, jog „genetinis žaibas“ į Michaelą trenkė du kartus. Visų pirma, tikimybė, kad JAV gyventojui per gyvenimą išsivystys storojo žarnyno vėžys, yra tik 6 proc., ir tik 10 proc. šio vėžio atvejų tenka jaunesniems negu 30 metų amžiaus žmonėms. Be to, tik keli procentai storosios žarnos vėžiu sergančių pacientų turi geno *MutYH* mutaciją. Antra, Michaelo mutacija buvo mozaikinė. Su *MutYH* mutacija susijusi polipozė yra recesyvioji liga – tai reiškia, kad mutavusios turi būti abi to paties geno kopijos. Štai kodėl ankstesnėse Michaelo šeimos kartose nekilo su žarnyno vėžiu susijusių problemų – jo giminaičiai turėjo ne tik mutavusį recesyvųjį geną, bet ir sveiką dominantinį. Jie buvo tylūs šios recesyviosios ligos nešiotojai, ir ši iš esmės jiems netrukdė.

Dauguma žmonių, kuriems pasireiškia panašios ligos, vieną pažeistą geną

paveldi iš tėvo, o kitą iš motinos. Vis dėlto, nors Michaelas *MutYH* mutaciją paveldėjo tik iš tėvo, maždaug  $\frac{2}{3}$  jo organizmo ląstelių buvo pažeistos abi geno kopijos. Tai reiškia, kad po apvaisinimo, kai embrioną sudarė vos kelios ląstelės, viena iš jų gavo dvi tos pačios chromosomos atkarpos kopijas, kuriose ir buvo aptariama *MutYH* mutacija. Atitinkamai dvi recesyviosios mutavusios geno kopijos perėjo į visas ląsteles – šios lemtingosios ląstelės palikuonės.

Reiškinys, kai skirtingose to paties asmens ląstelėse yra skirtingi to paties geno variantai, vadinamas mozaikiškumu. Pirmą kartą ši ypatybė aptikta XX a. ketvirtajame dešimtmetyje atliekant vaisinių muselių tyrimus. Maždaug po dvidešimties metų mokslininkai atrado, kad mozaikiškumas pasitaiko ir žmonėms – tai leido paaiškinti būklę, šiandien vadinamą „hermafroditizmu“, nors tiksliau būtų ją vadinti „interseksualumu“. Minėtu atveju žmogus turi ir vyriškų, ir moteriškų lytinių požymių, o jo organizme yra ir XX, ir XY chromosomų porų turinčių ląstelių. Kiti mozaikiškumo pavyzdžiai gali būti trispalviai katinai, kurių kailis išmargintas įvairių spalvų dėmėmis, ir, galimas daiktas, velionis roko muzikantas Davidas Bowie, kurio kairiosios ir dešiniojos akių rainelės buvo skirtingų spalvų.

Šiuo požiūriu kiekvienas iš mūsų šiek tiek primena skiautinę antklodę, nes mummyse esama įvairių retų mutacijų skirtingo laipsnio mozaikiškumo. Be to, toks genetinis nevienalytiškumas laikui bėgant gali keistis. Manoma, kad genetinio mozaikiškumo išsivystymas – svarbus senėjimo proceso elementas ir viena svarbiausių vėžio priežasčių. Taigi, nors galima sakyti, kad mūsų ląstelių genomai *santykinai* pastovūs visą gyvenimą, nuolatinis mozaikinių mutacijų srautas konkrečios ląstelės genomo pastovumą paverčia ne tikrove, o greičiau teoriniu principu. Neseniai tyrimais nustatyta, kad maždaug 2 proc. vyresnių negu 50 metų amžiaus žmonių būdingas daugiau negu 5 proc. ląstelių mozaikiškumas.<sup>4</sup> Gali būti, kad tai tik ledkalnio viršūnė ir kad patobulėjus genetinio mozaikiškumo nustatymo technologijoms šis skaičius gerokai padidės. Didelio masto tyrimai, įskaitant ir tokius, kurie atlikti daugiau negu 50 000 žmonių, taip pat patvirtina, kad senstant ir didėjant ląstelių mozaikiškumui, didėja ir grėsmė susirgti skirtingų formų vėžiu. Pirmiausia tai galima pasakyti apie kraujo vėžį, kurio rizika senstant savaime išauga daugiau negu dešimt kartų.

Michaelui buvo pašalintas storosios žarnos navikas ir nemaža sveikos žarnos dalis, nes egzistavo didelis pavojus, kad vėžys sugriš. Visgi pasveikęs po operacijos pacientas pastebėjo, kad ši procedūra nepadarė didelio poveikio jo gyvenimo būdui. Jis grįžo į darbą. Nerimaudamas dėl konfidencialumo, genetinį tyrimą Michaelas atliko anonimiškai, ir jo rezultatai nebuvo įtraukti į sveikatos istoriją. Tai, kad jo ląstelėms buvo būdingas mozaikiškumas ir kad ne visose jose buvo po dvi mutavusias geno *MutYH* kopijas, reiškė, kad tolesnių problemų tikimybė kiek mažesnė nei daugeliui kitų žmonių, kurie po du mutavusius genus turėjo visose ląstelėse. Visgi 27 metų jaunuoliui pasireiškęs žarnyno vėžys priminė, kad iš esmės galimi tik du variantai: arba susirgsite vėžiu, arba ne.

Michaelui būdingą mozaikiškumą nustatėme atlikę kraujo tyrimą, tačiau remiantis šia informacija sunku nuspėti, kokia dalis jo žarnyno, skrandžio, šlapimo pūslės ir kitų organų ląstelių pažeista minėtos mutacijos. Moksliniu ir medicininio požiūriu pagrįstas išvadas galima gauti tik atlikus invazinius visų kitų organų ląstelių tyrimus, tačiau Michaelas to nepageidavo. Neatlikę minėtų tyrimų tvirtai žinojome tik tiek, kad bent viena jo storosios žarnos ląstelė tapo vėžiniu augliu. Remdamasis empiriniais duomenimis Michaelas sutiko, kad jam būtina reguliariai atlikti profilaktinius onkologinius tyrimus. Netgi po operacijos jis turėjo kasmet tirti likusią gaubtinės ir tiesiosios žarnos dalį, o kas penkerius metus – skrandį. Be to, jis nusprendė kasmet atlikti pilvo ertmės ir galvos magnetinio rezonanso tyrimus, ieškodamas kitų vėžio formų, nors nebuvo visiškai aišku, ar tai bus jam naudinga.

Taigi Michaelas vėl atsistojo ant kojų – nesileido sustabdomas diagnozės. Jis pradėjo savo verslą – įkūrė investicinį fondą, į kurį investavo savo bei draugų ir giminaičių pinigus. Ilgus metus vyras kūrė algoritmus, padedančius pasiekti, kad bent pusė išvestinių finansinių priemonių sandorių būtų sėkmingi, ir tai leido jam tapti vienu iš 1 proc. turtingiausių šalies žmonių. Michaelas pasakojo, kad įprato tikslinti prekybos strategijas kartą ar du per metus, tačiau į šią sritį žengiant vis daugiau rinkos dalyvių ir stiprėjant konkurencijai, algoritmus jam tenka peržiūrėti kartą per mėnesį ar net dažniau. Pasak Michaelo, fondas klestėjo, nors teko patirti tiek svaiginančių pakilimų, tiek nuosmukių, dėl kurių ant jo galvos atsidaro daugiau žilų plaukų. Visgi jis ir toliau liko kruopštus jaunuolis, kuris tikėjo savo sukurtais algoritmais, mokėjo suvaldyti

emocijas ir sugebėjo tunelio gale įžvelgti šviesą. Netrukus supratau, kad tokį išsamų analitinį požiūrį finansininkas taiko ir savo ligai.

Taigi susitikau su Michaelu „slaptame“ Manhatano restorane šalia Madisono prospekto. Tiesa, tai nebuvo užėiga, neteisėtai prekiaujanti stipriaisiais gėrimais – restoranui buvo būdingas XIX a. pabaigos interjeras, baltomis staltiesėmis padengti ir atokiau vienas nuo kito sustatyti stalai, kad būtų galima konfidencialiai kalbėtis, bei Europos virtuvės patiekalai. Restorano nežymėjo jokios iškabos. Tiesą sakant, iki šiol nežinau jo pavadinimo ir ar jis turi telefono numerį. Michaelas buvo aukštas ir lieknas vyras siauru veidu, šviesiaplaukis, kiek pliktelėjęs ir su ūsiukais. Jis buvo apsirengęs gana oficialiai – dėvėjo pagal užsakymą pasiūtą prabangų kostiumą, kuriame susiliejo tamsiai pilki ir mėlyni atspalviai, kalbėjo greitai ir aiškiai su atpažįstamu Gebenės lygos absolvento akcentu.

Sužinojus apie savo organizmo polipozę ir mozaikiškumą, genetika Michaelą tiesiog apšėdo, tad jis ryte rijo straipsnius šia tema. Savo genomo sekoskaitą jis atliko privačioje klinikoje ir konfidencialumo sumetimais rezultatų kopiją saugojo standžiajame diske, atskirai nuo savo medicininės kortelės. Jis jau buvo kalbėjęsis su daugeliu medicininės genetikos specialistų ir pasakė dabar norintis sužinoti mano nuomonę įvairiais klausimais. Michaelas kruopščiai išnagrinėjo informaciją apie mane ir netgi perskaitė keletą mano mokslinių straipsnių apie storosios žarnos vėžio genetiką.

Šis jaunas žmogus, priversdamas jam tarnauti tikimybės dėsnius, uždirbo daug pinigų, taigi tą patį norėjo padaryti ir su genetinė informacija. Jis tvirtino, kad „žaisdamas pokerį, nemėgsta statyti aklai“.

Michaelą sužavėjo žinios apie savo genus, o ypač pralinksmino tai, kad, nepaisant aukšto intelekto, neįprastai didelę jo genomo dalį sudarė iš neandertaliečių paveldėta DNR. Be to, Y chromosoma atskleidė, kad vienas jo, kaip ir maždaug 1 proc. visų vyrų, protėvių buvo Čingischanas. Sekoskaita taip pat leido nustatyti alelį, kuris šiek tiek trikdo gebėjimą virškinti laktozę, ir iš tiesų, pavalgius pieno produktų Michaelui truputį pūsdavo pilvą. Visgi Michaelas suprato, kad visi šie dalykai nėra svarbūs, ir su manimi norėjo aptarti medicininį požiūrį kur kas reikšmingesnes genetines ypatybes. Vyras ypač nerimavo dėl savo sveikatos bei ligų profilaktikos ir labai norėjo, kad genomo sekoskaita būtų jam naudinga. Pavyzdžiui, dėl seksualinės orientacijos Micha-

elui egzistavo didelė tikimybė užsikrėsti hepatitu C, tačiau jis turėjo farmakogenetinį požymį, kuris užtikrina geresnį organizmo atsaką į šiai ligai gydyti naudojamus priešvirusinius vaistus. Taip pat Michaelas nusiminė, kad neturi alelio CCR5, veiksmingai apsaugančio nuo ŽIV, tačiau manė, jog geriau tai žinoti, nei gyventi nežinant.

Be to, ankstesnis jį konsultavęs genetikas apskaičiavo, kad egzistuoja 20 proc. didesnė tikimybė, jog sulaukęs 50 metų Michaelas patirs širdies priepuolį. Pats Michaelas nepritarė metodui, kuriuo konsultantas nustatė šią tikimybę, nes buvo daroma daug prielaidų. Pavyzdžiui, genetikas iškėlė prielaidą, kad minėta rizika susijusi su padidėjusiu kraujospūdžiu, tačiau Michaelui ši problema kol kas nepasireiškė, ir tai jam sukėlė abejonių dėl skaičiavimams pasitelktų statistinių metodų. Buvo labai įdomu bendrauti su pacientu, kuris, taip pat kaip ir aš, aistringai domėjosi genetinėmis subtilybėmis. Pavalgiau anksčiau negu Michaelas, o tada tiesiog sėdėjau ir klausiausi.

Michaelas suprato, kad daugumą genetinių polinkių lemia kompleksiniai genetiniai požymiai. Genetiniai ir aplinkos veiksniai taip painiai susiję, kad dažniausiai negalima įvertinti konkrečios vienos ar kitų įtakos. Jis taip pat suprato, kad neturint išsamios šeimos širdies ir kraujagyslių ligų istorijos bei neaptikus akivaizdžių širdies ligas sukeliančių genų mutacijų, labai sunku nustatyti riziką, kurią lemia būtent jam būdingas, bet mokslinėje literatūroje anksčiau neaprašytas alelių derinys.

Nepaisant to, Michaelas atidžiai rinkosi mitybą ir stebėjo cholesterolio kiekį. Jis stengėsi įvertinti ne santykinę, bet absoliučią ligos išsivystymo riziką, ir buvo įsitikinęs, kad su daugeliu ligų susijusi rizika nedidelė.

Taigi pacientas abejojo daugeliu genetinių tyrimų užsakiusio gydytojo išvadų. Be to, jis nemažai sužinojo savarankiškai, naudodamasis internetine mokslinių publikacijų paieškos sistema *PubMed*, kurią finansuoja JAV nacionaliniai sveikatos institutai, todėl jį prieinama visiems, ir daugumą publikacijų galima peržiūrėti nemokamai.<sup>5</sup>

Kalbėdamasis su manimi Michaelas gana ilgai skundėsi prasta daugelio genetinių tyrimų kokybe ir tuo, kad „mes“ (genetikai) blogai dirbame ir turėtume pasistengti. Jis taip pat tvirtino, kad daugumos gydytojų intelektas žemesnis už eksperimentinių finansų srityje dirbančių specialistų intelektą – pasak jo, gydytojai sugeba gerai apskaičiuoti tik atlygį už savo paslaugas.

Tuo tarpu Michaelas nuolat naudodavosi eksperimentinės ekonomikos metodais, leidžiančiais apdoroti milžinišką duomenų kiekį. Naudodamasis įvairiais didžiųjų duomenų rinkiniais, jis galėjo sugalvoti prekybos strategiją, kelis kartus įvertinti jos patikimumą, ir visa tai atlikti greitai. Taigi finansininkas buvo nusivylęs, kad genetikoje tokių milžiniškų duomenų rinkinių kol kas nėra, ir tai, nepaisant didelio noro gauti daugiau informacijos, trukdo jam suprasti savo genomą. Iškėliau prielaidą, kad norint pasinaudoti didžiųjų duomenų tvarkymo metodų teikiamomis galimybėmis, pasaulio bendruomenei reikėtų atlikti milijonų žmonių genomo sekoskaitą ir gautą genetinę informaciją lyginti su suskaitmeninta atitinkamo asmens sveikatos istorija. Taip pat pasakiau, kad žmonėms tikriausiai reikės šiek tiek laiko apsibrasti su tokia mintimi ir kad tam reikėtų didelių pradinių investicijų bei norinčio investuoti mecenato. Deja, Michaelas nepanoro prisiimti tokio vaidmens.

Pagrindinis klausimas, kurį pacientas norėjo išsiaiškinti šifruodamas savo genomą, buvo susijęs su genetinių ypatybių įtaka vėžio išsivystymui. Vyras nerimavo, kad jo ląstelėms būdingas mozaikiškumas ir tai, kad jis susirgo vėžiu dar jaunystėje, gali reikšti, jog egzistuoja didelis pavojus, kad vėžys išsivystys kokioje nors kitoje organizmo vietoje. Jeigu maždaug vienas iš penkių *MutYH* mutaciją turinčių žmonių gali taip ir nesusirgti vėžiu per visą savo gyvenimą, kodėl Michaelas susirgo taip anksti? Savo genome jis nesugebėjo aptikti aiškių ryšių, kurie leistų tą paaiškinti, todėl manė, kad liko pernelyg daug iki galo neišsiaiškintų dalykų.

Galiausiai Michaelas mane nustebino įvardydamas svarbiausią problemą, dėl kurios ir norėjo su manimi susitikti. Ši problema buvo susijusi su dūmais, tačiau ne su rūkstančiais iš cigarečių, bet su naudojamais žuviai rūkyti.

Michaelas norėjo suprasti, ar jo mityba gali turėti įtakos vėžio išsivystymo rizikai. Pirmiausia jis išsamiai papasakojo apie tai, kaip mėgsta rūkytą lašišą. Nuo pat vaikystės, kurią praleido Niujorko apylinkėse, jis kiekvieną savaitę su malonumu valgė šį delikatesą. Be to, Michaelas užsiiminėjo sportine žūkle Suomijoje, Niufaundlande ir Aliaskoje – norėjo pagauti gardžiausią žuvį. Tai buvo jo aistra, beveik manija. Žmonėms, kurių DNR atkūrimo mechanizmai nepažeisti, tokia dieta puikiai tiktų, tačiau Michaelo virškinimo trakte esantis genetinių defektų ištaisymo mechanizmas buvo sutrikęs. Ieškodamas vėžio priežasčių jis išnagrinėjo savo genomą ir nusprendė, kad ligą sukėlė genų

ir aplinkos veiksnių sąveika. Pacientą domino, ar storosios žarnos vėžį galėjo sukelti genų mutacija *kartu* su dideliu kiekiu rūkytos lašišos, kurią jis valgė nuo vaikystės. Atrodo, kad mityba turi įtakos tiek bendrai genetinei storosios žarnos vėžio rizikai, tiek įvairiems su DNR atkūrimu susijusiems sindromams. Michaelas išnagrinėjo literatūrą, aprašančią, kad šeimose, kurioms ilgus šimtmečius buvo būdingas didelis sergamumas skrandžio vėžiu, paplitus šaldytuvams ir maisto produktuose pradėjus naudoti mažiau nitratų ši liga tapo kur kas retesnė. Taigi Michaelas norėjo sužinoti, ar gali ir toliau drąsiai valgyti mėgstamą rūkytą lašišą, o gal tai pavojinga?

Jo požiūriu, kasmetė kolonoskopijos ir MRT kaina drauge su šių tyrimų sukeliama nepatogumais buvo visai priimtina. Visgi jo apetitas ir protas nesutarė. (Tokia keista situacija tarp mano pacientų ir, žinoma, tarp visų žmonių, gana dažna.) Netgi po to, kai Michaelas kruopščiai išnagrinėjo savo genomą ir gerai išstudijavo su *MutYH* geno mutacija susijusios polipozės vystymosi mechanizmus, perspektyva atsisakyti mėgstamo patiekalo labai jį liūdino.

Pasakiau Michaelui, kad genetikoje yra daugybė neatsakytų klausimų ir dalykų, kurių iki galo nežinome. Kol kas kapstomės pačiame paviršiuje. Kai kuriems skaitytojams „rūkytos žuvies problema“ galbūt skamba keistokai, tačiau iš tiesų ji labai pagrįsta. Visgi į daugelį panašių klausimų kol kas negalima atsakyti vienareikšmiškai. Galbūt niekada nerasime pakankamai pacientų, kad gautume statistiškai reikšmingus duomenis, pagrindžiančius atsakymą į šį Michaelui tokį svarbų klausimą. Nei jis, nei mes, genetikai, dar ilgai negalėsime taikyti tokių metodų, kokie sėkmingai naudojami eksperimentinėje ekonomikoje. Galbūt tokie metodai taip ir nebus atrasti.

Tad ką galime padaryti dabar? Ir kaip elgtis, jeigu neturime reikiamos informacijos? Turime improvizuoti ir patys nustatyti šių nežinomųjų rizikos ir naudos santykį. Pavyzdžiui, tą dieną pietaudamas su Michaelu, kaip buvau įpratęs, kitoje servertelės pusėje ėmiau žymėti visus žinomus plusus ir minusus.

Geriausios ir veiksmingiausios klinikinės rekomendacijos grindžiamos *įrodymais pagrįstos medicinos* principais. Šią sąvoką suformulavo gydytojas, medicinos analitikas ir matematikas dr. Davidas Eddy's. 1990 m. įrodymais pagrįstą mediciną jis apibrėžė kaip „tikslų su medicininėmis procedūromis susijusių įrodymų aprašymą ir procedūrų pasirinkimą remiantis įrodymais“

gydant konkrečius pacientus.<sup>6</sup>

Taigi nors ir yra daug mokslinės literatūros, kurioje aprašoma, kaip gydyti su *MutYH* geno mutacija susijusią polipozę, mums nepakako duomenų, kad remdamiesi Michaelo genų ypatybėmis galėtume suformuluoti jam geriausias rekomendacijas. Gauti genetinius duomenis gana paprasta. Kur kas sunkiau jais remiantis duoti tikslių praktinių patarimų, kurių ir pageidavo Michaelas, pavyzdžiui, kaip užkirsti kelią ligoms. Greičiausiai niekada nebus nei atlikta pakankamai klinikinių tyrimų, nei parengta molekulinės epidemiologijos srities darbų, kurie leistų atsakyti į svarbiausius Michaelui kilusius klausimus. Kol viso to nėra, turime daryti labiausiai tikėtiną prielaidą: rūkyta lašiša gali iš tiesų būti jam kenksminga, tačiau negalime tikrai žinoti, kokios rimtos gali būti gardžiavimosi ja pasekmės. Galbūt net ir suvalgęs toną rūkytos žuvies jis daugiau niekada nebesusirgs vėžiu. Be to, jis gali žūti avarijoje arba net mirti dėl į pastatą įsirežusio lėktuvo likus dar daug laiko iki galimo vėžio išsivystymo. Vienintelis tikrai žinomas dalykas šioje situacijoje buvo tas, kad Michaelas mėgsta rūkytą lašišą.

Supratęs, kad pasiekė šiuolaikinės genetinės epistemologijos ribas, Michaelas nusiminė. Visgi nuo vaikystės pamėgtas produktas įveikė aukštą jo intelektą – šis su tikimybėmis sėkmingai besitvarkantis rizikos mėgėjas nusprendė, kad jeigu galutinių duomenų nėra, jis ir toliau valgys mėgstamą lašišą. Subjektyvi nauda pranoko subjektyvią riziką.

Maždaug po metų dar kartą susitikau su Michaelu. Likusioje storosios žarnos dalyje jam rado ir pašalino dar du sparčiai augančius polipus. Taigi jis dar kartą viską pergaulė ir pakeitė savo sprendimą – nors ir tebemėgsta rūkytą lašišą, dabar valgo jos kur kas mažiau ir tik ypatingomis progomis. Be to, Michaelas pastebėjo, kad valgoma rečiau, ši žuvis teikia jam dar daugiau malonumo.

## PENKTAS SKYRIUS

# BLOGASIS ANTRININKAS

Vėlavau, nors stengiausi suspėti į susitikimą – vakarienę su kolegomis, surengtą žymaus onkologo, storosios žarnos vėžio specialisto ir klinikinio tyrėjo iš Mayo klinikos, garbei. Garbusis svečias lankėsi mūsų mieste ir kitą rytą turėjo skaityti paskaitą. Išreikšdami svetingumą, pakvietėme jį į Ist Saide įsikūrusį restoraną *Felidia*, kuris kažkada pelnė pripažinimą, prilygstantį „italų virtuvės Nobelio premijai“: jame vakarieniavo popiežius Benediktas XVI. Kai atvykau, kolegės jau buvo susėdę už stalo ir netrukus papasakojo man apie keletą pastaruoju metu gydytų pacientų, kurių ligos istorijos buvo įdomios ir kuriuos jie norėjo siųsti genetiniams tyrimams. Vienas pacientas ypač mane sudomino.

Beveik 50 metų amžiaus Timas Reggersas buvo sėkmingas technologijų ir programinės įrangos srities verslininkas. Jis buvo kilęs iš Niujorko, kuriame pastaruoju metu gyvendavo vasarą, o žiemas leisdavo Floridoje. Saulės energijos ir medžiagų mokslo žinias Timas panaudojo tobulindamas fotovoltinius įrenginius ir, pardavęs porą startuolių, turėjo nemažai laisvo laiko. Taigi Timas neseniai buvo grįžęs iš mėnesį trukusios kelionės, į kurią vyko kartu su žmona – sutuoktiniai lankėsi Šiaurės Europoje vykusioje technologijų

konferencijoje ir Škotijos golfo klube. Kelionė buvo ir maloni, ir naudinga, be to, per ją sutuoktiniai įsigijo naujo modelio BMW. Visgi keliaudamas žmogus atsiduria neįprastoje aplinkoje, kuriai būdingas neįprastas maistas, nauji išpūdžiai, kitoks klimatas. Tad nors Timui kelionėje pradėjo neįprastai niežėti rankas, kojas ir visą kūną bei prasidėjo kažkas panašaus į „keliautojo viduriavimą“, jis manė, kad tai normalu. Timas dėl to nejautė nė menkiausio nerimo ir, apskritai, jautėsi gana gerai, tik šiek tiek sumažėjo jo apetitas.

Grįždami iš Europos į Niujorką, sutuoktiniai Tarptautiniame Amsterdamo oro uoste turėjo persėsti į kitą lėktuvą. Būtent tada Timo žmona pastebėjo, kad jos vyro oda neįprastai tamsi. Nors Šiaurės Europa pirmąja saulės energetikos srityje, į šį regioną paprastai nevažiuojama degintis, o Timo viešnagės metu daugiausia buvo apsiniaukę ir lijo. Be to, žmona pastebėjo, kad Timo akių baltymai ne visai balti – jie buvo kiek pageltę. Taigi sutuoktiniai užsuko į oro uoste veikusį medicininės pagalbos punktą, kuriame dirbęs greitosios pagalbos gydytojas ramiai pasakė, kad Timas tikriausiai serga hepatitu, todėl jam prasidėjo gelta.

Gelta atsiranda sutrikus kepenų funkcijai. Kepenys šalina iš kraujo senus raudonuosius kraujo kūnelius, paversdamos juos tulžimi, kuri pašalinama per žarnyną. Taigi hepatitas buvo labiausiai tikėtina Timo viduriavimo, pageltusių akių baltymų ir bronzinės odos priežastis. Be to, Timas nesiskundė jokiais ūmiais negalavimais, išskyrus šiek tiek sumažėjusį apetitą. Jam buvo pasiūlyta apsilankyti pas savo gydytoją Niujorke – tai padaryti Timas turėjo kitą dieną nusileidęs Džono Kenedžio oro uoste. Visgi sveikatos būklė nekėlė vyrui didelio nerimo, todėl grįžęs jis nusprendė pirmiausia aplankyti pagyvenusius savo tėvus.

Po to Timas kreipėsi į savo gydytoją, kuris patvirtino, kad kepenų fermentų koncentracija kraujyje padidėjusi. Atlikus keletą tyrimų paaiškėjo, kad jo kepenys funkcionuoja normaliai, tačiau tulžis nenuiteka į plonąją žarnyną – tai ir lėmė bronzinį odos atspalvį. Gydytojas nusprendė, kad Timo tulžies latakus, dar vadinamus biliarinio medžiu, užkimšo nedideli akmenys, kurie įprastai, tačiau ne visada sukelia skausmą viršutiniame dešiniajame pilvo kvadrante. Visgi atlikus pilvo ertmės kompiuterinę tomografiją neaptikta jokių akmenų. Tyrimas neparodė ir jokių kitų sutrikimų, pavyzdžiui, auglių arba padidėjusių limfmazgių. Tulžies latakai buvo šiek tiek išsiplėtę, tačiau tai dar

nieko nereiškė. Apskritai, nebuvo nieko, kas būtų galėję nustebinti Timo gydytoją.

Sulaukus keturiasdešimties, Timo motinai išsivystė skrandžio vėžys. Laimė, susirgus tuoj pat pasireiškė šios ligos simptomai, todėl pacientė laiku kreipėsi į gydytojus, ligą pavyko nustatyti ir sėkmingai išgydyti. Visgi tai, kad tokia artima Timo giminaitė sirgo virškinimo sistemos vėžiu, šeimos gydytoją paskatino susimąstyti.

Atsižvelgdamas į šeimos sveikatos istoriją ir negalėdamas nustatyti diagnozės, gydytojas paskyrė Timui endoskopinį ultragarso tyrimą. Atliekant šią procedūrą, plonas lankstus endoskopo vamzdelis per paciento burną įvedamas į skrandį ir stumiamas per tulžies latakus, jungiančius kepenis ir tulžies pūslę su plonosiomis žarnomis. (Per šį išsišakojusį latakų tinklą tulžis išsiskiria į žarnyną ir padeda virškinti.) Endoskopo gale įtaisytas miniatiūrinis ultragarso jutiklis, padedantis aptikti tokias anomalijas kaip vėžio ląstelės. Taigi Timui atliktas ultragarso tyrimas parodė, kad biliariniame medyje netoli tulžies pūslės iš tiesų yra grybo formos darinys. Iš šio darinio paėmus biopsiją, išaugintos vėžinės ląstelės.

Atlikus tyrimus nenustatyta jokių kitų organų anomalijų, tad Timui buvo paskirta Whipple'o (Viplo) operacija. Minėta operacija pavadinta pagerbiant amerikiečių chirurgą, kuris XX a. ketvirtajame dešimtmetyje ištobulino šią sudėtingą chirurginę procedūrą, pirmą kartą aprašytą dar 1898 m. – taigi gydytojai ją atlieka jau daugiau nei šimtmetį. Pankreatoduodeninės rezekcijos operacija, kurią modifikavo Whipple'as, apima apatinės skrandžio dalies, tulžies pūslės ir jos latakų bei maždaug dviejų trečdalių kasos pašalinimą. Be to, pašalinama kelios dešimtys centimetrų plonojo žarnyno ir limfmazgiai (kuriuose gali kauptis ir su imunine sistema kovoti iš minėtų audinių patekusios vėžinės ląstelės). Galiausiai atliekama rekonstrukcija – viršutinė skrandžio dalis, kasos uodega ir kepenys pritvirtinamos prie likusios plonojo žarnyno dalies.

Tai viena iš sudėtingiausių ekstensyvių operacijų, trunkanti daugelį valandų ir reikalaujanti tiek paciento, tiek chirurgo komandos ištvermės. Net ir šiandien vienas iš maždaug 20–50 pacientų po Whipple'o operacijos neišgyvena (tai priklauso nuo konkrečių chirurgo ir ligoninės). Pacientas gali netekti daugiau negu trijų litrų kraujo, o pašalinus didžiąją kasos dalį sunku išlaikyti reikiamą cukraus kiekį kraujyje.

Atliekant Whipple'o operaciją tikimasi, kad ligonis visiškai pasveiks. Ši intervencija labai sudėtinga ir pavojinga, todėl jai ryžtamasi tik tada, kai tikimasi pašalinti visas vėžio ląsteles. Manant, kad vėžys greičiausiai grįš, tokios traumuojančios ir rizikingos operacijos neverta daryti.

Kasos beta ląstelės gamina hormoną insuliną, kuris kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje, todėl pašalinus pernelyg didelę kasos dalį pacientas gali susirgti diabetu. Visgi, jeigu operacija sėkminga, ligonis ir jo virškinimo sistema po truputį pradeda atsigauti – tai ilgas procesas, kuris sklandžiai vyksta tik tada, jeigu pacientą jo artimieji ir reabilitacijos specialistai apsupa kantrybe ir rūpesčiu.

Studijuodamas mediciną, dalyvavau atliekant kelias Whipple'o operacijas. Atvėrus pilvo ertmę, operacinėje paeiliui budėjusių studentų uždavinys būdavo kelias valandas laikyti iškeltą chirurginį retraktorių, padedantį išlaikyti didelį pjūvį atvirą, kad chirurgas matytų visus pilvo organus ir galėtų juos pasiekti. Studentams patardavo neištiesti kelių ir nestovėti pernelyg tiesiai, nes praleidus tokioje padėtyje kelias valandas kraujas gali sutekėti į kojas, ir studentas gali apalpti tiesiog operacinėje.

Modifikuota Whipple'o operacija Timui truko ilgiau negu keturias valandas. Galiausiai viskas pavyko, kaip buvo suplanuota: *en bloc* (vienu metu) buvo pašalinta didžioji dalis kasos, prie skrandžio prisitvirtinusi plonojo žarnyno dalis ir tulžies latakai.

Chirurgų komanda sėkmingai atliko jai pavestą užduotį, tačiau tuo gydymas nesibaigė. Pašalintas audinys buvo išsiųstas patologams, kurie jį apžiūrėjo ir ištyrė. Nors šios specializacijos gydytojai nesulaukia chirurgų šlovės, nuo nepastebimo ir kruopštaus patologo darbo gali priklausyti net paciento gyvybė.

Patologijos mokslo ir meno esmė – atpažinti vaizdus. Nagrinėjant tūkstančius plonų audinių fragmentų vaizdų, patologams išsivysto gebėjimai intuityviai nustatyti diagnozę. Tai šiek tiek primena mokymąsi dirbti mikroskopu. Kiekvieno patologo požiūrį ir gebėjimą aptikti diagnozei būdingus ypatumus suformuoja jo mentoriai – panašiai mokomi meno kūrinių ekspertai. Mentoriai, savo ruožtu, žinių anksčiau sėmėsi iš savo mentorių, taigi kiekvienoje ligoninėje susiformuoja savos patoanatominės diagnostikos tradicijos, o keletui ligoninių bendri kriterijai, arba „aukso“ standartai, pasitaiko retai.

Subjektyvūs sprendimai ne mažiau svarbūs už objektyvius. Toje pačioje ligoninėje dirbantys patologai dažniau sutaria dėl daugelio diagnozių, negu dirbantys skirtingose gydymo įstaigose. Ypač tai pasakytina apie retas ligas, dirbant su kuriomis sukaupia mažiau patirties. Be to, greta vidinės ligoninių kultūros, kurią formuoja patyrę gydytojai mentoriai, neretas reiškinys yra autoriteto poveikis, kai visi viename kambaryje susirinkę ir tą patį objektą tiriantys specialistai stengiasi padaryti išvadą, atspindinčią arba labiausiai patyrusio, vyresnio ir didžiausią įtaką darančio gydytojo nuomonę, arba nuomonę to kolegos, kuris kalba garsiau už kitus ir atrodo labiau savimi pasitikintis.<sup>1</sup>

Taigi, kai patologai mikroskopu ištyrė biliarinio medžio dalį, vadinamą didžiuoju dvylikapirštės žarnos speneliu, toje vietoje, kur ultragarsiniu endoskopu buvo aptiktas pakitimas, jie pamatė virš latako išskylančią išaugą. Šis auglys buvo maždaug kojos didžiojo piršto nago dydžio (apie 4 cm) ir priminė nedidelį brokolio žiedyną. Žemiau buvo dar viena maždaug centimetro skersmens patologinių ląstelių sankaupa, įaugusi tiesiai į pagrindinį tulžies lataką. Visgi buvo ir gerų naujienų – atrodė, kad vėžio ląstelės dar nepradėjusios metastazuoti.

Patologai auglio audinių mėginius tyrė tais pačiais metodais, kurie taikomi jau daugiau nei šimtą metų, t. y. ląstelės pirmiausia nudažomos cheminėmis medžiagomis, kažkada naudotomis moteriškiems drabužiams dažyti, o vėliau apžiūrimos per mikroskopą apšviestos iš apačios. Aptiktas vėžio ląsteles jie pavadino „blogai diferencijuotomis“, nes šių branduoliai buvo panašūs į didžiulius, išsiplėtusius piktus akių vyzdžius. Jos buvo išpurtusios dėl netvarkingai, netolygiai pasiskirsčiusio chromatinio – ant ričių suvytus verpalus primenančių DNR molekulių. Dėl genomo sutrikimų šios ląstelės tapo siaubingos tarsi zombiai. Kvėpuodamos deguonimi, maitindamosi ir dalydamosi vėžinės ląstelės išskiria medžiagas, kurių nėra sveikose ląstelėse, todėl nusidažo kitokia spalva. Timo auglio ląstelės atrodė tamsesnės, o grūdėta jų citoplazma buvo padūmavusios raudonos spalvos. Likusį tiriamąjį audinį patologai apdorojo formalinu ir užliejo vašku, siekdami išsaugoti ir užfiksuoti ląsteles bei aplink jas esančius audinius. Po to išpjauti maždaug žmogaus plauko storio šio audinio fragmentai buvo padėti ant specialaus lipnaus stiklelio, ir patologai galėjo kruopščiai juos ištirti. Apžiūrėjus ląsteles ir atlikus kitus tyrimus, leidžiančius nustatyti įvairius baltymus, buvo patvirtinta, kad vėžinės ląstelės susidarė

iš tulžies latakų ląstelių. Kitos rūšies laboratoriniai tyrimai, kuriuos atliekant buvo naudojami įvairių naviko baltymų buvimą ar nebuvimą padedantys nustatyti antikūnai, taip pat patvirtino, kad pacientas sirgo būtent biliarinio medžio vėžiu, o ne kokios nors kitos formos vėžiu, metastazavusiu į tulžies latakus. Deja, tokį vėžį sunku išgydyti. Kepenys išskiria tulžį, kuri dalyvauja virškinimo procese, taigi tulžies latakų ląstelės prisitaikiusios išgyventi nepalankioje rūgštinėje aplinkoje, o tulžies latake sugebėjusią išlikti vėžinę ląstelę, panašiai kaip zombį, nužudyti labai sunku.

Kitas klausimas – kokios tiksliai *rūšies* yra šis konkretus vėžio auglys? Atsakyti į šį klausimą labai svarbu, nes nuo to priklauso, kokius vaistus nuo vėžinio Timui reikės vartoti.

Kiek anksčiau, XX a., diagnozė būtų skambėjusi labai paprastai – „tulžies latakų vėžys“. Dažnai sakoma, kad visa medicininių tyrimų istorija – tarsi virvės traukimo varžybos tarp dviejų gydytojų stovyklų: jungiančiųjų ir skiriančiųjų. Norėdami geriau suprasti įvairias ligas, gydytojai turi jas suklasifikuoti pagal požymius ir simptomus, taip pat pagal ligą sukėlusias priežastis ar mechanizmus. Tą darydami, „jungiantieji“ gydytojai ieško skirtingų ligų panašumų, o „skiriantieji“ stengiasi susivokti, kaip skirtingos priežastys gali sukelti iš pirmo žvilgsnio panašias ligas. Tiesą sakant, per pastaruosius kelis šimtmečius „skiriantieji“ užtikrintai veržiasi į priekį.

Savo darbe nagrinėdamas pacientų šeimos sveikatos istorijas dažnai girdžiu informaciją, kad „močiutė mirė nuo pilvo organų vėžio“ arba kad paciento tėvą įveikė inkstų ar storosios žarnos vėžys. Toks bendro pobūdžio aprašymas atspindi to meto medicinos išsivystymą, kai buvo nedaug žinoma apie tame pačiame organe galinčius susidaryti skirtingų rūšių navikus. Net ir šiandien vėžį įprasta įvardyti pagal organą, kuriame jis susidarė (plaučių vėžys, storosios žarnos vėžys, krūties vėžys ir pan.). Visgi neseniai nustačius, kad vėžys – tai visų pirma DNR liga, vėžinių ligų klasifikaciją po truputį pradėta keisti, t. y. grupuoti jas pagal tai, kokios genų mutacijos aptinkamos naviko ląstelėse.

Taigi patologai aptiko užuominą, padėjusią tiksliau nustatyti Timo vėžio formą: navike buvo gausu gerai žinomų imuninių ląstelių limfocitų. Šiose mažose apvaliose ląstelėse nedaug citoplazmos, nes didžiąją jų dalį užima branduolys, kuriame yra DNR ir branduolėlis. Taigi limfocitai – adaptyviosios

imuninės sistemos dalis. Manoma, kad ši sistema maždaug prieš 5 mln. metų susiformavo senovinėms žandikaulius turinčioms žuvims ir buvo skirta kovai su infekcijomis, o galbūt ir su vėžiniais augliais. Visgi panašių ląstelių aptinkama ir paprastesnių gyvūnų, pavyzdžiui, taisyklingųjų jūros ežių, organizmuose. Kartais su priešu reikia kovoti jo paties ginklu, todėl adaptyvioji imuninė sistema mutacijomis naudojasi kovodama su mūsų priešais ir svetimkūniais – bakterijomis, virusais ir vėžinėmis ląstelėmis.

Tai – evoliucinis karas. Kiekviena jame besigrumianti šalis mutacija ir evoliucija naudojasi tam, kad įveiktų priešą. Elitinės specialiosios pajėgos, kurias sudaro dešimtys milijonų T ir B limfocitų, savo membranose perneša į trimates „spynas“ panašius baltymus, kurie dėl įvairių mutacijų derinių gali įgyti praktiškai bet kokią formą. Šis procesas vadinamas *hipermutacija*, nes iš nedidelio skaičiaus ląstelių membranos paviršiaus baltymus koduojančių genų galima sukurti didžiulę įvairią armiją, apimančią milijardus skirtingų baltymų derinių.

Tokios kovos metu T ir B limfocitai užsuka į kiekvieną mūsų organizmo ląstelę, ieškodami „raktų“ – svetimų organizmų ar svetimkūnių. Dauguma tokių ląstelių niekada neras įsibrovėlio su tinkamos formos „raktu“. Visgi tokius raktus limfocitams padeda aptikti „štabo darbuotojai“, dar vadinami antigenais prezentuojančiomis ląstelėmis. Tais retais atvejais, kai atskiras limfocitas randa tinkamą „raktą“, kurio neturėtų būti organizme, antigeną prezentuojanti ląstelė įjungia limfocitą ir pradeda kloninę ekspansiją vadinamą procesą. Tai reiškia, kad keli limfocitai pradeda greitai ir daugybę kartų dalytis kurdami „kariuomenę“, pajėgią apsaugoti mūsų organizmą. Taip adaptyvioji imuninė sistema gauna daugiau kovai su įsibrovėliais reikalingų ląstelių.

Susidūrę su neįprastos formos vėžio ląstelių baltymais, juos apsupę ir užpuolę, T ir B limfocitai tampa į naviką prasiskverbiantiais limfocitais. Taigi limfocitų buvimas navike yra geras ženklas dėl dviejų priežasčių. Visų pirma, tai reiškia, kad paciento imuninė sistema veikia tinkamai ir priešinasi svetimiems naviko baltymams (daugelio formų vėžys taip pat gali priešintis ir įvairiais suktais būdais slopinti organizmo imuninę sistemą). Antra, tai rodo, kad šio konkretaus vėžio ląstelių paviršiuje yra tam tikrų baltymų, kuriuos į naviką prasiskverbiantys limfocitai gali atpažinti ir atakuoti naikindami vėžį. Dėl šių priežasčių limfocitų buvimas navike ir jų gausa tik didina Timo gali-

mybes įveikti ligą.

Visgi Timo atveju į naviką prasiskverbusių limfocitų buvo neįprastai daug. Tai, kaip jie grūdosi, stumdėsi ir bandė pasiekti vėžio ląsteles bei su jomis susigrumti, patologui priminė vaizdą, jau matytą tiriant Lyncho sindromu (storosios žarnos vėžiu) sergančių pacientų mėginius. Kaip buvo minėta pirma, dėl Lyncho sindromo susidariusio vėžio ląstelių mutacijos pasitaiko bent dešimt kartų dažniau nei įprastai, nes pažeidžiama DNR atkūrimo sistema, ir pažeistos ląstelės sintetina nebūdingos formos baltymus, kuriuos adaptyvioji imuninė sistema gali atpažinti. Taigi galiausiai tokiuose navikuose galima aptikti daug į naviką prasiskverbusių limfocitų. Nors sergant Lyncho sindromu tulžies latakų vėžys išsivysto gana retai – tik keliems procentams pacientų, patologo išvados drauge su informacija apie vėžio atvejus paciento šeimoje paskatino atlikti Timui genetinį tyrimą.

Onkologas nusiuntė pacientą pas medicininės genetikos specialistą, taigi su Timu ir jo žmona savo klinikoje susitikau praėjus keliems mėnesiams po Whipple'o operacijos. Timui nepasireiškė riebalinių liaukų adenomos – gerybinės odos pažaidos, kurios dažnai pasitaiko Lyncho sindromu sergantiems asmenims ir gali pasufleruoti DNR pažeidimo diagnozę. Pacientas atrodė energingas, buvo geros nuotaikos, jo svoris pradėjo augti. Atrodė, kad jis tvirtai apsisprendęs padaryti viską, ko reikia, kad pasveiktų. Timo žvilgsnis liudijo, kad šis pyksta ant savo ligos ir nori ją visiškai įveikti. Toks entuziazmas persiduoda ir gydytojui, taigi pacientas ir gydytojas tampa ištikimais bendražygiais.

Atlikus kraujo DNR tyrimą nustatyta, kad Timas turi MSH6 geno mutaciją, kuri yra viena iš retesnių Lyncho sindromo priežasčių. Be to, jo mutacija buvo ne toje geno vietoje, kuri koduoja baltymą, bet už tinkamą RNR atkarpų sujungimą atsakingoje gretimoje dalyje.

Pagrindinė genetikos doktrina teigia, kad DNR pagrindu sukuriami RNR, o šios pagrindu ribosomose sintetinami baltymai. Daugelyje genų, taip pat ir MSH6, formuojasi atskiri RNR fragmentai, kurie vėliau susijungia sudarydami visaverčio baltymo kodą. Timo atveju dėl mutacijos viena RNR atkarpa nesijungė su kaimynine atkarpa, todėl atitinkama baltymo dalis taip pat nebuvo sintetinama.

Paprastai tai nekelia problemų, nes turime atsargines daugumos genų kopijas, kurios prireikus įsijungia ir pakeičia pažeistą geną. Mikroskopiniame lygmenyje tai galima palyginti su dviem mūsų akimis – susižeidę dešiniąją akį, vis dar galime matyti kairiąją. Tačiau kažkokiu Timo gyvenimo momentu viena sveika jo tulžies latako ląstelė staiga „sugedo“, ir antroji MSH6 geno kopija taip pat nustojo tinkamai veikti. Taigi šis genas nebegalėjo apsaugoti vienintelės lemtingos ląstelės genomo, ir ši pakeitė visą Timo gyvenimą. Minėtai ląstelei pakartotinai dalijantis, DNR seka buvo atkuriamą su daugeliu klaidų, ir galiausiai tai lėmė onkogenezę – vėžinių ląstelių atsiradimą.

Genomo pažeidų gausa padėjo išsiaiškinti, kodėl naviko ląstelėse buvo tiek daug limfocitų. Šio konkretaus auglio ląstelės sintetino baltymus su daugybe „rašybos klaidų“, nes nebuvo baltymo MSH6, kuris jas tikrintų ir taisytų. Į naviką prasiskverbiantys limfocitai kovodavo su ląstelių paviršiuje atsirandančiais neįprastos formos baltymais. Timo imuninė sistema tokių baltymų nebuvo mačiusi, todėl vėžines ląsteles ji atakavo taip pat smarkiai, kaip ir virusu užkrėstas ląsteles.

Atsigauti po Whipple'o operacijos nelengva, tačiau Timo sveikata lėtai, bet nuosekliai gerėjo. Pacientui nekilo su diabetu susijusių problemų, nes likusi kasos dalis pajėgė išskirti tiek insulino, kiek reikėjo cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti. Tiesa, jam tapo sunkiau visavertiškai maitintis, nes žarnynas pasidarė jautresnis maistui. Timas prarado šiek tiek kasos išskiriamų virškinimo fermentų, todėl turėjo vartoti juos tablečių forma keturis kartus per dieną – tai padėjo jam po operacijos priaugti apie septynis kilogramus.

Po kurio laiko pacientui teko siaubingas išbandymas, kurį patiria visi onkologiniai ligoniniai – atėjo diena pasitikrinti, ar vėžys negrįžo. Timas su žmona lengviau atsikvėpė sužinoję, kad pilvo ertmės kompiuterinė tomografija neparodė jokių recidyvo požymių.

Vyras ir toliau sveiko bei stiprėjo, tikėdamasis palikti ligą ir gydymą praeityje ir gyventi toliau. Nustačius Lyncho sindromą Timui buvo atlikta kolonoskopija ir skrandžio endoskopija, tad jis galėjo planuoti kitas procedūras, padedančias nepažiūrėti su Lyncho sindromu susijusių problemų.

Tai atsitiko vasaros pabaigoje, kai visas Niujorkas atrodė atsipalaidavęs ir ištuštėjęs, ir netgi „basonų alėjoje“ (Manhatano Aukštutiniame Ist Saide įsikūrusiame ligoninių miestelyje) buvo galima rasti nebrangų *Uber* ar *Lyft* taksi. Taigi vieną lietingą ir niekuo neišsiskiriančią dieną Timas vėl grįžo į kliniką atlikti tyrimų, nes nuo ankstesnių apžiūrų buvo praėjęs pusmetis. Deja, rezultatai nuliūdino – Timo kepenyse, netoli nuo Whipple'o operacijos vietos, buvo pastebėtos trys ryškios netaisyklingos formos dėmės. Kiti tyrimai patvirtino tą, ko niekas nenorėtų išgirsti – vėžys vėl išniro iš šešėlio. Nors tulžis iš kepenų latakais teka žemyn, gali būti, kad kelios vėžinės ląstelės „prieš srovę“ pakilo į viršų, o galbūt pateko į kepenis iš kitoje pusėje esančio jungiamojo audinio. Vienintelis vilties teikiantis ženklas buvo tas, kad už kepenų ribų neaptikta jokių vėžio požymių.

Dabar Timo gyvenime prasidėjo naujas etapas – jis įžengė į sudėtingą chemoterapijos pasaulį. Standartinis tulžies latakų vėžiui gydyti skirtų cheminių preparatų rinkinys paprastai pailgina gyvenimą vos keliais mėnesiais, bet vėžio nesunaikina. Timui reikėjo kitko. Jis gerai jautėsi ir sutiko išbandyti naują intensyvių gydymą, kuriam įvardyti vartojamas sunkiai ištariamasis akronimas FOLFIRINOX. Šios raidės reiškia, kad gydymui naudojami keli preparatai (šiuo atveju – keturi), ir visi jie labai stiprūs. Tokį chemoterapinių vaistų mišinį vartojantys mano pacientai dėl jų atsirandanti silpnumą ir negalavimus apibūdino taip: „Lyg didelio mulo kanopos spyris į krūtinę.“ Be kita ko, į minėtą vaistų rinkinį įtraukta oksaliplatina (DNR pažeidžianti medžiaga, kuri buvo sukurta stebint, kaip dėl sąveikos su platina žūva bakterijos), irinotekanas (praktiškai į kiekvieną organizmo ląstelę prasiskverbiantis vaistas, kuris ląstelėms dalijantis neleidžia išsivynioti DNR spiralei) ir 5-fluorouracilas (šis vaistas panašus į nukleozidą timidiną, bet gali įsiterpti į DNR ir suskaidyti ją iš vidaus). Kovodamos su retu Timo vėžiu, šios medžiagos turėjo sunaikinti sparčiausiai besidalijančias ląsteles. Toks metodas nedažnai naudojamas gydant navikus, kuriems anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija, iš dalies dėl to, kad pacientams tenka ištverti šalutinį poveikį, kuris gali būti labai sunkus.

Visgi gydytojų komanda nusprendė, kad kovojant su tulžies latakų vėžiu galima tokio varginančio gydymo nauda pranoksta kančias. Nors niekas nenorėtų leisti spardomas mulo, minėti stebuklingi vaistai gali suteikti nors nedidelę, bet apčiuopiamą galimybę išgyti. Galima sakyti, jog tai spyris kil-

niu tikslu.

Timui buvo paskirti keturi FOLFIRINOX injekcijų ciklai. Jis ištverė juos visus, neprarasdamas optimizmo, ryžto ir neblėstančio noro įveikti vėžį. Nors kovodamas jis pavargo ir nusilpo, tačiau iš kepenų dingo visi augliai, išskyrus du. Stebėdami procesą rentgenu, gydytojai į Timo pilvo ertmę prie šių siaubingų dėmių įvedė kateterį ir likusius auglius sunaikino didelio dažnio radijo bangomis.

Kitus tris mėnesius Timas jautėsi gerai, jį vargino tik nedidelis raumenų mėšlungis. Pacientas vėl atgavo apetitą, po truputį ėmė susigrąžinti prarastą svorį. Vasarą atlikus planinį MRT, nebuvo aptikta jokių anomalijų, tačiau rudenį atliktas tyrimas parodė, kad vėžinės ląstelės grįžo ir išplito tose vietose, kuriose anksčiau buvo sunaikintos dvi dėmės. Timui vėl buvo atlikta auglio radiodažninė abliacija, po kurios jo laukė dar vienas chemoterapijos ciklas, tik buvo skirta mažiau preparatų, kurių poveikį lengviau įvertinti. Visgi paaiškėjo, kad reikia imtis dar kažko. Piktybiniai teroristai gynėsi, judėjo, prisitaikydavo ir nuolat keitė žaidimo taisykles.

Anksčiau onkologijoje visoms vėžio rūšims gydyti buvo taikomas „vieno kurlerio“ metodas – kovojant su dažniau pasitaikančiu vėžiu preparatai būdavo parenkami pagal įrodymais pagrįstos medicinos principus, parengtus atlikus didelės apimties tyrimus. Chemoterapinių vaistų derinius gydytojai sudarydavo vadovaudamiesi minėtų tyrimų rezultatais grįstomis racionaliomis gydymo strategijomis. Klinikiniuose tyrimuose, klasifikuojamuose pagal naviko atsiradimo vietą, gali dalyvauti tūkstančiai vyrų ir moterų, o jų gydymo rezultatams taikomi statistiniai metodai ir tokie tikslūs matavimai, kad įmanoma nustatyti net kelių dienų išgyvenimo trukmės skirtumą. Visa tai suteikia gydytojui tikslią informaciją apie tai, koks gydymo metodas pats geriausias atsižvelgiant į su tyrimais susijusius apribojimus.

Toks metodas svarbus formuojant nacionalinę sveikatos apsaugos politiką ir nustatant, kokius vaistus reikėtų kompensuoti. Be abejo, kokybiškai atlikti didelio masto klinikiniai tyrimai ir įrodymais pagrįsta medicina yra vieni iš didžiausių XX a. pasiekimų, prisidėjusių prie palaipsnio gyvenimo trukmės ilgėjimo. Visgi tokie tyrimai nepaprastai brangūs – vieno ar kito klinikinio tyrimo išlaidos gali viršyti dešimt milijonų JAV dolerių, be to, jie užtrunka

pernelyg ilgai ir vis dar palieka daug klausimų, į kuriuos atsakyti mums nepakanka duomenų.

Ir pacientui, ir jį gydančiam gydytojui, tiesiogiai besigrumiantiems su liga, toks „universalus“ metodas ne visada atrodo patrauklus. Kiekvienam žmogui, kuriam ką tik buvo diagnozuotas vėžys, ligos pasekmės labai asmeniškos – tai ne statistinis šimtų ar tūkstančių pacientų vidurkis. Taigi pacientas nori, kad jo gydymo planas būtų skirtas ne vidutiniam statistiniam pacientui – kad tai būtų specialiai jam parengta gydymo programa. To reikalauja XXI amžius. To reikia mūsų pacientams.

Timas ir jo šeimos nariai taip pat nerimavo dėl menkos sėkmės tikimybės „žaidžiant pagal taisykles“ ir buvo pasiryžę atiduoti visas jėgas, kad tik pasiektų pergalę kovoje už Timo gyvybę ir, pasitelkdami technologijas, padėtų susigrąžinti prieš nustatant diagnozę turėtą sveikatą. Daugybė pasirinkimo galimybių Timą trikdė. Gal verčiau jam likti namie, susitaikyti su likimu, likusias dienas nugyventi kuo prasmingiau ir kuo daugiau laiko praleisti su šeima ir draugais? O gal sutikti išmėginti eksperimentinius vaistus, nors tektų skraidyti į Bostoną ir atgal? Galbūt verta pasitikėti naujais, su RNR susijusiais gydymo būdais, kurie Teksase padėjo nuo vėžio išgydyti peles, tačiau dar nebuvo išbandyti su žmonėmis? Gal pasirinkti panašų genetiką grįstą gydymą Kalifornijoje? Norėdamas kuo greičiau tapti tulžies latakų vėžio gydymo žinovu ir parengti optimalų kovos su juo planą, Timas stengėsi sužinoti ir įvertinti kuo įvairesnes nuomones apie tai, ką daryti toliau. Blaškydamasis tarp Lagvardijos ir Logano oro uostų, jis lygino gydymo metodus, kuriuos siūlė Dana'os ir Faberio vėžio institutas Bostone ir Niujorko Memorialinė bei Presbiterijonų ligoninės. Reikėjo pasverti ir apsvarstyti daugybę variantų, nes tik išsamiai aptarus ir įvertinus visą riziką bei privalumus būtų galima įsitikinti, kad naujausiomis žiniomis pagrįstas mikroskopinio priešo sunaikinimo planas bus tikslus ir patikimas.

Be to, norėdamas pagerinti bendravimą ir keitimąsi informacija bei dokumentais tarp gydytojų ir organizacijų, kartais įsikūrusių net skirtinguose žemynuose, Timas su šeima privačioje Niujorko medicininių konsultacijų

įmonėje *PinnacleCare* pasisamdė asmeninį konsjeržą\*. Ši konsultacinė įmonė, padedanti orientuotis sudėtingame sveikatos apsaugos žemėlapyje, veikia panašiai kaip asmeninis finansų konsultantas, tik ji padeda gerinti sveikatą, o ne kaupti turtus. (Vieno paciento iš Europos šeima keistą ir sudėtingą Amerikos sveikatos priežiūros sistemą pavadino „nežemišku kraštovaizdžiu“.) Konsjeržas nagrinėja gydančių gydytojų galimybes, pateikia nepriklausomas medicininės išvadas, užtikrina galimybę apsilankyti pas specialistus, pas kuriuos sunku patekti, bando sumažinti priimamų sprendimų riziką ir daro visus kitus būtinus dalykus. Žinoma, šios paslaugos teikiamos ne už dyką.

Taigi Timo medicininis konsjeržu tapo buvęs intensyviosios terapijos slaugytojas. Jis lydėjo klinikose besilankantį Timą ir jo artimuosius, vertė sudėtingus onkologijos ir genetikos terminus į kasdienę kalbą ir perduodavo informaciją Timą konsultuojantiems gydytojams, kurie, ja remdamiesi, siūlydavo tolesnius veiksmus.

Timas tvirtai tikėjo šiuolaikinių technologijų galia ir siekė tiksliai išsiaiškinti, kokios mutacijos įvyko jo ląstelėse, kad įgytos žinios būtų panaudotos vėžiui gydyti. Dabar, kai žinome, kad vėžys atsiranda dėl DNR pažeidimo, keičiasi visa šios ligos diagnostikos ir gydymo paradigma. Be to, jau žinoma, kad genetiniu lygiu egzistuoja milžiniška vėžinių ligų įvairovė – netgi manoma, kad šios ligos variantų skaičius beveik prilygsta Niujorko gyventojų skaičiui. Atsižvelgiant į šimtus tūkstančių genetinių mutacijų, kurios gali sukelti vieną ar kitą onkologinę ligą, kiekvieno paciento vėžys yra unikalus, nesvarbu, ar tai būtų, pavyzdžiui, didžiojo dylikapirštės žarnos spenelio, ar krūties vėžys. Svarbu tai, kad medicinos praktikoje gali ir nebūti kito paciento, kuriam būtų būdingos tokios pat piktybinės ligos ypatybės.

Ši stebėtina genetinė navikų įvairovė sunkiai dera su klinikinių tyrimų duomenų vidurkiais. Ar daug pacientų į gydymą reagavo kitaip, nei buvo tikimasi, ir ar skirtumas buvo reikšmingas? Juk jeigu įprasta mikstūra negelbsti,

---

\* Medicininis konsjeržas (*conciierge medicine*) – JAV ir kai kuriose kitose šalyse vis populiarėjantis paciento ir pirminės sveikatos priežiūros specialisto santykių modelis, pagal kurį pacientas už tam tikrą metinį arba sutartinį mokestį gali naudotis įvairiomis papildomomis sveikatos priežiūros specialisto paslaugomis, tokiomis kaip informacijos paieška, išskirtiniu aptarnavimu ir pan. Minėta paslauga įsigyjama atskirai arba papildant sveikatos draudimą. (*Vert. past.*)

kiekvienas pacientas nori žinoti, gal kažkur lentynoje stovi kitas buteliukas su jų vėžiui gydyti tinkamu preparatu... Galbūt tai chemoterapinis vaistas, paprastai nenaudojamas to organo vėžiui gydyti, tačiau sėkmingai veikiantis kitus piktybinius navikus ar net apskritai kitas ligas? Tokie pacientai kaip Timas ieško tikslių ginklų, kurie galėtų sunaikinti būtent jų unikalią vėžį.

Timas ir jo artimieji iš įvairių šaltinių, tarp kurių paminėtini radijas, internetinė reklama, draugai, giminaičiai ir pasamdytas medicininis konsjeržas, buvo daug girdėję apie naują kovos su navikais strategiją – *tiksliąją mediciną*. Tai visiškai kitoks „žvėris“ nei tradicinė citotoksinė chemoterapija – jo galios šaltinis – taiklumas, o ne vaistų stiprumas. Taikant tiksliosios medicinos metodus, stengiamasi remtis konkrečiais, dažnai netgi unikaliais duomenimis apie tai, kokios genetinės mutacijos būdingos duotajam navikui. Taigi siekiant aptikti vėžio silpnybes ir tikintis sudaryti geriausią kovos su juo schemą, surenkama daugybė genetinės informacijos. Vėliau, taikant matematinius algoritmus ir galingus kompiuterius, panašius į tuos, kokiais naudotasi nepilotuojamų orlaivių perduodamiems vaizdams apdoroti ieškant Osamos bin Ladenio slėptuvės, tiriami ne tik iš paskutinių konferencijų salės eilių gerai matomi statistiniai dėsningumai, medianos ir vidutinės vertės (kaip būna analizuojant klinikinius tyrimus), bet ir grafikuose sunkiai išvelgiami kraštutiniai, už kurių gali slypėti galimybės išgyti.

Timas pasirašė paciento sutikimą, ir jo tulžies latakų naviko mėginius, t. y. stiklelius su mikrometrų storio naviko gabalėliais, Timo onkologas ir mūsų ligoninė išsiuntė ištirti į neseniai įsikūrusią molekulinės diagnostikos įmonę Masačusetse. Tyrimas kainavo apie šešis tūkstančius dolerių, ir nors Timo draudimo bendrovė atsisakė apmokėti sąskaitą, dėl laisvosios rinkos sąlygomis veikiančios sveikatos apsaugos sistemos keistenybių minėta įmonė vis tiek atliko Timo mėginių tyrimą, už kurį niekas taip ir nesumokėjo. (Galima daug kalbėti apie tai, kodėl biotechnologijų įmonės kartais sutinka prarasti pinigus, jeigu dėl to galės išsikverbti į sparčiai augantį sektorių – šiuo atveju genetinės vėžio diagnostikos sritį – ir užsitikrinti pergalę ilgalaikėje perspektyvoje.) Nemokami genetiniai tyrimai gali būti labai naudingi pacientams, kurie pirmieji pasinaudojo šia gimstančia pažangia technologija.

Prie stiklelio priklijuotas pusiau skaidrus, žvelgiant pro smarkiai didi-

nantį mikroskopą drumstas auglio audinys medicininio plieno skalpeliu buvo atskirtas nuo nevėžinių audinių ir įdėtas į plastikinį mėgintuvėlį. Į pastarąjį pridėta fenolio, etilo alkoholio, įvairių druskų ir kitų reagentų, išvalančių DNR nuo kitų ląstelių fragmentų ir liekanų. Vėliau DNR, beveik nepastebimas taškelis mėgintuvėlio dugne, buvo perleista per iš Ramiajame vandenyne (prie Kalifornijos krantų) surinktų dumblių pagamintą agarozės gelį – amplifikuota ir padalyta į atskirus fragmentus. Po to, siekiant paruošti DNR sekoskaitai, buvo pridėta baltyminių fermentų – kai kurie fermentai buvo išskirti iš Jeloustono parko (Vajomingo valstijoje) terminiuose šaltiniuose gyvenančių bakterijų. Vėliau dar šiek tiek apdoroti milijardai nuskaitytų trumpų Timo naviko DNR fragmentų buvo uždėti ant nedidelių rutuliukų. Prie DNR fragmentų jungėsi komplementiniai nukleotidai, o šis procesas buvo nuolat fotografuojamas, siekiant nustatyti tikslią kiekvieno tokio rutuliuko nukleotidų seką.

Ieškant mutacijų, lygiagrečiai buvo atlikta kiek daugiau nei dviejų šimtų Timo naviko ląstelėse esančių genų sekoskaita. Nors jie sudarė tik maždaug 1 proc. visų žmogaus genų, pasirinkome juos dėl vienos svarbios priežasties – šie genų sutrikimai šiandien pasiduoda gydymui. Pastaroji aplinkybė skatina naujos krypties požiūrį, atveriantį kelią naujai, tikslesnei įvairių vėžio formų klasifikacijai, kuri turėtų pakeisti senąją, orientuotą į naviko atsiradimo vietą.

Supratome, kad aptikę tokių mutacijų Timo navike, galėsime pritaikyti esamus gydymo metodus ir užblokuoti vėžio plitimą sukeliančius ląstelių signalus. Pavyzdžiui, gydant tulžies latakų vėžį paprastai nenaudojami mutavusio geno BRAF (reguliuojančio vėžio ląstelių proliferaciją) veikimą slopinantys preparatai. Visgi jeigu atlikus tyrimą Timui būtų nustatyta šio geno mutacija, jis taptų laiminga išimtimi, ir BRAF veikiantys tikslaus poveikio vaistai jam būtų veiksmingi. Tai reikštų, kad jo ligą būtų galima valdyti stipraus šalutinio poveikio neturinčiomis tabletėmis, tad jam galbūt nebereikėtų plastikinės chemoterapijos porto sistemos dešinėje krūtinės pusėje, taigi jis negautų dar vieno galingo mulo kanopos smūgio. Kita vertus, nustačius AKT1 geno mutaciją, Timui reikėtų kreiptis į ligoninę Vokietijoje arba Kalifornijoje, prisijungti prie klinikinio tyrimo ir gauti neseniai sukurta mažo molekulinio svorio vaistą, kuris veikia būtent šio geno pažeidimus (o galbūt jis gautų tik karčią placebo tabletę). Na, o jeigu atverstos kortos parodytų vaistų poveikiui pasi-

duodantį mutacijų derinį, tai būtų tas pats, kaip laimėti aukso puodą.

Bet kodėl tokiu atveju už maždaug 10 000–15 000 JAV dol. nepatikrinus visų 20 000 Timo genų? Galiausiai, tai kainuoja mažiau nei daugelis tiksliosios (taikinių) terapijos vaistų nuo vėžio ar net ligininėje praleista savaitė. Gydytojai mėgsta duomenis. Visgi šiuo atveju dėl daugelio priežasčių buvo pasirinkta taisyklė „geriau mažiau, bet geriau“.

Atminkite, kad svarbiausias tiksliosios medicinos tikslas yra pasiduodančios gydymui genų mutacijos. Vienintelis klausimas, kuris iš tikrųjų rūpėjo Timui ir jo šeimos nariams – kokie vaistai geriausiai sunaikins naviką? Jeigu būtume nusprendę atlikti viso (arba didžiosios dalies) vėžinės ląstelės geno sekoskaitą, būtume gavę daugybę terabaitų informacijos, kurios didžioji dalis vis tiek nepadėtų parinkti geriausio gydymo. Gerai žinoma šiuolaikinės tiksliosios medicinos problema yra ta, kad mūsų gebėjimas gauti genetinę informaciją kol kas gerokai lenkia galimybes suprasti vienos ar kitos išvados reikšmę ir parinkti pacientui tinkamiausią gydymą.

Be to, DNR sekoskaitos specialistai (*cognoscenti*) žino, kad egzistuoja tokios reikšmingos geno mutacijos, kurios šiuo metu gali likti nepastebėtos net ir taikant pačias pažangiausias sekoskaitos technologijas. Norint nustatyti geno nukleotidų seką, visi DNR fragmentai sujungiami naudojantis kompiuterine programa. Šis procesas primena dėlionę, kai iš atskirų gabalėlių reikia surinkti vientisą vaizdą. Be to, dauguma mūsų organizmo genų turi dvi kopijas, taigi įsivaizduokite, kad renkate dėlionę, kurios kiekvienas elementas yra dubliuotas, o kad būtų dar „smagiau“ – tarp detalių yra daugybė elementų, apskritai neturinčių nieko bendro su dėliojamu paveikslėliu (taip yra todėl, kad atliekant DNR sekoskaitą kokybiški fragmentai visada sumišę su nekokybiškais). Jeigu jums galiausiai pavyks surinkti abu paveikslėlius ir kuriame nors iš jų liks vietos vienai detalei, tikriausiai žinosite, ką ten įdėti. Visgi jeigu šio likusio fragmento nukleotidų seka labai skiriasi nuo normalios, jį surasti ne taip paprasta, todėl dažnai jis tiesiog atsiduria tarp šiukšlių. Tai reiškia, kad navike gali būti labai smarkiai mutavusių genų, kurių tyrimas, deja, neatskleidžia.

Prisiminkime, kad patologai Timo naviko gabalėlius tyrė mikroskopu. Patologų darbas svarbus tiriant ligos pažeistą audinį, o kompiuterinės biologijos specialistų žinios būtinos analizuojant tą informacijos srautą, kuris tiesiog

liejasi iš DNR sekoskaitos įrenginių ir su jais susietų kompiuterių. Deja, šios pažangiausios mokslo srities – molekulinės genetikos – specialistų gebėjimai labai skiriasi: jums pasisekė, jeigu žinote specialistą, kuris gerai supranta, kaip „viskas sutvarkyta“.

Ieškodami molekulinės genetikos specialisto Timui, vengėme „barbių devydarbių“, deramai nemokančių jokio iš tų darbų. Norėjome rasti tokius kompiuterinės biologijos ekspertus, kurie išmanytų visas su mus dominančių genų mutacijomis susijusias subtilybes. Mano asmeninė hipotezė, kurios dar nepatvirtino klinikiniai tyrimai, buvo susijusi su tuo, kad kokybiškiausią informaciją apie gydomas mutacijas gausime pasirinkę laboratoriją, kurioje dirba geriausi šių genų specialistai, ir pavedę jiems sutelkti dėmesį į nedidelį genų skaičių.

Pavyzdžiui, kartą kolega kreipėsi į mane patarimo nustatant diagnozę. Maždaug mėnesį jis stebėjo tris storosios žarnos vėžiu sergančius pacientus, kurių navikų ypatybės leido įtarti su Lyncho sindromu susijusias mutacijas, tačiau iš kraujo (t. y. ne iš vėžinių ląstelių) gautos normalios DNR tyrimas paveldimų mutacijų nepatvirtino. Remdamasis savo patirtimi, naviko tyrimu, taip pat pacientų ir jų šeimos narių sveikatos istorijomis, išklėčiau prielaidą, kad bent vienu atveju susidūrėme su Lyncho sindromu. Be to, įtardamas, kad ši mutacija visais trimis atvejais greičiausiai praslydo pro akis, paskambinau tyrimus atlikusios molekulinės diagnostikos laboratorijos direktoriui ir paprašiau dar kartą ištirti pradinius duomenis. Vėl atidžiai išnagrinėjus genų sekoskaitos rezultatus, buvo aptiktos sunkiai pastebimos mutacijos, kurioms esant iš vienos geno kopijos dingsta kelios baltymus koduojančios atkarpos, nors likusios dalies DNR seka išlieka normali. Vienam pacientui tokia mutacija įvyko MLH1 gene – tolesni tyrimai tą patvirtino. Lyncho sindromo atveju maždaug 80 proc. susirgimų vėžiu sukelia delecijos (iškritos) arba dubliavimo tipo mutacijos. Taigi abejoju, kad darbu perkrautose molekulinės genetikos laboratorijose užsakius išsamius tyrimus galima gauti geriausią rezultatą.

Timo gydymui reikalingų genetinių taikinių paieška buvo sėkminga. Tiriamose naviko ląstelėse aptiktos genų ERBB2 ir EGFR mutacijos, kurioms gydyti jau prieinami tiek JAV maisto ir vaistų administracijos patvirtinti vaistai, tiek klinikinių tyrimų etapo preparatai.

Vienas iš pirmųjų taikinių chemoterapijos preparatų yra trastuzumabas\* – antikūnas, kuris jungiasi su geno ERBB2 sintetinamu baltymu ir blokuoja jo siunčiamus signalus. Genui ERBB2, kuris pradžioje buvo pavadintas *neu* ir kurį pirmą kartą 1979 m. aprašė Masačusetso technologijos instituto mokslininkai, tenka svarbus vaidmuo daugelio vėžio rūšių vystymesi. Visgi dėl to, kad šio geno mutacija dažniau aptinkama krūties vėžiu, o ne kitų formų vėžiu sergantiesiems pacientams, ir onkologijoje navikai tradiciškai klasifikuojami pagal pažeistą organą, pirmenybė buvo teikiama su krūties vėžiu susijusiems klinikiniams tyrimams.

Ironiška, kad nepaisant akivaizdžios ERBB2, kaip priešvėžinių vaistų taikinio, svarbos, XX a. devintajame dešimtmetyje atlikti pradiniai ikiklinikiniai šio geno tyrimai, atskleidę galimybę paveikti jį vaistais, kelių konkuruojančių laboratorijų atliktuose darbuose nebuvo panaudoti. Tai sulėtino su ERBB2 mutacijomis susijusių vaistų gamybą. Vėliau duomenų nesutapimas buvo aiškinamas „užterštų reagentų naudojimu, įrangos gedimais ir žioplomis klaidomis bandymus vykdžiusiose laboratorijose“<sup>2</sup>. Taip su ERBB2 mutacijomis susijusių priešvėžinių vaistų tyrimai įstrigo dar keleriems metams – iki tol, kol krūties vėžį diagnozavo biotechnologijų įmonės *Genentech* viceprezidento motinai. Tada tyrimai buvo atnaujinti, t. y. pradiniai tyrimai, pakartoti laikantis griežčiausių onkologijos standartų, patvirtino, kad preparatas prailgina krūties vėžiu sergančių pacientų gyvenimą. Šiandien jau patvirtinti trys ERBB2 baltymo veikimą slopinantys preparatai, o dar keli vaistai kuriami. Be to, dabar žinome, kad (kaip ir buvo spėjama nuo pat pradžių) minėtas genas susijęs ne tik su krūties, bet ir su kitomis vėžio rūšimis.

Taigi Timui pradėjus kitą chemoterapijos etapą, kartu su įprastais vaistais jam buvo skirtas ir trastuzumabas. Įvertinusi esamus argumentus, draudimo bendrovė sumokėjo už šį vaistą, nors jo poveikis tulžies latakų vėžiui nebuvo įvertintas atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais. Kaip ir tikėtasi, navikai Timo kepenyse sumažėjo, o jo sveikata pagerėjo. Nors vėžys neišnyko visiškai, Timas jaučiasi gerai ir džiaugiasi atsivėrusiomis gydymo galimybėmis, kurių nebuvo anksčiau.

\* Lietuvoje geriau žinomas šio vaisto pavadinimas *Herceptin*. (Vert. past.)

Tiriamų genų skaičiaus apribojimas teikia dar vieną privalumą – galima išvengti *incidentalomų* sindromo. Incidentalomos – tai atvejai, kai atliekant tyrimus aptinkami iš pradžių nenumatyti dalykai, atitraukiantys dėmesį nuo pagrindinės problemos. Kartais toks dėmesio nuokrypis gali turėti rimtų nenumatytų pasekmių.

Ši dažna medicinos problema susijusi ne tik su genetiniais tyrimais. Štai sykį sveikas vaikinys žaisdamas tenisą susižeidė petį. Gydytojas pasiūlė jam atlikti dešiniojo peties sąnario MRT, tačiau pacientas panoro „dėl viso pikto“ ištirti visą kūną. Kodėl gi to nepadarius, jeigu už tyrimus mokės draudimas? *Caveat emptor*\*. MRT parodė dėmelę dešiniajame plautyje. Intervencinius tyrimus atliekantis radiologas į šią dėmelę įsmeigė biopsijos adatą ir nustatė, kai tai klinikiniu požiūriu visiškai neįdomus mazgelis. Puiki žinia! Visgi atlikdamas biopsiją gydytojas netyčia pradūrė plautį, vaikiną ištiko kolapsas, ir jis atsidūrė ligoninėje su vamzdeliu krūtinėje. Pasveikęs nuo plaučių kolapso jis dar turės kurį laiką palūkėti, kol galės vėl grįžti į teniso aikštelę. Taigi gerybinis mazgelis plautyje nebūtų sukėlęs tiek problemų, jeigu pacientas nebūtų nusprendęs atlikti viso kūno MRT. Tiesa, tokius pacientų pageidavimus palaiko ir apmokėjimo už kiekvieną atskirą paslaugą sistema.

Ypač daug problemų incidentalomos sukelia atliekant tokius sudėtingus tyrimus kaip genomo sekoskaita, apimanti maždaug 3 mlrd. atskirų testų. Visgi incidentalomų sindromas gali pasireikšti ir tiriant ne tūkstančius, o tik maždaug porą šimtų vėžį sukeliančių genų.

Veronika – dar viena mano pacientė. Jai buvo atlikti panašaus genų rinkinio genetiniai tyrimai, kuriais buvo siekiama išsiaiškinti, kodėl būdama jauna ji susirgo kiaušidžių vėžiu. Buvo nustatyta tik vieno iš visų tirtųjų naviko genų mutacija – tai buvo *TP53*, vieno žinomiausių pasaulyje genų, vieno nukleotido pokytis. Apie šį geną parašyta tūkstančiai mokslinių straipsnių, o kai kuriuose iš jų jis dar vadinamas „genomo sargu“. Siekdamas ištirti jo veikimo mechanizmą, ne vienas mokslininkas tam skyrė visą savo mokslinę karjerą. Kadangi *TP53* taip aktyviai tiriamas, sukurta speciali jo mutacijų duomenų bazė – tokių konkrečiam genui skirtų informacijos šaltinių kol kas nėra daug.

---

\* Lot. Tegu pirkėjas būna apdairus (kokybė – pirkėjo rizika). (*Vert. past.*)

*TP53* koduojamas baltymas slopina vėžio vystymąsi. Visų pirma, dar prieš dalijantis ląstelėi, šis baltymas padeda nustatyti galimus ląstelės DNR pažeidimus – taip jis padeda užkirsti kelią mutavusių ląstelių dalijimuisi, taigi sumažina vėžio ląstelių atsiradimo pavojų. Paradoksas, kad mutavus pačiam *TP53* ląstelės su pažeista DNR pradeda nevaldomai dalytis, suformuodamos navikus. Taigi šis svarbiausias priešvėžinis genas pasikeitęs pats sukelia daugybę įvairių rūšių vėžio auglių.

Deja, su Veronikos navike esančia mutacija susijusių klinikinių tyrimų paieška buvo bergždžia.<sup>3</sup> Nors *TP53* mutacijos susijusios su naviko atsparumu standartiniams priešvėžiniams vaistams, beliko viltis, kad šios mutacijos atveju chemoterapija bus veiksminga.

Aiškaus plano neturėjome. Deja, nepaisant gausios informacijos apie įvairių *TP53* vaidmenį įvairiais būdais slopinant navikus, šio geno mutacijos aptikimas neturi didelės įtakos parenkant optimalų gydymą. Kai nepadeda mokslo žinios, sprendami, koks gydymas tinkamiausias konkrečiam pacientui, onkologai vadovaujasi nuojauta. Onkologija, įskaitant ir tiksliąją, vis dar suasmeninta. Esu įsitikinęs, kad kada nors sugebėsime išspręsti šią problemą ir sukurti veiksmingą gydymą, leidžiantį atkurti pažeistas geno *TP53* funkcijas. Deja, tokia diena dar neišaušo.

Veronikos navike aptikta mutacija atvėrė incidentalomų skrynią. Atlikus genomo sekoskaitą, paaiškėjo tik tiek, kad navike tikrai yra žalinga *TP53* mutacija. Visgi negalėjome pasakyti, ar ši mutacija atsirado visai neseniai, t. y. formuojantis augliui (vadinamoji *somatinė* mutacija), ar ji jau anksčiau buvo normaliose Veronikos organizmo ląstelėse (*germinalinė* mutacija).

Genetinė liga, kai geno *TP53* mutacija aptinkama visose normaliose organizmo ląstelėse, vadinama Li ir Fraumeni sindromu – ji taip buvo pavadinta pirmųjų šį sindromą aprašiusių amerikiečių gydytojų Fredo Li ir Joe Fraumeni jaunesniojo garbei. Nors minėtas sindromas gali būti perduodamas iš kartos į kartą, maždaug 10–20 proc. pacientų jis išsivysto iš naujai susidariusios mutacijos, kurios paciento giminėje anksčiau nebuvo. Vyresniems negu 50 metų asmenims, kurių šeimoje pasitaikė Li ir Fraumeni sindromo atvejų, rizika susirgti vėžiu 25 kartus didesnė už vidutinę. Be to, egzistuoja didesnė tikimybė, kad tokią mutaciją turintiems žmonėms išsivystys įvairios vėžio formos, tiek dažnai pasitaikančios, tiek retos, įskaitant ir kiaušidžių vėžį, kuriuo sirgo Veronika.

Ir Veronikos tėvo, ir motinos giminėje buvo asmenų, kuriems jaunystėje buvo diagnozuoti daugybiniai navikai. Tai reiškė, kad jeigu visose Veronikos ląstelėse yra DNR mutacija, ji tikriausiai paveldima ir ją gali turėti abu Veronikos vaikai. Veronikos artimiesiems paaiškinau, kad šiuo metu tiksliai to nežinome, nes Li ir Fraumeni sindromu sergantiems pacientams tokia geno *TP53* mutacija iki šiol nepasitaikė. Bet gal tai retas genetinis pokytis? Juk egzistuoja reti, mums dar nežinomi aleliai, kuriuos galime vadinti genomo „tamsiąja medžiaga“. O gal taip yra todėl, kad viešosiose duomenų bazėse sukaupta per mažai informacijos apie iš Šiaurės Europos kilusių moterų genetines ypatybes, kad galėtume ją palyginti?

Minėtos incidentalomos paskatino Veroniką ir jos artimuosius nerimauti taip smarkiai, lyg vėžio metastazės galėtų tiesiogiai išplisti ir jos vaikams. Taigi, nustatius mutaciją, atėjo metas įvertinti, ar ji galėjo būti perduota Veronikos palikuonims. Li ir Fraumeni sindromu sergančius vaikus būtina reguliariai tirti, nes yra didelė tikimybė, kad jiems išsivystys kraujų, raumenų, smegenų ar kitų organų vėžys.

Paprastai jaunesniems negu 18 metų vaikams neatliekame genetinių tyrimų, skirtų nustatyti onkologinius sindromus, kurie pasireiškia jau suaugus. Kodėl? Teigiamas tokių tyrimų rezultatas tik sustiprintų nereikalingą nerimą. Visgi jeigu įtariamas Li ir Fraumeni sindromas, tiriamo ir vaikus, nes vėliau intensyviai stebint, ar neatsiranda navikų, galima sumažinti kančias ir išgelbėti gyvybes. Ir vėl paradoksas – jeigu geno *TP53* mutacija yra tik auglyje, nieko padaryti negalima, bet jeigu ji būdinga visai šeimai, žinios apie ją gali būti naudingos. Be to, jeigu kūdikis pradėdamas pasitelkus dirbtinio apvaisinimo metodus, tai viena ligų, kuriai nustatyti atliekami priešimplantaciniai genetiniai tyrimai. Taip tėvai gali tikėtis susilaukti vaiko, kuriems nebūdinga didelė grėsmė susirgti vėžiu.

Veronikos geno *TP53* mutacijos tyrimo atsakymas buvo aiškus – rezultatas teigiamas. Duomenų, gautų atlikus lygiagrečiąją sekoskaitą, privalumas tas, kad gaunate kiekybinę informaciją, kurią galite kaip nors panaudoti. Kiekybiniai duomenys paprastai nepateikiami, todėl paskambinome į tyrimą atlikusią įmonę ir paklausėme, kokiai DNR daliai buvo būdinga minėta mutacija. Kiek padelsę, įmonės atstovai atsakė, kad mutacija buvo aptikta lygiai 5 proc. DNR – tai leido daryti prielaidą, kad ji būdinga tik augliui ir nebuvo

perduota vaikams. Li ir Fraumeni sindromas – dominantinė genetinė liga, taigi kad pasireikštų jo pasekmės, pakanka pusės pažeistų ir pusės sveikų genų. Jeigu Veronikos tyrimuose būtų aptikta po lygiai mutavusių ir normalių genų, būtų galima teigti, kad jos liga paveldima, ir toliau tirti iš vėžio nepažeistų ląstelių paimtą DNR, tačiau dabar Veronikos giminaičiai galėjo nesijaudinti dėl galimo Li ir Fraumeni sindromo perdavimo iš kartos į kartą. Deja, liga įveikė Veroniką, ir ji paliko šį pasaulį taip ir negavusi jokios naudos iš atlikto DNR tyrimo.

Dar vienas pavyzdys – Lawrence'as Andrew Magikas, arba tiesiog Larry's. Penkiasdešimt trejų metų Larry's buvo gerbiamas NiuJORKE įsikūrusio medicinos instituto imunologas, gebėjęs nukreipti antikūnus į taikinius. Larry's puikiai jautėsi, buvo geros fizinės formos ir kiekvieną savaitgalį Naujajame Džersyje dviračiu numindavo ne vieną šimtą kilometrų. Vyras niekada nerūkė, taurelę išlenkdavo tik draugijoje, nevartojo jokių vaistų, išskyrus multivitaminus, ir nedirbo su neįprastomis cheminėmis ar radioaktyviosiomis medžiagomis. Visgi vieną gražią vasaros popietę grįžusiam iš pasivažinėjimo dviračiu Larry'ui staiga sutriko virškinimas. Pradžioje jis pamanė meksikietišrame restorane suvalgęs per daug grietinės, tačiau kraujo tyrimai parodė kepenų funkcijos sutrikimą. Vėliau Larry'ui pradėjo skaudėti vidurinę nugaros dalį, ir kompiuterinė tomografija parodė kasos galvos naviką. Kaip ir Timui, Larry'ui buvo atlikta Whipple'o operacija, pašalinta didžioji dalis kasos. Deja, patologas lengvai aptiko daugybę vėžio ląstelių, iš kasos perėjusių į venas ir limfmazgius. Tai buvo blogas ženklas. Atliekant operaciją, buvo pašalinti vienuolika iš dvidešimt dviejų limfmazgių. Ištyrę juos patologai rado tokių pačių vėžinių ląstelių, kokios sudarė kasos naviką – tai reiškė, kad vėžys jau buvo išplitęs už kasos ribų.

Kasos vėžys – viena baisiausių diagnozių, nes nustačius šią ligą penkerius metus išgyvena tik 8 proc. pacientų. Taigi tai liga, kuriai būtina skubiai ieškoti veiksmingesnių gydymo būdų.

Lariui buvo skirtas standartinis chemoterapinis gydymas gemcitabinu – šis vaistas naikina visas sparčiai besidalijančias ląsteles. Visgi, nepaisant gydymo, Lario kepenyse susidarė trys naujos metastazės. Be to, jis tapo labai jautrus infekcijoms, nes vaistas labai sumažino imuninei sistemai svarbių leukocitų skaičių. Siekiant užkirsti kelią naujų navikų atsiradimui kepenyse,

Lariui, kaip ir Timui, buvo skirtas „mulo spyris“ – FOLFIRINOX, kuris jį taip išvargino, kad pacientui sunku būdavo ryte nueiti į darbą. Nepaisydamas šių sunkumų, Laris pradėjo šviestis onkologijos srityje. Jis skaitė literatūrą apie kasos vėžio priežastis ir su savo gydytojais aptarinėjo *New England Journal of Medicine* paskelbtus straipsnius apie įvairių gydymo būdų privalumus ir trūkumus. Taip šis puikus medicinos specialistas aktyviai prisidėjo prie savo gydymo.

Laris kreipėsi į mane dėl genetinio tyrimo, nes domėjosi savo diagnozės sąsajomis su šeimos sveikatos istorija. Jo motinai teko patirti daug išmėginimų. Įžengusiai į penktą dešimtį, jai buvo nustatytas storosios žarnos vėžys. Vėliau, sulaukusi 60 metų, ji susirgo gimdos vėžiu, o peržengus septyniasdešimties metų slenkstį ją pakirto mirtinas krūties vėžys. Lario močiutė iš motinos pusės krūties vėžiu susirgo būdama kiek vyresnė nei penkiasdešimties metų, o Lario pusseserė – vos sulaukusi trisdešimties.

Lario genetinis tyrimas atskleidė BRCA2 geno mutaciją. Kiaušidžių ir krūties vėžio riziką didinantys genai BRCA1 ir BRCA2 yra, ko gero, liūdniausiai pagarsėjusios genetinės ligų priežastys. Daugelis įžymybių, tarp kurių galima paminėti Angeliną Jolie, Sharon Osbourne ir Melissą Etheridge, atliko svarbų vaidmenį, pristatydamos visuomenei galimą šių mutacijų genetinių tyrimų naudą toms moterims, kurioms yra didelė rizika susirgti krūties vėžiu, bet kur kas mažiau žinoma, kad nuo šių mutacijų kenčia ir vyrai, nes jos didina kasos ir kitų organų vėžio išsivystymo tikimybę.

Laris yra žydas aškenazis. Maždaug kas keturiasdešimtas šios etninės grupės atstovas turi genų BRCA1 arba BRCA2 mutaciją, tuo tarpu visoje JAV populiacijoje minėtą mutaciją turi vienas iš 500 žmonių. Be to, 90 proc. BRCA1 arba BRCA2 mutaciją turinčių žydų aškenazių būdinga viena iš trijų dažnų mutacijų, kurios aptinkamos ir Lotynų Amerikos gyventojų genome. Galbūt taip yra todėl, kad XV a. kai kurie žydai perėjo į katalikybę arba, baimindamiesi Ispanijos inkvizicijos, judaizmą išpažindavo slaptai (panašiai, kaip ir kalbant apie Gošę ligą, apie kurią jau pasakojau pirmiau, mutacija galėjo paplisti per tuo metu Europoje gyvenusių žydų endogamines santuokas). Krūties vėžys išsivysto kiek daugiau negu pusei moterų, kurios yra BRCA1 arba BRCA2 mutacijų nešiotojos, ir maždaug viena iš šešių tokių moterų suserga kiaušidžių vėžiu. Rizika susirgti kasos vėžiu sudaro 5 proc. ir yra vienoda tiek

vyrams, tiek moterims.

Ieškodamas geriausio gydymo, Laris perskaitė apie neseniai sukurta grupę PARP inhibitoriais vadinamų preparatų, su kuriais buvo atliekami klinikiniai tyrimai. Beje, šių vaistų šalutinis poveikis kur kas silpnesnis negu tų preparatų, kuriuos Laris vartojo lig tol.

Ląstelės, kurioms būdingos genų BRCA1 arba BRCA2 mutacijos, praranda gebėjimą ištaisyti nutrūkusias abi dvigubos DNR spiralės gijas, vadina-  
muosius dvigubos grandinės pertrūkius. PARP1 – svarbus fermentas viengubos grandinės pertrūkiams ištaisyti. Gydant vėžį PARP inhibitoriais, ląstelės, kuriose yra mutavęs BRCA1 arba BRCA2 genas, miršta dažniau negu aplinkinės sveikos ląstelės. Svetainėje [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (tai nacionalinių sveikatos institutų remiamas naudingas informacijos apie klinikinius tyrimus šaltinis) Laris atrado, kad Filadelfijos ligoninėje vykdomi PARP inhibitorių klinikiniai tyrimai, kuriuose jis irgi gali dalyvauti. Ir nors Lariui du kartus per dieną teko vartoti po penkias vaisto *Rucaparib* tabletes, jos nesukėlė beveik jokio šalutinio poveikio. Praėjus keliems mėnesiams, vyras vėl pradėjo gerai jaustis ir savaitgaliais sėdo ant dviračio. Tikimės, kad jo sveikata nepablogės.

Onkologiniams ligoniams, kurių prognozė bloga, šiandien atsiranda daugiau vilčių. Pavyzdžiui, gydymas buvo naudingas ir Timui, ir Lariui – abu šie pacientai nepaprastai dėkingi už kokybiško gyvenimo laiką, kurį jie laimėjo, pasirinkę naujus gydymo metodus.

Dar turime atsarginių variantų, kuriuos galėsime panaudoti kovoje su Timo liga. Greta ERBB2, jo naviko ląstelės aktyviai sintetina epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) – tai ląstelių augimą skatinantis membranos baltymas. Šis genas dažnai ekspresuojamas gaubtinės ir tiesiosios žarnos, plaučių, galvos ir kaklo navikuose. Visgi jau prieinami keli kovai su juo skirti vaistai. Atsižvelgiant į tai, kad pradinis Timo didžiojo dvylikapirštės žarnos spenelio auglys po kelių chemoterapijos ciklų galėjo mutuoti, galbūt išlikusiose ląstelėse reikės ieškoti naujų taikinių, kuriuos galima sunaikinti vaistais. Be to, atsižvelgiant į didelį mutacijų, kurios būdingos Lyncho sindromu sergantiems pacientams, dažnį ir didelį į auglį prasiskverbiančių limfocitų skaičių ir pasitelkus naujus imuninę sistemą veikiančius preparatus, taip pat galima sustiprinti adaptyviosios imuninės sistemos kovą su vėžiu.

Nors šie nauji metodai kol kas dar neleidžia išsipildyti didžiausiai vėžiu

## BLOGASIS ANTRININKAS

sergančių pacientų svajonei – t. y. visiškai išgyti, jie leidžia į vėžį pažvelgti kaip į lėtinę ligą, kurią galima kontroliuoti, jei tik suprasime, iš kur atsiranda siaubingos piktybinės ląstelės, ir turėsime pakankamai įvairių vaistų su jomis kovoti. Nors tiek mokslinių pasiekimų, tiek finansinio gydymo prieinamumo pacientams atžvilgiu onkologijos dar laukia ilgas kelias, geriau suprasdami vėžio genetiką matome šios srities pažangą, ir tai įkvepia optimizmo.



## ŠEŠTAS SKYRIUS

# MADONA SU KŪDIKIU, MŪRAS IR SKIEDINYS

Savaitės viduryje Manhatane rasti auklę, kuri sutiktų trumpai pabūti su kūdikiu, neretai gali būti sunkiau, negu patekti pas gydytoją. Taigi jaučiausi pagerbtas, kai Samantha K. Berkeley, taip ir nesugebėjusi surasti auklės savo mažyliui, nors ir vėluodama, atvyko pas mane į genetikos kliniką. Be to, ji mane nustebino ir pradžiugino, atsinešusi su savimi gražų ir sveiką sūnų Giorgio, kuriam neseniai sukako šeši mėnesiai.

Gyvenime mačiau daug simpatiškų kūdikių, tačiau Giorgio buvo tikras angelėlis. Jis šypsojosi, gugavo, suposi moderniame vežimėlyje *Maclaren* tarsi atgijusi Donatelo skulptūra, tiesė rankutes į mamą, kol ši galiausiai paėmė jį ir patogiai pasisodino ant kelių. Giorgio plaukučiai buvo švelnūs, ploni, šviesūs, akys – dailios, apvalios, mėlynos, o skruostai tokie putlūs, kad juos taip ir norėjosi pakutenti.

Taigi žiūrėjau į šį vaikutį, kuris, patogiai įsitaisęs mamai ant kelių, visomis jėgomis stengėsi perstumti ryškius žaislinius žiedus, ir jaučiausi sutrikęs. Užmetęs akį į pacientų sąrašą perskaičiau, jog Samantha į mane kreipėsi todėl, kad jai buvo diagnozuotas Loeysso ir Dietzo (Loiso ir Ditso) sindromas. Tada dar kartą pažvelgęs į motiną ir vaiką pastebėjau, kad Samantha *turėjo* šiam

sindromui būdingų bruožų.

Ji buvo vos įžengusi į ketvirtąją dešimtį, aukštesnė nei 180 cm, liekna ir gerai išvystytais raumenimis. Samanthos veidas buvo pailgas, su ryškiais skruostikauliais, toli viena nuo kitos įsodintomis akimis (atrodė, kad šis bruožas dar labiau išryškėja jai šypsantis) ir mažu žandikauliu. Jos gomurys greičiausiai buvo aukštas ir išgaubtas. Samanthos rankos buvo grakščios ir ilgos, tiesą sakant, net ilgesnės už kojas. Jeigu ji ištiesdavo jas į šonus, pavyzdžiui, sportuodama, atstumas tarp pirštų galiukų būdavo didesnis už visą jos ūgį. Samanthos rankų ir kojų pirštai taip pat buvo elegantiškai ploni ir grakštūs, ir ji galėjo sulenkti juos taip, kaip niekada nepavyktų man, nesvarbu, kad ir kiek juos mankštinau. Pavyzdžiui, kairės ir dešinės rankų nykščius jai pavykdavo užlenkti taip, kad krumpliai būtų toli už rodomojo piršto.

Tokių bruožų visumą genetikai paprastai vadina *marfanoidiniu fenotipu* – šis terminas kilo iš pavadinimo genetinės ligos, kuria sergantys asmenys atrodo būtent taip. Minėtą ligą XIX a. pabaigoje pirmą kartą aprašė pediatras iš Prancūzijos Antuanas (Antoine) Marfanas, garsėjęs pastabumu pacientų apžiūrų metu. Nors daugybė žmonių, kurių bruožai panašūs į Samanthos, neserga genetinėmis ligomis, marfanoidinio fenotipo susiformavimą lemia ir daugiau negu dešimties genų mutacijos. Žvelgiant į Manhatano gatvėmis vaikštinėjančius praeivius gali atrodyti, kad ir minėtą sindromą turinčių pacientų bruožai susiformavo atsitiktinai, tačiau šis įspūdis apgaulingas, nes Marfano sindromą ir jam būdingą išvaizdą lemia po odos paviršiumi slypinčių konkrečių genų pokyčiai. Tiesa, panaši išvaizda gali atsirasti ir ne dėl genetinės ligos – fizinės ypatybės dažnai susidėlioja „tiesiog šiaip“, dėl atsitiktinio daugybės nepatologinių genetinių savybių derinio ir sudėtingos genų bei aplinkos tarpusavio sąveikos, apimančios ir fizinį aktyvumą bei mitybos įpročius.

Marfanoidinis fenotipas buvo būdingas ne vienai istorinei asmenybei, pradedant tokiais galingais ir žymiais asmenimis kaip Škotijos karalienė Marija (tais laikais, kai dauguma žmonių buvo žemaūgiai, ji buvo aukštesnė negu 180 cm), Egipto faraonais Echnatonu ir Tutanchamonu, Amerikos prezidentu Abrahamu Lincolnu (Abraomu Linkolnu), smuikininku virtuozu Nikolo Paganiniu ir baigiant tokia tamsia asmenybe kaip Osama bin Ladenas.

Šio veikėjo ūgis buvo 195 cm, o svėrė jis vos apie 70 kg. Jo pailgą siaurą veidą gerai žino daugelis, tačiau kovos su terorizmu tarnybų naudojamame

aprašė, be kita ko, buvo minimos ir ilgos plonos rankos bei pirštai. Bin Ladenas sveikatos problemos taip pat galėjo būti susijusios su Marfano sindromu: jis buvo trumparegis ir šlubavo – kai kas manė, kad tai lėmė iškrypęs stuburas ir kitos kaulų anomalijos. Atrodo, jį kankino ir virškinimo problemos, o dėl inkstų nepakankamumo buvo atliekamos dializės.<sup>1</sup>

Specialistai, besidomintys tiek nacionaliniu saugumu, tiek medicinine informacija, teigė, kad bin Ladenas galėjo sirgti homocistinurija – genetinė liga, kuria sergantiesiems asmenims taip pat pasireiškia marfanoidiniai bruožai. Homocistinuriją sukelia cistationino beta sintazės (CBS) arba, rečiau, sulfitoksidazės (SUOX) geno mutacijos. Beje, SOUX geno mutacijos išaiškėjo būtent Saudo Arabijoje, iš kurios kilusi bin Ladenų šeima. Minėti genai veikia sieros turinčių aminorūgščių, tarp jų ir homocisteino, apykaitą. Genų CBS ir SUOX mutacijos gali sukelti daugybę sveikatos problemų. Viena iš galimų pasekmių – ekstralastelinės matricos, arba jungiamojo audinio, baltymų, kuriuose yra sieros, struktūros pažeidimas. Toks pažeidimas lemia marfanoidinį fenotipą, kaulų trapumą, o netiesiogiai gali sukelti asmenybės sutrikimą ir net psichozės epizodus. Be to, gali susidaryti trombai, taip smarkiai pažeidžiantys inkstus, kad prireikia net dializės. Likimo ironija ta, kad jeigu bin Ladenas iš tiesų sirgo homocistinurija, 2001 m. rugsėjo 11 d. jis galėjo sulaukti tik padedamas šiuolaikinės tiksliosios medicinos, nes privalėjo vartoti piridoksina, betainą arba folio rūgštį. Labai tikėtina, kad jei ne vakarietiška medicina, bokštai dvyniai iki šiol stūksotų maždaug už 6 km į pietus nuo mano klinikos.

Po to, kai bin Ladenas buvo nužudytas savo slėptuvėje Pakistane, ČŽV išvežė jo kūną, kad ištyrus DNR būtų galutinai patvirtinta jo tapatybė. Būtų šaunu, jeigu ČŽV būtų atlikusi išsamų bin Ladenų genetinį tyrimą, kuris būtų padėjęs išsiaiškinti, ar tikrai bin Ladenui ir jo artimiesiems gimineičiams, kuriais Valstybės saugumo departamentas taip pat labai domisi, būdingos CBS, SOUX ar kitos su marfanoidiniu fenotipu susijusios geno mutacijos.

Marfanoidinė Abraomo Linkolno išvaizda kai kuriuos tyrėjus paskatino išsakyti prielaidą, kad jis taip pat sirgo genetinė liga – *daugybine endokrinine 2B tipo neoplazija*. Sergant šia liga, kakle esančioje skydliaukėje formuojasi augliai. Jaunystėje Linkolnas dažniausiai švariai skusdavosi arba želdino nedidelę barzdelę. Vėliau jis užsiaugino žymiąją ilgą barzdą, o kaklą slėpdavo po aukšta

marškinių apykakle, taigi kai kurie medicinos istorikai iškėlė prielaidą, kad prezidentas taip galėjo slėpti, pavyzdžiui, gerybinį kaklo naviką.

Daugybinė endokrininė 2B tipo neoplazija išorėje gali pasireikšti ir kaip spuogelius primenantys gerybiniai lūpų navikai. Ir tikrai, nuotraumose, kurios buvo padarytos dar Linkolnui gyvam esant (taip pat ir trijų jo sūnų nuotraumose), matyti kauburėliai ant lūpų, pakurstę spėliones apie daugybinę 2B tipo endokrininę neoplaziją.

2009 m., pasitelkus archeologijoje naudojamus genetinių tyrimų metodus, buvo ištirti keli likę Linkolno daiktai ir suknelės skiautė, kurią tariamai vilkėjo aktorė Laura Keene (Kin), vaidinusi Fordo teatro spektaklyje *Mūsų amerikietis pusbrolis* – šiame spektaklyje Linkolnas lankėsi tą vakarą, kad Johnas Wilkesas Boothas (Džonas Vilksas Butas) jį nužudė. Istorikai rašo, kad po šūvio L. Keene padėjo Linkolno galvą sau ant kelių, ir jos suknelė permirko prezidento krauju. Visgi tirtoje audinio skiautėje nebuvo matomų kraujo pėdsakų, o DNR tyrimas neleido padaryti galutinių išvadų dėl genų mutacijų.

Šiuolaikinėje kultūroje marfanoidiniai bruožai suteikia nemažai privalumų: taip atrodantys žmonės dažnai kelia pavydą, dėl jų varžosi modelių agentūros, režisieriai, treneriai ir bendramoksliai. Tokios asmens fizinės savybės kaip aukštas ūgis, lieknas kūno sudėjimas ir lankstumas mūsų visuomenėje labai vertinamos, net jeigu jomis pasižymintis asmuo neužsiima veikla, kuriai tokios savybės būtinos. Pavyzdžiui, į sąrašą *Fortune 1000* įtrauktų įmonių generaliniai direktoriai vidutiniškai 7 cm aukštesni nei daugelis iš mūsų. Tą patį galima pasakyti ir apie daugumą Amerikos prezidentų, modelių ir Holivudo žvaigždžių. 182 cm arba aukštesni vyrai per metus uždirba maždaug 5 000 JAV dol. daugiau negu ne tokie išstypę jų kolegos. Pavartykite parduotuvių *Bloomingdales* arba *Saks Fifth Avenue* katalogus, kino menui skirtą *IMDb* svetainę arba kandidatų į prezidentus ar gubernatorius puslapius ir suprasite, ką turiu omenyje.

Minėti bruožai gali paskatinti žmones rinktis modelių ar krepšininkų karjerą. Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinė krepšinio asociacija (NBA), vykdanči kandidatų atranką pagal fizinės savybes, taip pat tikrina, ar šie neserga tam tikromis genetinėmis ligomis, kurioms būdingas marfanoidinis fenotipas. Asmenys, kuriems nustatomos tokios ligos, negali tapti NBA žaidėjais dėl padidėjusios aortos plyšimo rizikos.

Marfanoidiniams sindromams taip pat gali būti būdingi įvairūs skausmai ir kitos sveikatos problemos, pavyzdžiui, funkciniai širdies užėsiai ar trumparegystė, kurie, nors ir nemalonūs, nesukelia negalios ir nekelia pavojaus gyvybei. Remdamasis savo, kaip gydytojo, patirtimi galiu pasakyti, kad dauguma pacientų, sergančių marfanoidinį fenotipą sukeliančiomis ligomis, to nė neįtaria, o juos gydantys gydytojai dažnai nepajėgia aptikti šių sindromų, nes pacientui gali skirti vos penkiolika minučių ir privalo sutelkti dėmesį į skubiausias sveikatos problemas.

Visgi kai kuriais atvejais mutacijų padariniai gali būti katastrofiški. DNR tyrimas atskleidė, kad tokia buvo ir Samanthos sveikatos būklė. Tarp paveldimų ligų, kuriomis sergantiems asmenims būdingas marfanoidinis fenotipas, pirmiausia, žinoma, reikia paminėti paties dr. Marfano aprašytą Marfano sindromą, kuris, kaip manoma, pasitaiko maždaug vienam iš 10 000 žmonių. Tai, kad panašūs marfanoidiniai bruožai pasireiškia sergant daugeliu skirtingų genetinių ligų, kurių pasekmės taip pat labai skiriasi, atrodo, sutrikdė net patį Marfaną. Ligą jis aprašė 1896 m. stebėdamas penkiametę mergaitę Gabrielę, kuri, panašu, sirgo ne Marfano sindromu, bet kita jungiamojo audinio liga – galbūt Bealso sindromu, arba įgimta kontraktūrine arachnodaktilija (CCA).<sup>2</sup>

Marfano sindromą ir CCA sukelia, atitinkamai, baltymus fibriliną-1 ir fibriliną-2 sintetinančių genų mutacijos. Nors šių genų pavadinimai skamba panašiai, jų mutacijos gali turėti labai skirtingą poveikį konkrečiam asmens gyvenimui. Rimčiausia Marfano sindromo komplikacija yra staigi mirtis dėl svarbiausios organizmo kraujagyslės – aortos plyšimo. Šiuo sindromu sirgo aukštaūgė amerikietė tinklininkė Florence Hyman (Florens Haiman), kuri 1984 m. olimpinėse žaidynėse laimėjo sidabro medalį. 1986 m. ji staiga mirė plyšus aortai per varžybas Japonijoje, o Marfano sindromas jai buvo diagnozuotas tik po mirties. Panašus likimas ištiko ir rašytoją bei kompozitorių, populiaraus miuziklo *Bohema* autorių Johnataną (Džonataną) Larsoną – panašu, kad menininkui nuo įtampos pakilo kraujo spaudimas, tad mirtis plyšus aortai jį ištiko vos dieną prieš miuziklo premjerą Niujorke. Šiam menininkui taip pat buvo diagnozuotas Marfano sindromas, deja, ir vėl po mirties.

Kita vertus, kontraktūrinė arachnodaktilija CAA kur kas mažiau grėsminga. Pavyzdžiui, praėjus maždaug šimtui metų žinome, kad Marfano pacientė Gabrielė, kuriai buvo būdingas marfanoidinis fenotipas, iki pat paau-

glystės neturėjo jokių širdies bėdų (apie tolesnį jos gyvenimą nieko nežinome). CCA sindromas pasitaiko ir kitiems žinduoliams, pavyzdžiui, galvijams. Šia genetinė liga sergantys veršeliai dėl neįprastai ilgų galūnių kaulų būna aukšti, tačiau jiems nebūdinga staigi mirtis dėl kraujagyslių plyšimo ar kitų gyvybei pavojingų komplikacijų.

Mūsų kūnai sudaryti iš ląstelių ir jungiamojo audinio. Jeigu įsivaizduotume, kad dauguma ląstelių yra plytos, tai tarpląstelinė medžiaga būtų šias plytas jungiantis skiedinys. Jungiamasis audinys prilaiko, atskiria ir sutvirtina visus kūno organus bei išlaiko juos savo vietose. Be to, šis audinys, kartais dar vadinamas ekstraląsteline matrica, užpildo tarpus tarp ląstelių, o jį patį sudaro įvairių rūšių specializuotos ląstelės. Kartais toks audinys tvirtas lyg cementas, sustiprinantis pastato sienas (pavyzdžiui, nagai ir kaulai), o kartais minkštas ir elastingas (pavyzdžiui, nosies ir ausų kremzlės). Įvairių rūšių jungiamasis audinys palaiko kitus organus ir sudaro daugiau negu pusę kūno tūrio ir masės. Šiame audinyje veikia šimtai genų, sintetinančių tokius įvairius baltymus kaip kolagenai, miozinai, keratinai, fibriliniai ir kiti *-enai* ir *-inai*. Minėti baltymai sudaro sudėtingai susipynusią įvairių savarankiškai susiformavusių skaidulų struktūrą, kurioje tos skaidulos veikia „lipduko“ principu ir kartais gali netgi savaime atsikurti.

Veikiant daugeliui papildomų genų, šias struktūras papildo įvairūs sudėtingi „kabliukai ir skriemuliai“, „termoizoliacinės ir hidroizoliacinės“ medžiagos. Minėtiems „priedams“ taip pat tenka svarbus vaidmuo, nes to paties geno koduojami, tačiau skirtingai „dekoruoti“ baltymai gali sudaryti tiek poringą inkstą, tiek tvirtus kaktos kaulus.

Ankstesniais dešimtmečiais įvairių rūšių jungiamasis audinys įprastai buvo laikomas pasyviu organų „šeimininkų“ vergu. Šiandien jau suprantame, kad dauguma organų kur kas demokratiškesni, o jungiamasis audinys intensyviai bendrauja su ląsteliniiais ir sincitiškais kolegomis, siekdamas palaikyti organizmo vientisumą ir homeostazę. Organų ląsteles supančio jungiamojo audinio siunčiami signalai padeda išvengti kraujagyslių plyšimo, kaulų lūžių, staigaus apakimo ir kitų ligų.

Be to, jungiamasis audinys siunčia svarbius signalus kraujui ir imuninei sistemai, neleidžia plisti vėžinėms ląstelėms. Taigi šis audinys panašus į „išmanųjį namą“, kuris pats rūpinasi savo būkle ir ją valdo, pavyzdžiui, visą die-

ną automatiškai reguliuoja temperatūrą taip, kad būtų sunaudojama mažiau energijos, tačiau liktų maloniai šilta, valdo buitinius prietaisus, automatiškai atrakina ir užrakina duris, įleidamas ir išleidamas gyventojus, arba jums atostogaujant užsienyje siunčia žinutę, kad namuose esantis vandens šildytuvas ką tik prakiuro. Tokią sąveiką galima užtikrinti naudojantis belaidžiu ryšiu ir, pavyzdžiui, išmaniojo telefono programėle. Galime sakyti, kad gyvo organizmo jungiamasis audinys yra tam tikra *daiktų interneto* atmaina, nes nuolat siunčia informaciją gretimoms ląstelėms.

Marfano sindromo atveju baltymo fibrilino-1 geno mutacijų poveikis dvejopas. Visų pirma, susilpnėja kraujagysles, akis, stuburą ir kitus organus sutvirtinantys audiniai. Be to, tokios mutacijos pažeidžia kito baltymo, dar vadinamo *beta transformuojančiu augimo faktoriumi* (TGFβ), signalų slopinimą. Pernelyg aktyvus TGFβ silpnina aplink kraujagysles, pavyzdžiui, aplink aortą, išsidėsčiusius lygiuosius raumenis ir juos sutvirtinančią ekstraląstelinę medžiagą. Tai svarbi informacija, nes tam tikros rūšies vaistai, skirti kraujospūdžiui mažinti – angiotenzino receptorių II antagonistai – gali sumažinti ne tik kraujo spaudimą, bet ir TGFβ koncentraciją. Taigi tokie receptorių antagonistai kaip *Losartan* Marfano sindromą turintiems žmonėms padeda išvengti aortos plyšimo.

Nesunku spėti, kad jungiamojo audinio rūšių labai daug, taigi šį „skiedinį“ „gamina“ šimtai genų. Kaip ir kalbant apie bet koki mechanizmą, kuriame daug aktyvių elementų, toks didelis dalyvaujančių genų skaičius gali kelti problemų. Visiškai įmanoma, kad beveik kas dešimtas žmogus turi kokių nors mutacijų, lemiančių daugiau nei 70 šiandien žinomų jungiamojo audinio ligų.

Tad kodėl taip sutrikau, pamatęs ant motinos kelių guguojantį laimingą Giorgio? Moterims, kurioms diagnozuotas Loeyso ir Dietzo sindromas (pavadintas šių belgo ir amerikiečio gydytojų vardu – tai jie XX a. dešimtojo dešimtmečio pabaigoje nustatė, kokiuose genuose vyksta mutacijos asmenims, turintiems anksčiau vadintą II tipo Marfano sindromą), nėštumo reikia vengti bet kokia kaina, nes jo komplikacijos gali būti mirtinos. Gal suklydau ir supainiojau pacientus? Kai klinika perpildyta (jau nekalbant apie ligoninių informacinio tinklo gedimus), gali kilti sunkiai įveikiama painiava, kurią, deja, teko patirti jau ne kartą.

Nors Loeyso ir Dietzo sindromas pasitaiko palyginti retai – vienam žmogui iš milijono – jį sukelia bent keturių genų mutacijos. Visi jie daro didelę įtaką ląstelės infrastruktūrai, taip pat jungiamojo „skiedinio“ gamybos valdymui ir koordinavimui. Šiame gamybos procese dalyvauja baltymai sudėtingais pavadinimais: transformuojantis beta augimo faktorius<sup>3</sup> ir kaulų morfogenetinis baltymas – su Marfano sindromu susijusio fibrilino-1 giminaičiai.

Jei vienas ar keli iš šių nedidelių genų neleidžia tarpląsteliniam „cementui“ sukietėti iki reikiamos konsistencijos, pačiose netinkamiausiose vietose gali rasti didelių problemų. Ypač didelis pavojus kyla aortai. Aorta yra didžiausia žmogaus organizmo kraujagyslė. Tai svarbiausias kanalas, jungiantis širdį su kiekvienu kūno organu, galima sakyti, kraujotakos sistemos Brodvėjus. Susitraukdama širdis maždaug kartą per sekundę išmeta kraujo bangą. Marfano sindromu, Loeyso ir Dietzo sindromu bei kitomis jungiamojo audinio ligomis sergantiems pacientams šio didelio vamzdžio, t. y. aortos, vientisumą palaikantis jungiamasis cementas gali „atsiklijuoti“ ir sukelti staigią katastrofą.

Dar vienas organas, keliantis didelį pavojų Loeyso ir Dietzo sindromu sergančioms moterims, yra gimda. Nėštumo metu gimdoje auga vaisius, kurį supa vaisiaus vandenys, taigi ji labai išsitempia. Jeigu motina serga Loeyso ir Dietzo sindromu, gimdą su kūdikiu supantis jungiamasis audinys gali plyšti, ir pasekmės tiek motinai, tiek negimusiam kūdikiui vėlgi gali būti lemtingos.

Samantha žinojo turinti Loeyso ir Dietzo sindromą, nes jos tėvui buvo būdinga ne tik atitinkama išvaizda, bet ir kitas simptomas – progresuojantis aortos išsiplėtimas, matomas atliekant echoskopiją ir kompiuterinę tomografiją. Tai reiškė, kad jo aortos apvalkalas buvo prastos būklės – ateityje jis galėjo sukelti didelių problemų, todėl aortos lanką reikėjo stiprinti chirurginiu būdu implantuojant plastikinį tinklėlį. Aortos lankas yra ta vieta, į kurią atsimuša iš širdies plūstančio kraujo bangos, todėl jis patiria didžiausią spaudimą. Plastikinis tinklėlis sutvirtina tokį pažeistą „vamzdį“, kai šis dėl skysčio slėgio ima plėstis.

Aortos problemos įsuka ydingą ratą. Panašiai kaip pučiamas oro balionas plonėja ir labiau išsitempia, kraujagyslės sienelė, išsiveržusi į išorę, taip pat silpsta net ir nesmarkiai padidėjus kraujo srautui arba spaudimui. Šį reiškinį apibūdina medicininis terminas aneurizma. Aortos aneurizmai pasiekus tam tikrą dydį, išsiplėtusi kraujagyslės sienelė gali plyšti arba išsisluoksniuoti

(kraujagyslė gali atsiskirti nuo apvalkalo), o prakiurusi aorta gali sukelti staigią mirtį. (Visa Amerika atkreipė dėmesį į šią ligą po to, kai aktorius Johnas Ritteris, kaubojus vaidinusi aktorius ir dainininko Texo Ritterio sūnus ir tokių populiarių televizijos programų kaip *Three's Company* (*Trys – jau kompanija*) žvaigždė, sulaukęs vos 54 metų, 2003 m. staiga mirė trūkus aortos aneurizmai.) Siekiant sumažinti aortos plyšimo riziką būtina keisti gyvenimo būdą, atsisakyti rūkymo ir palaikyti mažą cholesterolio kiekį.

Deja, aneurizmos simptomai dažnai nepastebimi, kol ji netampa gana didelė. Didelė aneurizma gali pasireikšti stipriais krūtinės arba nugaros skausmais (priklausomai nuo to, kokia aortos dalis atsiskiria nuo jungiamojo audinio apvalkalo), galvos svaigimu (nes į galvą nepatenka pakankamai kraujo), padažnėjusiu širdies plakimu ar pasunkėjusiu kvėpavimu (nes ima trūkti kraujo kitiems organams).

Be to, Samanthos tėvui net tris kartus buvo atšokusi akies tinklainė. Tinklainės atšoką sukelia susidėvėjęs arba plyšęs akies obuolį prilaikantis jungiamasis audinys. Paprastai taip nutinka gyvenant įprastą gyvenimą, o ne dėl traumų, pavyzdžiui, kritimo arba automobilio avarijos. Ši problema gali pasireikšti staigiu šviesos blyksniu vienoje akyje, nes mechanškai išsitempusios šviesos receptorių ląstelės siunčia smegenims elektros impulsus, kurie klaidinamai interpretuojami kaip paparacų blyksčių siausmas.

Šiandien tinklainės atšoka dažniausiai nesunkiai gydoma pasitelkus lazerinę chirurgiją, tad, kaip ir daugumai Loeyso ir Dietzo sindromu sergančių žmonių, Samanthos tėvui pavyko atkurti pažeistą regėjimą. Vienkartinė tinklainės atšoka dažniausiai nedomina genetikų, nes taip gali nutikti bet kam. Antras kartas jau esti įtartinas, tačiau ir tai gali būti tiesiog nesėkmė. Visgi jei atšoka pasikartoja tris kartus, vargu ar galima kaltinti nepalankiai susiklosčiusias aplinkybes, tad Samanthos tėvas buvo įtrauktas į Marfano sindromo ir kitų panašių genetinių ligų tyrimų programą. Atliekant šiuos tyrimus jam ir buvo nustatyta SMAD3 geno mutacija – rečiausia Loeyso ir Dietzo sindromo priežastis.<sup>4</sup>

Taigi „genetinis žaibas“ į Samanthos šeimą trenkė du su puse karto – šios šeimos nariams buvo nustatyta iki tol nežinoma mutacija, ir dar tokiam gene, kurio mutacijos rečiausiai tampa minėtos retos genetinės ligos priežastimi. Iš esmės tai reiškė, kad beveik neturėjome informacijos, leidžiančios nors šiek

ties patikimai prognozuoti, kokių sveikatos problemų gali kilti Samahntai.

Tiesa, šiokių tokių užuominų galėjome gauti ištyrę jos šeimos sveikatos istoriją. Samantha pasakojo man, kad marfanoidinis fenotipas buvo būdingas ir jos močiutei iš tėvo pusės. Be to, močiutei du kartus buvo atšokusi tinklainė, taigi panašu, kad ir ji turėjo tokią pat geno SMAD3 mutaciją. Visgi ši moteris išgyveno daugiau negu 60 metų, mirė dėl kitų priežasčių ir niekada nesiskundė nei prastu regėjimu, nei kokiomis nors aortos problemomis ar kitais su minėtu sindromu aiškiai susijusiais simptomais. Dar svarbiau tai, kad močiutės jungiamasis audinys, atrodo, neskaitė vadovėlių, kuriuose aprašomos Loeyso ir Dietzo sindromui būdingos problemos – ji sėkmingai išnešiojo ir pagimdė du sveikus sūnus. Visgi močiutės duktė (Samanthos teta) turėjo aortos problemų ir jau buvo stebima gydytojų. Ištyrus Samanthą ir jai buvo nustatyta tokia pati SMAD3 geno mutacija, kaip ir jos tėvui.

Samantha labai protinga, puikios matematinės mąstysenos, be to, turi tikslųjų mokslų srities daktarės laipsnį, kurį įgijo prestižiniame universitete. Visada malonu, kai pacientas akivaizdžiai protingesnis už gydytoją ir gali aktyviai bendradarbiauti. Samantha aiškiai suprato savo būklę ir daug žinojo apie dirbtinį apvaisinimą (IVF) bei priešimplantacinius genetinius tyrimus. Be to, šiandien Loeyso ir Dietzo sindromu sergančios moterys gali pasinaudoti pakaitine motinyste. Tai reiškia, kad jeigu Samantha panorėtų susilaukti dar vieno vaiko, apvaisintos jos kiaušialąstės galėtų būti perkeltos į kitos moteris gimdą, ir Samantha galėtų išvengti aortos arba gimdos plyšimo pavojaus.

Visgi nors šie metodai šiandien gerai išvystyti, buvo ir ne tokių akivaizdžių dalykų, į kuriuos Samantha norėjo atsižvelgti. Motinystė jai buvo ne tik sąvoka, bet labai svarbus asmeniškasis patyrimas. Nepaisant savo pasiekimų aukštojoje mokykloje, ji nusprendė kuriam laikui atidėti karjerą į šalį ir atidėti savo vaiko ar vaikų auginimui. Samantha nerimavo dėl to, kad minėtos genetinės technologijos gali pakenkti jos ryšiui su kūdikiu nėštumo metu. Ji manė, kad taikant genetinius metodus galima prarasti didžiąją dalį nėštumo teikiamo malonumo ir džiaugsmo. Sprendžiant tokią lygtį svarbu įvertinti riziką, tačiau ją skaičiuojant motinos ir vaiko ryšio neįmanoma išreikšti procentais. Be to, Giorgio neturėjo jokių fizinių Loeyso ir Dietzo sindromo požymių, todėl Samantha nusprendė vaikystėje neatlikti jam genetinių tyrimų. Prieš daugelį metų, kai mokiausi medicinos mokykloje, gimdos plyšimas buvo

laikomas būdingu Marfano sindromui. Visgi šiandienė genetikos pažanga leidžia suskirstyti ligas pagal molekulinis mechanizmus, nes žinome, kokios konkrečios mutacijos jas sukelia. Taigi buvo nustatyta, kad minėta komplikacija dažniausiai pasitaiko Loeyso ir Dietzo sindromu sergančioms moterims (kol nebuvo žinoma, kokių konkrečių genų mutacijos lemia šias išoriškai panašias ligas, pastarasis sindromas buvo vadinamas II tipo Marfano sindromu). Galimybės tiksliau apibrėžti panašiais simptomais pasižyminčias ligas leidžia žmonėms geriau suprasti su jomis susijusią riziką.

Visgi yra daug dalykų, kurių vis dar nežinome. Pavyzdžiui, kalbant apie Samanthos atvejį, turime labai nedaug statistinių duomenų apie tai, kas gali nutikti pacientui. Pažeisto Samanthos geno pokyčiai nedažnai sukelia šį ir taip retą sindromą, o konkreti jos šeimai būdinga mutacija anksčiau medicinos literatūroje apskritai nebuvo aprašyta. Tokiais atvejais diagnozę tenka ekstrapoliuoti remiantis turimais duomenimis apie Loeyso ir Dietzo sindromą, sukeltą kitose geno atkarpose atsiradusių mutacijų. Be to, jos pačios šeimoje buvo asmenų, kuriems ši mutacija kėlė problemų, tačiau, kita vertus, jos močiutė pagimdė du sveikus vaikus, o jos gyvenimo trukmė buvo įprasta tam laikui.

Taigi mums pabandžius geriau suprasti ir prognozuoti galimas problemas paaiškėjo, kad genetinio tyrimo rezultatai tam tikru mastu prieštarauja šeimos sveikatos istorijai. Be to, ištyrę Samanthos aortą neaptikome jokių išsiplėtimo požymių, taigi rimtų su nėštumu susijusių problemų rizika tapo kur kas mažesnė.

Pirmasis Samanthos nėštumas praėjo be komplikacijų, ji pagimdė Giorgio ir planavo susilaukti dar vieno vaiko. Jai vis dar sunku apsispręsti, ar norint sumažinti riziką verta pasitelkti šiandien mums prieinamus molekulinis metodus. Nėra teisingo ar neteisingo atsakymo į šį klausimą. Genetinėje lygtyje asmeninės nuostatos svarbesnės už griežtus pradinius duomenis. Pasakiau Samanthai, kad ja dėtas ir vadovaudamasis tuo, ką žinau apie Loeyso ir Dietzo sindromą, tikriausiai pasinaudočiau dirbtiniu apvaisinimu ir priešimplantaciniais genetinėmis tyrimais siekdamas užtikrinti, kad kūdikis nepaveldės šios mutacijos. Visgi negaliu priimti sprendimo už Samanthą. Mano užduotis – kuo išsamiau informuoti ją apie šiuolaikinių technologijų atveriamas galimybes, kurios gali būti jai naudingos, o pacientės likimas priklausys tiek nuo jos sprendimų, tiek nuo geno. Šiandien Samantha, jos vyras ir Giorgio gyvena

gerai.

Pradžioje Samantha sakė, kad ir kito vaiko planuoja susilaukti natūraliai. Vis dėlto, kai paskambinau jai vėliau norėdamas sužinoti, kaip sekasi jų šeimai, ji jau buvo linkusi atlikti IVF ir priešimplantacinius genetinius tyrimus – ne savo, bet Giorgio ir būsimo vaiko labui. Samanthai prasidėjo širdies problemos, kurias lėmė dėl Loeyso ir Dietzo sindromo pakitęs jungiamasis audinys – tai buvo pirmosios šio sindromo sukeltos komplikacijos. Tačiau būtent dėl jų ji pradėjo geriau suprasti, kaip svarbu apsaugoti pačiai ir apsaugoti būsimą vaiką, apskritai tausoti sveikatą, kad galėtų pati auginti savo nuostabius vaikus.

## SEPTINTAS SKYRIUS

# PAŽINK SAVO GENOMĄ

**E**lektroniniu paštu ir telefonu tiek daug bendravau su Lutzu ir Genevieve'a Ringolskij, kad kai galiausiai vieną šaltą žiemos dieną jie apsilankė mano klinikoje, atrodė, kad esame seni pažįstami. Tai buvo labai sėkminga ir garsi niujorkiečių mokslo daktarų pora. Patyręs kiekybinės analizės specialistas ir rizikos valdymo ekspertas Lutzas ilgą laiką dirbo investicijų valdytoju tarptautiniu mastu žinomame rizikos draudimo fonde, o Genevieve dėstė Amerikos ir Europos istoriją prestižinės privačios Niujorko mokyklos magistrantams. Po darbo sutuoktiniai drauge leido laiką, rūpindamiesi Niujorko socialinio teisingumo problemomis ir filantropija. Be kita ko, jie mokė praktinio finansinio raštingumo pagrindų ispaniškai kalbančius nepasiturinčius Harlemo gyventojus.

Nors abu juos vargino tam tikros lėtinės ligos, pagal mano klinikos standartus šie pacientai buvo gana sveiki. Genevieve'a sirgo opiniu kolitu – uždegimine žarnyno liga, tačiau daugiau tokių susirgimų jos šeimoje nepasitaikė. Nors ši liga gali išsivystyti kūdikystėje, Genevieve'ai simptomai pasireiškė tik suaugus. Galiu tik pasidžiaugti, kad aprašius šios poros ir jų šeimų sveikatos istorijas mano užrašuose liko nemažai tuščios vietos. Tokia „rašymo krizė“

džiugina kiekvieną medicininės genetikos specialistą.

Tad koks rūpestis juos atvedė pas mane? Gera sveikata. Sutuoaktiniai norėjo kuo ilgiau išlikti sveiki. Šie pacientai kreipėsi į licencijuotą genetinę konsultantę Eleanorą siekdami išsiaiškinti, ar iš savo genomo informacijos jie galėtų pasisemti žinių, kaip išlikti sveikiems dar ilgus dešimtmečius ir apsaugoti nuo ligų du savo vaikus, iš kurių vienas buvo dvidešimtmetis jaunuolis, o kitas – paauglys. Be to, Lutzas ir Genevieve'a stengėsi padėti vargstantiems niujorkiečiams ir norėjo, kad šiam svarbiam darbui galėtų vadovauti ir toliau. Taigi jų sprendimą kreiptis į genetikus galima vadinti ilgalaikę investiciją ir patikimu apsidraudimu nuo sveikatos krizių. Be to, jie norėjo daugiau sužinoti apie savo etninę kilmę ir gauti kitų nemedicininų žinių, kad galėtų atkurti savo šeimos istoriją.

Sutuoaktiniai suprato, jog sveikatos draudimo sistema tikrai nepadengs jų genomo sekoskaitos išlaidų, ir buvo pasirengę už tyrimus mokėti iš savo kišenės. Trumpai tariant, jie norėjo sužinoti tai, ką jau žinojo ir tūkstančiai kitų gana sveikų (ir dažniausiai turtingų) amerikiečių. Man patinka pacientai, išmanantys daugiau už mane – tą galiu pasakyti ir apie šią porą, kuri į genetikus kreipėsi po ilgų svarstymų ir apmąstymų. Jie gerai suprato viso genomo sekoskaitos riziką, naudą ir ribotumus.

Lutzas ir Genevieve'a mokėjo dirbti su dideliais duomenų masyvais, todėl pradinius sekoskaitos failus pageidavo gauti standžiajame diske, kad ateityje, kai bus nustatyti nauji ligų genai, o tyrimų metodai bus atnaujinti ir patobulinti, galėtų pakartotinai išanalizuoti savo genomus.

Mūsų susitikimas, kuriame dar dalyvavo genetikos konsultantė, truko ilgiau nei valandą. Išsamiai aptarėme esamas žinių apie genomą ribas ir genų variantus, kurių reikšmės šiuo metu negalime paaiškinti, galimus pavojus, kurie gali kilti dėl nemalonių atsitiktinių išvadų, taip pat mažai tikėtiną, bet įmanomą genetinės diskriminacijos pavojų ir kitus klausimus. Ir Lutzas, ir Genevieve'a pasirašė po tris atskiras informuoto asmens sutikimo atlikti genetinius tyrimus formas: viena jų buvo skirta ligoninei, kita – tyrimų laboratorijai, kurioje bus atliekama sekoskaita, o trečia reiškė sutikimą atlikti mokslinį tyrimą, skirtą geriau suprasti gentinių tyrimų bei viso genomo sekoskaitos naudos ir rizikos santykį. Žmogaus genomą sudaro apie 22 000 genų, kuriuose yra maždaug 180 000 egzonų, o dauguma mutacijų, kurias gebame atpažinti ir

## PAŽINK SAVO GENOMĄ

suprasti, vyksta būtent egzomuose. Egzomas – tai tie 2 proc. žmogaus genomo, kurie vykdo svarbiausią užduotį, t. y. sintetina baltymus. Paprastai egzomo sekoskaita laikoma veiksmingu metodu siekiant nustatyti tokius DNR sekos pokyčius, kuriuos galima aiškiai įvardyti kaip genetines ligas sukeliančias mutacijas.

Visgi Lutzio ir Genevieve'os norui geriau save pažinti netrukus iškilo rimta kliūtis. Niujorko valstijoje pacientai genetinius tyrimus gali užsisakyti tik tuo atveju, jei tam pritaria Niujorko valstijos sveikatos departamentas. Kadangi viso genomo ir egzomo sekoskaita – gana nauji tyrimai, kurie kitose valstijose buvo pradėti vos prieš kelerius metus, Niujorke nebuvo sertifikuotų tyrimų laboratorijų, kuriuose juos būtų galima užsakyti. Taigi mes su Eleanorą padavėme prašymą padaryti Lutzui ir Genevieve'ai išimtį ir atlikti sekoskaitą atsižvelgiant į aukštą jų intelektą ir tai, kad jie gerai suprato egzomo sekoskaitos riziką ir naudą. Vadovaudamiesi instrukcijomis, faksu išsiuntėme prašymą leisti pasinaudoti Hjustone (Teksaso valstijoje) įsikūrusio Baylboro medicinos koledžo molekulinės laboratorijos paslaugomis. Minėtoje laboratorijoje jau buvo atlikti keli tūkstančiai tokių tyrimų, ir dėl jų kokybės nekilo jokių problemų. Padavę prašymą, laukėme apie dešimt dienų, kol faksu gavome atsakymą iš Olbanio. Jame buvo rašoma, kad Niujorko valstijos sveikatos departamentas atmetė Lutzio ir Genevieve'os prašymus atlikti viso genomo sekoskaitą ir viso egzomo sekoskaitą. Taigi norą informaciją apie savo genomą turėti standžiajame diske... jiems teks tiesiog užmiršti.

Aš pats paskambinau į valstijos Sveikatos departamentą, norėdamas apskusti šį sprendimą. Departamento specialistams paaiškinau, kad kalbama apie du puikiai išsilavinusius ir protingus pacientus, kurie kreipėsi konsultacijos į du licencijuotus genetikus ir remdamiesi gauta informacija tikisi kuo ilgiau išsaugoti sveikatą. Be to, paminėjau, kad laikėmės Amerikos medicinos genetikos kolegijos ir Amerikos genetikos konsultantų draugijos rekomendacijų. Visgi Sveikatos departamentas atmetė ir šį prašymą argumentuodamas, kad Lutzas ir Genevieve'a pernelyg sveiki viso genomo sekoskaitai.

Taigi vienintelis genetinės diskriminacijos (tiksliau, atvirkštinės genetinės diskriminacijos) atvejis, su kuriuo man teko asmeniškai susidurti per aštuoniolika gydytojo genetikos praktikos metų, buvo Niujorko valstijos valdžios sprendimas, kad egzomo genetinių tyrimų galima atlikti tik tiems, kurių asme-

ninė ar šeimos narių sveikatos istorija leidžia įtarti genetinę ligą. Dangoraižyje *Empire State* dirbantys valstijos tarnautojai nutarė, jog genetinė informacija nesant genetinės ligos rizikos gali būti pernelyg pavojinga, taigi vadovaudamiesi Hipokrato principu „nepakenk“ jie nusprendė, kad galima žala (tiek Lutzui ir Genevieve'ai, tiek visuomenės sveikatai) viršija galimą tokio tyrimo naudą. (Kai kuriuos nerimą dėl visuomenės sveikatos keliančius dalykus, susijusius su paplitusia sveikų asmenų genomo sekoskaita, išsamiai nagrinėsiu kitame šios knygos skyriuje, *XX–XY karta*.)

Kita vertus, visiškai teisėtai ištirti savo genomus ir gauti failus su visa pradine informacija Lutzas ir Genevieve'a galėjo bet kurioje kitoje JAV valstijoje arba Kanadoje. Tikėtina, kad tokius tyrimus atlikti leidžiama daugumoje valstijų, nes svarbiausia šios medicinos šakos organizacija – Amerikos medicinos genetikos ir genomikos kolegija – 2012 m. parengė rekomendacijas, pagal kurias leidžiama profilaktiškai tirti sveikų asmenų genomą, jeigu jie prieš tai konsultavosi su medicininės genetikos specialistais (kaip tą padarė Lutzas ir Genevieve'a), ir pasirašė dokumentą patvirtindami, kad visiškai supranta galimą riziką.<sup>1</sup>

Man taip ir magą paklausti: neįau kiekvienas Niujorko valstijos gyventojas turėtų nešioti kortelę su išpėjimu (panašiu į tuos, kurie rašomi ant cigarečių pakelių), kad žinios apie savo genetiką kenkia sveikatai? Be to, jeigu savo DNR sekoskaitą jie gali atlikti tiesiog nuvykę į Naująją Džersį, negi jų genetinės ypatybės pasikeis važiuojant Džordžo Vašingtono tiltu per Hadsono upę?

Na, ir galiausiai, kam iš tiesų priklauso genomas? Ar sveiki žmonės turi turėti teisę susipažinti su savo pačių DNR? O gal tai pernelyg galinga ir potencialiai pavojinga informacija, druskos stulpais pajėgi paversti net tokius mąstančius ir išsilavinusius žmones kaip Lutzas ir Genevieve'a?

Nuostata, kad genetinė informacija yra ypatinga, todėl turėtų būti vertinama kitaip nei visa kita medicininė informacija, vadintina *genetikos išskirtinumu*. Žvelgiant į istoriją atrodo, kad toks požiūris atspindi seniai atmestus *vitalizmą* palaikiusius argumentus.

Vitalizmas – tai filosofiniai įsitikinimai, kad esminį gyvų organizmų ir negyvosios materijos skirtumą lemia *élan vital* – tam tikra nemateriali gyvybinė jėga, kuri kartais (bet ne visada) prilyginama žmogaus sielai. Vitalistai manė, kad organinių molekulių negalima sukurti iš neorganinių medžiagų.

Visgi šią nuomonę 1828 m. paneigė Friedrichas Wöhleris (Frydrichas Viole-  
ris), iš neorganinių komponentų susintetinęs svarbiausią šlapimo sudedamąją  
dalį – šlapalą. Ar praėjus beveik dviem šimtmečiams neturėtume to paties  
pasakyti ir apie DNR – išsklaidyti prietarus, kad ši molekulė pasižymi tam  
tikromis stebuklingomis savybėmis, kurios genetinius tyrimus išskiria iš kitų  
diagnostikos procedūrų?

Didžiausią nerimą dėl DNR tyrimų poveikio visuomenės sveikatai ke-  
lia tai, kaip pacientai gali reaguoti į vadinamąsias *atsitiktines*, arba *antrines*,  
*išvadas*, apibrėžiamas kaip „sąmoningos patogeninių ar galimų patogeninių  
genų pokyčių paieškos rezultatai, aiškiai nesvarbūs diagnostinių tikslų, kurių  
siekiant buvo atliktas sekoskaitos tyrimas, požiūriu“.<sup>2</sup>

Atsitiktines išvadas genetikai vertina kitaip negu kitus tyrimus atliekantys  
gydytojai. Pavyzdžiui, jeigu pacientui atliekamas krūtinės ląstos kompiuteri-  
nės tomografijos tyrimas, gydytojas rentgenologas prieš procedūrą neturėtų  
klausti: „Rengiamės tirti plaučius. Gal reikėtų ištirti ir kaulus? Jeigu pastebėsi-  
me, kad kaulams kažkas negerai, ar norite tai sužinoti? O gal renkatės nežinią?  
Gera, pasirašykite sutikimą... O raumenys? Rašykitės dar ir čia... Ką daryti,  
jeigu pastebėsime aortos aneurizmą, kuri gali plyšti? Ar norite tai žinoti?“ Ir  
taip toliau. Tačiau jeigu esu Niujorko valstijoje dirbantis genetikas ir atlieku  
DNR tyrimus – t. y. tiriu mano specializaciją atitinkančią organizmo dalį –  
teisiniu ir etiniu požiūriu privalau elgtis būtent taip.

Tvirtinu, kad DNR neturi jokių stebuklingų ypatybių – nors tai gausus  
informacijos šaltinis, jis iš esmės nesiskiria nuo kitų rūšių medicininių duo-  
menų. Galbūt ši informacija dar neįprasta, tačiau ji nėra iš esmės kitokia.  
Remdamasis patirtimi galiu tvirtai teigti, kad žmonės, kuriems buvo tinkamai  
paaiškinta su genomo sekoskaita susijusi rizika, jos privalumai ir trūkumai,  
turėtų gauti informaciją apie savo DNR.

Eksperimentinių medicinos tyrimų, kuriuos gydytojai atliko patys su savimi,  
istorija ilga ir įdomi. 1931 m. Werneris Forssmannas per savo dilbio veną  
įvedė kateterį, kontroliuodamas rentgeno spinduliais nukreipė jį į kaklą, tada  
nuleido į dešinįjį prieširdį, lignoninės liftu persikėlė į kitą aukštą ir ten padarė  
rentgeno nuotrauką. Už šį žygdarbį jam buvo suteikta fiziologijos ir medicinos  
srities Nobelio premija. 1950 m. Williamas J. Harringtonas sau perpylė

paciento kraujo, kuriame buvo labai mažai trombocitų, ir įrodė, kad paciento organizme buvo autoimuninių antikūnų, kurie sumažino trombocitų koncentraciją ir Harringtono kraujyje. Visgi negalima pamiršti ir niūrių istorijų. 1885 m. Danielis Carriónas sąmoningai užsikrėtė bakterijomis *Bartonella*, norėdamas patikrinti, ar jos iš tiesų sukelia bartoneliozę (taip ir buvo), ir po kelių savaičių mirė nuo šios ligos.

Taigi netrukus po to, kai valstija atmetė mano pacientų prašymą, įkvėptas Forssmanno ir Harringtono (bet ne Carrióno) pavyzdžių, nusprendžiau atlikti savo genomo sekoskaitą, nors tam ir nebuvo pakankamo medicininio pagrindo (bent jau pagal Niujorko valstijos standartus). Tai padariau norėdamas geriau suprasti šio tyrimo naudą ir riziką, be to, man buvo labai smalsu pažvelgti į savo organizmo „vartotojo instrukciją“.

Mano sveikata visai neblogo (nepaisant maždaug 5 perteklinių kilogramų), todėl tam, kad genomo sekoskaitą galėčiau atlikti teisėtai, turėjau pasikonsultuoti su profesionaliu genetiku, dirbančiu ne Niujorko valstijoje. Konsultacijos dėl savo genomo tyrimo nusprendžiau kreiptis į Henry'į Lynchą (Henrį Linčą), kuris yra aprašęs Lyncho sindromą. Lynchas teikia genetinės konsultacijas jau ne vieną dešimtmetį, be to, jis yra artimas mūsų šeimos draugas ir mano tėvo, kuris anksčiau dirbo gastroenterologu, kolega. XX a. aštuntajame dešimtmetyje Henry'is drauge su mano tėvu specialiai įrengtu furgonu netgi keliavo po Vidurio Vakarų ir nemokamai atliko kolonoskopijas tiems kaimo vietovių gyventojams, kurių giminėje buvo pasitaikę susirgimų virškinimo trakto vėžiu, tačiau kurie neturėjo galimybių pasinaudoti kokybiškomis medicinos paslaugomis. Taigi Henry'is mane pažinojo dar nuo tada, kai mokiausi pradinėje mokykloje.

Henry'is – genetikas iki pat kaulų smegenų. Prisimenu jo pasakojimą, susijusį su tuo, kaip jie drauge su dermatologu Ramonu Fusaro XX a. dešimtojo dešimtmečio pradžioje pirmą kartą aprašė FAMMM sindromą, dėl kurio pacientams susidaro daug priešvėžinių apgamų ir melanomos židinių. Taigi Henry'is ir Ramonas lėktuvu skrido į Alabamą, norėdami ištirti FAMMM sindromu sergančią šeimą. Per skrydį Henry'is pastebėjo atipinius apgamus ant palydovės kaklo ir rankų, bet ne ant veido (tai būdinga FAMMM sindromui, kuriuo sergant veidas dėl nežinomų priežasčių lieka švarus). Buvo ankstyvas rytas, lėktuve buvo vos keletas keleivių. Taigi Henry'is ir Ramonas be užuo-

lankų, kaip tikri profesionalai, pasiūlė skrydžio palydovei greitai ją apžiūrėti. Jie nuėjo į lėktuvo galą, ir moteris nusivilko palaidinukę – visa jos krūtinė ir nugara buvo nusėta atipinių apgamų, kaip ir būna esant FAMMM sindromui.

Nors kai kurie žmonės šioje situacijoje gali įžvelgti seksualinę potekstę, Henry'io ir Ramono interesai buvo tik profesiniai, susiję tik su medicina. Lėktuvui nusileidus, palydovė nedelsdama kreipėsi į dermatologą.

„Žinoma, Stevenai, – pasakė Henry'is. – Mielai tau padėsiu.“ Tada šiek tiek patylėjo. „Ar yra konkrečių dalykų, kurie kelia tau nerimą? Pažįstu tavo šeimą jau ne vieną dešimtmetį ir nemanau, kad jūsų giminėje egzistuotų didelė kokios nors genetinės ligos rizika.“

„Taip ir yra, – sutikau, – bet esu vienas iš tų, kurie nerimauja dėl savo sveikatos. Be to, pasinaudodamas genomo informacija norėčiau išlikti sveikas iki senatvės.“ Tada šiek tiek pagalvojęs pridūriau: „Tiesiog noriu žinoti – tai svarbiausia.“

Henry'is nusijuokė: „Supranti, tai kažkas panašaus, kaip sudaužyti stiklinę per žydiškas vestuves... Kai ji suskyla į tūkstančius šukių, jau nebesuklijuosi. Galbūt tos žinios gali atitraukti tave nuo darbo ir šeimos.“ Taigi Henry'is siūlė man neskubėti su genomo sekoskaita ir dar šiek tiek pagalvoti. Genetikų raginimas neskubėti, dažnai lydimas ne vienos diskusijos, paprastai skamba konsultuojant pacientus, kuriems įtariamos neišgydomos ligos, turinčios didelę tikimybę pasireikšti, pavyzdžiui, Huntingtono liga.

Taigi Henry'io siūlymas neskubėti privertė mane suabejoti. Genetiniai tyrimai iš tiesų yra alternatyva labiau tradicinio ir kur kas pigesnio būdo gauti medicinos žinių: išnagrinėti savo šeimos arba savo sveikatos istoriją. Ar tikrai sužinočiau ką nors naudingo, ko nežinojau iki šiol? Gal pinigų, kuriuos planuoju išleisti genetiniams tyrimams, geriau skirti atostogoms su šeima San Diege? Visgi atostogos truks vos keletą dienų, o medicininio turizmo laikais, kai amerikiečiai vyksta į kitas šalis norėdami pasinaudoti pigesnėmis gydymo procedūromis, visada galėsiu leisti į virtualią kelionę po savo genomą. Galbūt tai padės man atrasti genetinius ryšius tiek su šiuo metu gyvais giminaičiais, tiek su per pastaruosius 200 000 metų gyvenusiais protėviais. Iš savo asmeninės ir šeimos sveikatos istorijos žinojau, kad tikimybė manyje aptikti kokią nors problemą, kurią reikėtų gydyti, gana nedidelė. Konsultuojant pacientus dėl genetinės rizikos, ji kartais vadinama *išankstine tikimybe*. Apskritai kal-

bant, žmogui, kurio sveikatos istorija tokia nuobodi kaip mano, tikimybė rasti mutaciją, kurią reikėtų gydyti, yra maždaug 1–3 proc. Man svarbesnė buvo genetinė informacija, leidžianti geriau pažinti savo genetinę kilmę ir genetines savo šeimos ištakas. Be to, jeigu mano genome bus aptiktos pavojingos recesyviosios mutacijos, tyrimas gali būti naudingas mano vaikams. Kita vertus, ar nepradėčiau nerimauti sužinojęs, kad turiu svarbaus su kokia nors liga susijusio geno pokytį, kurio reikšmė dar nežinoma? Kaip ir įspėjo Henry'is Lynchas, tokios žinios gali priversti mane nerimauti, tačiau nesuteiks galimybės imtis kokių nors prevencinių veiksmų. Ar tai nesukeltų tokio nerimo ar net depresijos, kurie gali trukdyti džiaugtis gyvenimu?

Žinojau, kad nebūtina iš karto tirti viso genomo – galima pasirinkti tam tikras genų grupes ar net atskirus genus, o kitų apskritai netirti. Pavyzdžiui, vienas iš DNR struktūros atradėjų Jamesas Watsonas paskelbė savo genomą internete, tačiau jis nenorėjo žinoti apie Alzheimerio ligos riziką ir prieš jam pranešant rezultatus pareikalavo šią informaciją pašalinti. Tai buvo jo asmeninis pasirinkimas.

Visgi gal buvau kiek naivus, tačiau nusprendžiau ne tik atlikti tyrimą, bet ir pasirinkau viso genomo sekoskaitą, nors supratau, kodėl daugelis žmonių gali nenorėti sužinoti apie neišgydomas mutacijas, galinčias sukelti nepageidaujamą nerimą ir depresiją.

Taigi gydytojas tapo pacientu. Kitą kartą apsilankęs Henry'io klinikoje Nebraskoje leidau paimti kraujo mėginį ir pasirašiau sutikimą atlikti genetinį tyrimą. Kambario temperatūros mėginį į tyrimų laboratoriją išsiuntė *Federal Express*, nes DNR paprastai labai stabili.

Nors per beveik dvidešimt gydytojo praktikos metų neturėjau nė vieno paciento, kuris būtų skundęsis dėl genetinės diskriminacijos (Lutzo, Genevie'os ir Niujorko valstijos istorija kiek kitokia), ir logika sakė, kad tikimybė ją patirti labai maža, dabar, kai *pats tapau pacientu*, nerimavau kur kas labiau, todėl atidžiai ir kelis kartus perskaičiau Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymą. Jame rašoma, kad jeigu tyrimas atskleistų genų mutaciją, kurios prognozė bloga (porą kartų pamiršau namų raktus – gal tai ankstyvos demencijos požymis?), minėtas įstatymas neleistų darbdaviui dėl to manęs atleisti. Panašiai įstatymas garantavo, kad dėl genetinės diskriminacijos neprarasiu sveikatos draudimo. Kaip ir kai kurie kiti pacientai, svarsčiau, ar

nevertėtų padidinti gyvybės draudimo sumos ir įsigyti papildomo ilgalaikės slaugos draudimo. Visgi atsižvelgdamas į nedidelę išankstinę nerimą keliančių mutacijų tikimybę (galbūt pernelyg optimistiškai tapatinau save su Forssmanu ir Harringtonu, o ne su Carriónu) ir genamas noro pažinti savo genomą, tęsiau, ką buvau nusprendęs.

Genomo sekai nuskaityti prireikė ne vieno mėnesio, kol galiausiai galėjau susitikti su savo „genominiu antrininku“. Mano organizmo „vartotojo instrukcija“ buvo įrašyta nedideliame sidabro spalvos standžiajame diske, tokiame pat ploname, kaip mano gimimo liudijimas. Man kilo mintis, kad galbūt vieną dieną šią informaciją bus galima panaudoti siekiant klonuoti mano organus ar net mane patį, o jeigu prireiks naujo trimačio spausdintuvu atspausdinto inksto arba širdies, čia įrašyti visi su audinių suderinamumu susiję genai, taigi reikiama informacija jau paruošta. Galbūt ateityje kas nors norės mane prikelti iš numirusiųjų, kad parašyčiau šios knygos tęsinį? O gal, kad ir kaip niūriai tai skambėtų, mirsiu nespėjęs išmokėti hipotekos už savo namus ir būsto paskolų bendrovė *Fannie Mae* mane klonuos ir privers dirbti tol, kol nebus padengta visa skola...

Kalbant apie gautų rezultatų aiškinimą, mano, kaip profesionalaus genetiko, patirtis kuždėjo, kad turėčiau sutelkti dėmesį ne į pustonius, o į tai, kas „juoda ir balta“ – tuos genų pokyčius, kurie akivaizdžiai nekenksmingi, ir tuos, kurių mutacijos keičia baltymų struktūrą didindamos tikimybę susirgti. Toks „juodos ir baltos“ genetinės informacijos aiškinimo derinys kartais vadinamas *interpretomu*. Minėtą aiškinamos informacijos rinkinį sudaro genai, kurie labai didina tam tikrų ligų riziką, ir jų aleliai, kuriuose tikėtina mutacija. Mano atveju šis sąrašas buvo trumpas, galbūt todėl, kad tyrimą atlikau ne dėl medicininių priežasčių.

Tiesa, mano motina kilusi iš žydų aškenazių, ir jai, įžengusiai į penktąją dešimtį, buvo diagnozuotas krūties vėžys. Auglys buvo laiku aptiktas per krūtų apžiūrą, ir jį pavyko visiškai pašalinti, vėžiui neišplitus į limfmazgius ar kitas kūno vietas. Motina visiškai pasveiko, ir nors nuo tada praėjo beveik 40 metų, jai neatsirado nei naujų auglių, nei antrinių metastazių. Krūties vėžys – dažna žydų aškenazių liga, todėl mano motina galėjo pagrįstai prašyti draudimo bendrovės apmokėti su šia liga susijusius genetinius tyrimus, tačiau ji niekada to nepadarė.

## GENOMŲ AMŽIUS

Ji sakė: „Jei susirgsiu, tai susirgsiu, o kol kas ir taip turiu dėl ko nerimauti. Kas žino, kokią ligą man dar gali aptikti... Nenoriu net galvoti apie jokiais genetines problemas.“ Ji nuolat tyrėsi dėl vėžio, tačiau nenorėjo, kad papildomi tyrimai sudrumstų jos sielos ramybę, stengėsi tiesiog toliau gyventi įprastą gyvenimą.

\*\*\*

Motina augo nacizmo ir holokausto laikais, todėl ją vertė nervintis pati genetinių tyrimų tema ir tai, kad gautą informaciją galima panaudoti stigmatizavimui. Tikimybė, kad aš, jos sūnus, paveldėjau kurio nors BRCA geno mutaciją, didinančią krūties, kiaušidžių ir kasos vėžio riziką, yra maždaug 4–13 proc. Ar gali būti, kad grėsmė susirgti kasos vėžiu man didesnė? Arba dar blogiau, ar BRCA geno mutaciją galėjau perduoti savo dukroms?

Vyriškosios lyties giminaičiams iš mano tėvo pusės būdingas didesnis už normą cholesterolio lygis, tačiau mūsų šeimoje nepasitaikė ankstyvo insulto, infarkto ar aortos aneurizmos atvejų. Gal ir aš esu paveldimą hipercholesterolemiją sukeliančių genų (LDLR, APOB arba PCSK9) mutacijos nešiotojas? Jau sukurta veiksmingų vaistų nuo šios ligos, taigi jie gali padėti išsaugoti sveikatą senatvėje. Kita vertus, šoką gali sukelti jau tokių vaistų kaina. Ar nebus taip, kad savo šeimos narių pensijoms skirtas santaupas išleisiu vaistams, kurių man iš tiesų nereikia, nes, nepaisant padidėjusio cholesterolio kiekio, mano giminaičiai iš tėvo pusės yra ilgaamžiai?

Sekoskaita atskleidė, kad mano organizme nėra nei BRCA, nei su hipercholesterolemija susijusių genų mutacijų. Visgi tam tikra informacija mane nustebino: sekoskaitos ataskaitoje buvo nurodyta, kad turiu akivaizdžią gerai žinomo geno mutaciją, kuri sukelia ligą net tada, kai pažeista tik viena geno kopija. Mutavęs genas per vidurį perkerpa svarbų baltymą, ir šis, akivaizdu, negali tinkamai atlikti savo funkcijų.

Minėtas genas vadinasi ARID1a, o jo mutacija sukelia retą genetinę ligą, vadinamą Coffino ir Siris sindromu. ARID1a padeda sudėlioti DNR į tvarkingas grupes, primenančias ant siūlo suvertus ir ant ritės užvyniotus karoliukus, kurie padeda prireikus „įjungti“ arba „išjungti“ reikiamus genus. Taigi tinkamas šio geno veikimas svarbus visų rūšių mūsų organizmo ląstelėms, o jo

mutacijos pasekmės gali būti dramatiškos.

Asmenims su Coffino ir Siris sindromu būdingi veido ir mažųjų rankų pirštelių defektai, nes išorinės plaštakos dalies ląstelės žūva dar vaisiui vystantis gimdoje. Taigi kūdikis gimsta be mažųjų rankų, o kartais ir be mažųjų kojų pirštų. Panašiai, dar būnant gimdoje, vaisiui išvysto ir kai kurie būdingi veido bruožai – sergantiems tokiu sindromu žmonėms būdinga plati burna, viršūnosė, putlios lūpos, kartais – riesta nosis, atviros šnervės, ilgos blakstienos ir tankūs, tamsūs išlenkti, lyg nubrėžti pieštuku, antakiai.

Pirmiausia apžiūrėjau savo rankas. Dešimt pirštų, visi vietoje. Tą patį galėjau pasakyti ir apie kojų pirštus. Norėdamas būti tikras, dar kartą juos perskaičiavau. Po to nedelsdamas padariau tai, ką padarytų bet kuris save gerbiantis medicininės genetikos specialistas – savo *iPad*’e atsidariau programėlę *Face2Gene* ir pasidariau asmenukę.

Programėlėje *Face2Gene* naudojami pažangūs veido atpažinimo algoritmai, pradžioje taikyti teroristams atpažinti minioje. Dabar jie padeda diagnozuoti įvairias genetines ligas, lemiančias konkrečius veido bruožų pokyčius, pavyzdžiui, minėtus ryškius antakius sergant Coffino ir Siris sindromu. Tačiau ir *Face2Gene* programinė įranga nesutiko su tuo, kad galiu turėti Coffino ir Siris sindromą – tai patvirtino mano įtarimus, kad atliekant sekoskaitą arba duomenų analizę įsivėlė klaida.

ARID1a mutacijos beveik visiems minėtą sindromą turintiems asmenims sukelia pažinimo sutrikimus, kurie anksčiau buvo vadinami vidutinio sunkumo protiniu atsilikimu. Jiems taip pat būdinga sutrikusi kalba, be to, gebėjimas reikšti mintis nukenčia labiau nei kalbos suvokimas. Tarp kitų būdingų požymių galima paminėti žemą ūgį (tai iš dalies pasakytina ir apie mane) ir klausos praradimą (tiesa, kol kas girdžiu neblogai, bet žmona įsitikinusi, kad mano klausos visai prasta, nors, kita vertus, tai galima susieti su visų vaikinų ir vyrų Y chromosoma). Na ir galiausiai, šis sindromas lemia padidėjusią kepenų vėžio riziką.

Taigi, ką visa tai reiškia? Galbūt turiu geno ARID1A mutaciją, kuri dėl kažkokių priežasčių niekaip nepasireiškė? Be to, iš esmės įmanoma, kad mano organizme tuo pačiu metu susidarė keli aleliai, kurių sudėtinga sąveika leido nuslopinti Coffino ir Siris sindromo požymius. Kalbant genetiniais terminais, toks reiškinys vadinamas *nevisiška penetracija* – žmogus turi tam tikrą mutaciją, tačiau akivaizdžių ligos požymių nėra. Kita vertus, ši mutacija gali persi-

duoti ateinančioms kartoms ir sukelti problemų. Žinoma, kad dėl nevaisingos penetracijos kai kurios genetinės mutacijos „peršoka“ vieną kartą.

Net pagalvojau, gal apie savo klinikinį atvejį parašyti mokslinį straipsnį. Be to, turiu dvi sveikas dukteris, kurioms nepasireiškė jokie Coffino ir Siris sindromo požymiai, jų neturi nei mano tėvai, nei broliai. Taigi mano skepticizmas pasiekė kritinę ribą.

Manau, kad panašių įtarimų man buvo kilę ir nagrinėjant kitų pacientų tyrimų rezultatus. Žvelgiant į tarpusavyje nederančius tyrimų rezultatus ir į pacientą, gydytojui būtina apsvarstyti galimybę, kad tyrimai buvo atlikti nepakankamai kokybiškai arba buvo supainioti mėginiai.

Taigi ir vėl pasielgiau taip, kaip pasielgtų bet kuris save gerbiantis genetikas: daviau kraujo ir pakartojau DNR sekoskaitą, norėdamas patvirtinti arba atmesti Coffino ir Siris sindromą. Pakartotinis tyrimas patvirtino, kad atliekant pirmąją genomo sekoskaitą aptikta ARID1A mutacija buvo tiesiog klaida, teigiamai klaidingas rezultatas, kuris ne tik gerokai mane sutrikdė ir sukėlė nerimo, bet ir privertė atlikti nereikalingus tyrimus, patirti išlaidų. Dabar geriau supratau globėjišką Niujorko valstijos sveikatos departamento poziciją ir pripažinau, kad galbūt paskubėjau ją kritikuoti. Mano patirtis gali tapti svarbia pamoka tiems, kurie nori vienoje vietoje turėti daugiau negu 3 mlrd. tyrimų, atliktų vykdant viso genomo sekoskaitą, rezultatus.

Jungtinėse Amerikos Valstijose gydytojas gali skirti tik tuos vaistus, kurie buvo išbandyti, patikrinti bei patvirtinti Maisto ir vaistų administracijos. Apskritai kalbant, tokia procedūra užtikrina patikimą kokybės kontrolę per visą vaisto kūrimo ir pardavimo procesą. Šiuo metu Maisto ir vaistų administracija yra patvirtinusi kelis genetinius tyrimus, kuriems taikomos dvi svarbios sąlygos: pirmiausia, jie turi tiksliai ir pagal tam tikrus standartus leisti išmatuoti tai, kam yra skirti, o antra, turi būti patikimų jų *klinikinės naudos* įrodymų. Klinikinė nauda reiškia, kad tyrimai turi suteikti paciento gydymui tiesiogiai naudingos informacijos. Pavyzdžiui, iš tokių tyrimų galima gauti patikimų duomenų, ar krūties vėžiu sergančiai moteriai skirtina tam tikros rūšies chemoterapija.

Kita vertus, dauguma genetinių tyrimų, įskaitant ir viso genomo sekoskaitą, buvo patvirtinti tik atskirose valstijose, taigi ir jiems nustatyti kokybės standartai gali labai skirtis. Apskritai, daugelyje valstijų keliama vienintelė są-

lyga, kurios turi būti laikomasi – kad atliekant tyrimą tiriama informacija būtų tiksliai įvertinta, nesvarbu, kad ir kokia būtų jos klinikinė svarba.

Be to, ir kokybės kontrolės reikalavimai valstijose dažnai ne tokie griežti. Tikriausiai, tai iš dalies paaiškina, kodėl Niujorko valstijoje jau anksčiau buvo uždrausti genetiniai tyrimai, kurių rezultatus tiesiogiai sužino vartotojas (ne-reikalaujantys profesionalių genetikų ir genetinių konsultantų dalyvavimo, užsisakomi net internetu) – kokius, pavyzdžiui, siūlė įmonė *23andMe*. Šios įmonės paslaugas užsisakę klientai siunčia savo seilių mėginius, iš kurių išgauta DNR ištiriama pagal maždaug 90 rodiklių, susijusių su įvairia rizika, pradedant nuplikimu ir baigiant krūties vėžiu. Duomenys įrašomi į slaptažodžiu apsaugotą failą ir pateikiami įmonės interneto svetainėje. 2008 m. žurnalas *Time* įmonę *23andMe* pavadino metų atradimu. 2013 m. Maisto ir vaistų administracija pareikalavo, kad ši ir kitos panašios genetinių tyrimų įmonės, tiesiogiai dirbančios su pacientais, nutrauktų savo veiklą Jungtinėse Amerikos Valstijose. Visgi 2015 m. *23andMe* gavo leidimą atlikti tiesioginį tyrimą, tiesa, tik siekiant nustatyti vadinamąjį Bloomo sindromą – retą recesyviąją ligą, didinančią tikimybę susirgti vėžiu.

Dažnai net pacientų vardu užsakantys tyrimus genetikos specialistai negali gauti pakankamai informacijos apie kokybės kontrolę, pavyzdžiui, atsakymo į klausimą, kokia buvo sekoskaitos aprėptis ir gylis? (Jeigu šie rodikliai nedideli, kur kas lengviau galima „aptikti“ neegzistuojančią mutaciją.) Arba koks konkretus algoritmas buvo panaudotas skirstant alelius į naudingus ir žalingus? Kartais problemų kyla dėl kryžminės taršos, kai mėginį užteršia kito paciento, kurio tyrimams atlikti buvo naudota ta pati įranga, DNR. Man teko stebėti panašią situaciją, susidariusią dėl to, kad bent jau viena genetinius tyrimus atliekanti įmonė turėjo dirbti geriau.

Be to, galima atlikti aukštos kokybės genetinius tyrimus, bet galima rinktis ir pigesnius variantus. Aš pirkau ekonominį F klasės tyrimą, už kurį sumokėti pinigai negrąžinami, ir gavau tą, už ką sumokėjau. Atidžiai išnagrinėjęs savo tyrimo rezultatus pastebėjau, kad kai kurie iš daugiau nei 22 000 mano genų buvo nuskaityti per mažai kartų, taigi sekoskaitos aprėptis buvo nepakankama, kad būtų galima aptikti mutacijas. Be to, jeigu genas nuskaitomas nepakankamai kartų, programinė įranga „aptinka“ nesamą mutaciją, o jei ko-

kybės kontrolė taip pat ne itin gera, tokie tikrovės neatitinkantys duomenys gali pasiekti tyrimo užsakovą.

Manasis ARID1a buvo vienas iš tokių genų. Viso mano genomo sekoskaitos aprėptis sudarė maždaug trisdešimt kartų – tai reiškia, kad tiek kartų vidutiniškai buvo nuskaityta kiekviena genomo dalis. Visgi, konkrečioms atkarpoms šio rodiklio reikšmė galėjo kisti nuo nulio (daugiausia tose vietose, kurios medicininiu požiūriu neįdomios ir iš esmės ignoruojamos) iki daugiau negu šimto kartų dėl tam tikrų techninių genomo sekoskaitos „bibliotekų“ rengimo aspektų. Konkreti mano geno ARID1A pozicija atsitiktinai buvo nuskaityta tik aštuonis kartus. Kiekvieną kartą nuskaitant gali įsivelti klaidų, susijusių su neteisingos nukleotido bazės įterpimu. Analizuodama nuskaitymų rezultatus programa skaičiuoja jų vidurkį ir taip nustato galutinius kiekvienos pozicijos duomenis. Deja, mano atveju algoritmas neįveikė šios užduoties, tad gavau klaidingą teigiamą rezultatą – įvardytą mutaciją, kurios iš tiesų nebuvo, arba, kitaip tariant, skaičiavimais sukurtą vaiduoklį.

Tiesą sakant, aptikau daugiau negu dešimt genų, kurių egzonų nuskaitymo aprėpties gylis buvo toks pat mažas ir kuriuos nuskaitant atsirado panašių klaidų, nors šios konkrečios genomo vietos ir atitinkamos aminorūgštys nebuvo svarbios ligų atžvilgiu. Pavyzdžiui, man buvo nustatyta *Actin B* geno, kuris niekada nebuvo susijęs su jokia žinoma žmonių liga, mutacija, bet tai ir vėl buvo dėl prasto aprėpties gylio klaidingai teigiamas rezultatas. Visgi, dėl prastos aprėpties blogai nuskaičius klinikiniu požiūriu svarbus genus, genomo sekoje galima nepastebėti svarbių rezultatų. Tad gal tėviškas Niujorko valstijos rūpestis ir nebuvo toks beprasmis, kaip maniau pradžioje... Kita vertus, ką įdėjau, tą ir išėmiau, kaip mėgsta sakyti mūsų broliai kompiuterių specialistai.

Pirmoji mano genomo sekoskaita kainavo apie 2 750 JAV dolerių. Antrą kartą genomą tyriau kitoje laboratorijoje, kurioje taikomi aukštesni kokybės kontrolės standartai, taigi šis tyrimas kainavo apie 5 000 JAV dolerių. Ši genomo versija į mano *iPad*ą buvo atsiųsta kartu su firmine genomo naršyklės programa. Taigi prieš gilindamasis į konkrečias išvadas patikrinau tam tikrus sekoskaitos duomenis. Dabar bendroji tyrimo aprėptis buvo kur kas geresnė (daugiau negu 40 kartų), ir galėjau peržiūrėti tam tikrus papildomus rodiklius, patvirtinančius, kad tirtas genomas tikrai mano. Taigi tai buvo vyro genomas (teisingai!). Jame taip pat buvo nemažai genetinių variantų, kurie

dažniau pasitaiko žydams aškenaziams – tai atitiko mano etninę kilmę.

Galiausiai, man buvo nustatyta kiek mažiau negu keturi milijonai nukleotidų pokyčių. Tik menka saujelė iš šios gausybės buvo nors kiek susijusi su sveikatos būkle, o dauguma tiesiog sudarė ilgą sąrašą genetinių variantų, kurių reikšmė bent jau šiandien tebėra neaiški. Žvelgdamas į šį ilgą sąrašą galėjau tik gūžčioti pečiais ir tikėtis, kad medicininė genetika dar man gyvam esant supras, kaip aiškinti vienus ar kitus pokyčius, arba nustatys, ar jie nors kiek svarbūs.

Maždaug 25 000 tokių pokyčių buvo rasta mano egzome. Ne taip kaip standartiniame *Homo sapiens* genų rinkinyje, maždaug aštuoniasdešimtyje mano genų (vienoje ar abiejose jų kopijose) buvo pokyčių, trukdančių sintetinti baltymus, todėl šiuose genuose atsirado naujų vadinamųjų *terminacijos (baigmės) kodonų* (angl. *stop codon*). Kai geno informacija nukopijuojama į informacinę RNR, ir pagal ją pradedamas sintetinti baltymas, dėl terminacijos kodono procesas nutrūksta, ir baltymas nebaigiamas sintetinti. Jeigu kaip pavyzdį paimtume žodį „genomas“, dėl tokių klaidų gautume tik jo fragmentą, pavyzdžiui, „geno“. Negana to, apie trisdešimtyje mano genų terminacijos kodonai buvo mutavę, todėl sintetinamas baltymas pailgėjo – mūsų pavyzdyje vietoje žodžio „genomas“ atsirastų naujadaras „genomasas“. Visgi man svarbu buvo tik tai, kad šiuo metu nė vienas toks per trumpas ar per ilgas baltymas nedaro žinomo poveikio sveikatai – kol kas jie tiesiog tenkina genetinį mano smalsumą. Pavyzdžiui, įdomu tai, kad nejaučiu daugelio sieros kvapų, nes pažeisti kai kurie mano uoslės receptorių genai. Galbūt dėl to galėčiau registruotis uoslės genetiniams tyrimams arba įsteigti įmonę, gaminančią medžiagas, kurios slopina nemalonius kvapus? Visgi iš esmės ši informacija nesusijusi su sveikata, bent jau dabar.

Neandertaliečiai – išnykusi žmonių rūšis, jų DNR nuo šiandieninio *Homo sapiens* genomo skiriasi maždaug vienoje iš trijų šimtų genomo pozicijų. Tiriant mano genomą buvo nustatyta, kad jame esančios neandertaliečių DNR kiekis šiek tiek didesnis už vidutinį ir iš viso sudaro kiek mažiau negu 2 proc. Tai reiškia, kad maždaug prieš penkiasdešimt tūkstančių metų gyvenę tolimi mano giminaičiai galėjo būti neandertaliečiai.

Ilgame savo genomo genetinių variantų sąrašė aptikau pakitimus, kurie turi įtakos odos baltymui keratinui, dėl to oda, plaukai bei nagai esti geriau prisitaikę prie šaltos aplinkos. Tūkstančiai tokių variantų patvirtino tą, ką visą

laiką man kalė motina: kad esu žydas aškenazis. Taip pat tapo akivaizdu, kad nesu vienas iš stebėtinai daugybės vyriškosios lyties Čingischano palikuonių – šis karo vadas gyveno maždaug prieš trisdešimt kartų. DNR genotipo tyrimai liudija, kad mongolų ordoms judant iš Azijos į Europą, jis ir jo įpėdiniai apvaisino tūkstančius moterų, ir Čingischano genetinę informaciją dabar nešioja maždaug 0,5 proc. Žemės gyventojų. Visgi tiksliai nežinome, kokia buvo Čingischano DNR, nes neturime jos pavyzdžių. Nustatyta tik tiek, kad tam tikra DNR po Euraziją plito tais pačiais keliais, kuriais judėjo Čingischano vedami mongolai. Be to, turiu daug žinomų, bet su sveikata nesusijusių arba menkai ją veikiančių alelių. Pavyzdžiui, mano genome įrašyta, kad ausyse susidaro kiek daugiau negu vidutiniškai sieros, o tam tikri aleliai lėmė rudas akis ir kaštoninius plaukus. Šiuos asmeninės informacijos fragmentus pasilieku nepareigojantiems pokalbiams prie vyno taurės.

Visgi pradėjęs nagrinėti konkrečias genų mutacijas, kurios neabejotinai sukelia ligas, aptikau, kad mano genome jų visiškai nėra. Pradžioje pajutau netgi šią tokią nusivylimą – skyriau tiek laiko, pinigų ir nesužinojau nieko, kas būtų tikrai naudinga sveikatai išsaugoti. Žinoma, supratau, kad tokiais rezultatais turėčiau tik džiaugtis – neturėti mutacijų, lemiančių didelę vėžio arba neurologinių ligų riziką, yra neabejotinai teigiamas rezultatas.

Žvelgiant į ateitį, kai kurie genomo tyrimo rezultatai gali būti naudingi, jeigu prireiks skirti tam tikrus vaistus. Pavyzdžiui, jeigu kada nors užsikrėsčiau hepatito C virusu, turėsiu omenyje, kad mano organizme yra geno IL-28B alelis, kuris leidžia tikėtis, jog organizmas natūraliai pasipriešins šiai ligai, sunaikins virusą, ir aš nesusirgsiu. Taigi gydymo man gali ir neprireikti. Be to, šis geno variantas reiškia, kad jeigu hepatito C virusas visgi sukeltų ligą, greičiausiai galėčiau ją įveikti vartodamas interferoną ir ribaviriną. Ši informacija taip pat gali būti naudinga, nes minėti vaistai sukelia sunkų šalutinį poveikį, pavyzdžiui, kaulų skausmą lyg sunkiai sergant gripu. Žinodamas, kad šie vaistai man greičiausiai bus naudingi, galėčiau lengviau tą poveikį iškęsti.

Po to peržvelgiau alelius, kurie gali turėti įtakos mano šeimai. Labiausiai džiaugiausi dėl savo dukterų, nes, nors mano motina ir sirgo krūties vėžiu, neturiu nė vienos iš daugiau negu dešimties genų mutacijų, susijusių su didesne krūties ir kiaušidžių vėžio rizika, įskaitant liūdnai pagarsėjusias genų BRCA1 ir BRCA2 mutacijas.

## PAŽINK SAVO GENOMĄ

Taip pat atradau, kad esu keturių recesyviųjų ligų nešiotojas ir visas šias ligas galiu perduoti būsimoms kartoms. Tai reiškia, kad turiu vieną normalią ir vieną mutavusią atitinkamų genų kopijas, ir egzistuoja 50 proc. tikimybė, jog kiekviena mano dukra paveldėjo tokį mutavusį geną. Tiesa, šis genas gali sukelti problemų tik tada, jeigu jos susilauktų vaikų su vyrais, turinčiais tokią pačią geno mutaciją. Nors tokia rizika labai nedidelė, ateityje mano dukterys ir potencialūs jų sutuoktiniai galėtų atlikti genetinius tyrimus ir iki nulio sumažinti tikimybę, kad jų vaikai (ir mano anūikai) sirgs atitinkama genetinė liga.

Pirmoji recesyvioji mutacija, kurią pastebėjau savo genome, yra mokslinėje literatūroje daug kartų aprašyta ASPA geno mutacija. Vaikams, kurie turi dvi mutavusias šio geno kopijas, sutrinka fermento *aspartoacilazės* (ASPА) gamyba, ir visame kūne kaupiasi medžiaga, vadinama *N-acetilaspato* rūgštimi. Ši rūgštis ypač toksiška ląstelėms, gaminančioms apsauginę medžiagą *mieliną*, kuris svarbus tinkamam nervų sistemos funkcionavimui ir veikia panašiai kaip varinių elektros laidų izoliacija. Minėtą sutrikimą turintiems vaikams išsivysto *Canavan (Kanavan) liga* – dar nesulaukus šešių mėnesių jiems padidėja galva ir prasideda raidos sutrikimai. Vėliau vaikams būna sunku sėdėti, vaikščioti ir kalbėti. Daugelis Canavan liga sergančių pacientų miršta sulaukę paauglystės ar net anksčiau. Konkreti mutacija, kurios nešiotojas esu, pasitaiko mažiau negu vienam iš dešimties tūkstančių baltaodžių, nors Canavan liga sergantiems vaikams ji buvo aptikta daugiau negu dešimt kartų.

Antroji mutacija, apie kurią sužinojau, buvo pakitęs DHCR7 genas, veikiantis organizmo gebėjimą sintetinti cholesterolį. Jeigu paveldimos dvi mutavusios šio geno kopijos, tai sukelia *Smitho, Lemli ir Opitzo* sindromą, pavadintą jį atradusių amerikiečio, belgo ir vokiečio mokslininkų vardais. Ši liga susijusi su cholesterolio metabolizmu, kuris svarbus vaisiaus vystymuisi, ypač jo smegenims. Cholesterolio metabolizmo sutrikimai trukdo gaminti svarbią riebalinę medžiagą *mieliną*, kuris veikia kaip izoliacija ir neleidžia susiliesti skirtingiems nervų „laidams“. Be to, *Smitho, Lemli ir Opitzo* sindromas sukelia intelekto sutrikimus, kiško lūpą ir lemia abiejų lyčių požymių turinčių lyties organų susiformavimą, nors taip atsitinka ne visiems vaikams. Daugelis

ši sindromą turinčių vaikų yra neįprastai agresyvūs ir linkę žalotis. Tarp jų pastebimi ir autizmo spektro sutrikimai, pavyzdžiui, ritmingas viršutinės kūno dalies siūbavimas ir būdingi pirštų judesiai. Tokią mutaciją kaip mano turi 1–2 proc. baltosios rasės atstovų, tačiau šis sindromas dažnai sukelia vaisiaus mirtį, todėl dviejų mutavusių kopijų nešiotojų pasitaiko mažiau negu 1 iš 10 000 naujagimių.

Negana to, turiu ir NEU1 geno mutaciją. Šis genas koduoja fermentą *neuraminidazę*, skaidančią dar vienos rūšies lipidų atliekas. Pažeistos abi šio geno kopijos sukelia *mukolipidozę*, kuri, savo ruožtu, lemia raumenų ir smegenų degeneraciją, kepenų ir blužnies makrofagų padidėjimą – visa tai, kaip ir sergant Gošė liga, sukelia nesuskaidomos riebalinės atliekos. Laboratoriniai eksperimentai parodė, kad esant šiai geno NEU1 mutacijai baltymas neįgyja reikiamos formos, leidžiančios surišti ir suskaidyti lipidus.

Ketvirta recesyvioji mutacija pažeidė mano ATP7B geną, kuris veikia kaip nuotekų siurblys, iš ląstelių pašalinantis varį. Su maistu turime gauti šiek tiek vario, kuris būtinas išgyventi, tačiau per didelis jo kiekis toksiškas. Užsikimšus minėtam „siurbliui“, vario perteklius gali kauptis kepenyse, smegenyse ir kituose organuose sukeldamas vadinamąją Wilsono (Vilsono) ligą. Šia liga sergantiems pacientams dėl susikaupusio vario aplink akies rainelę gali susidaryti būdingas žalsvai rudas žiedas. Taip pat pastebimi tokie simptomai kaip gelta (odos pageltimas), nuovargis, pilvo pūtimas, depresija, nuotaikos svyravimai, nerangumas ir rankų drebėjimas. Konkreti mano mutacija pasireiškia trimis iš tūkstančio iš Europos kilusių amerikiečių.<sup>3</sup>

Nė viena iš šių ligų neturėjo įtakos mano sveikatai, nes, kaip jau minėjau, visos jos recesyviosios, o aš esu tik pažeisto geno nešiotojas. Visos keturios ligos labai retos, todėl norinčioms pastoti poroms neatliekami jų tyrimai, nebent susijusiomis ligomis būtų sirgę šeimos nariai. Taigi remdamiesi mano genomo informacija mano dukterys, anūikai ir kiti giminaičiai taip pat galės pasitikrinti dėl minėtų mutacijų. Būsimos mano šeimos kartos galės pasirūpinti, kad jų vaikai nebūtų recesyviųjų mutacijų nešiotojai, nors aptarti šį klausimą su būsima sutuoktiniais gali būti ne taip paprasta. Ar norėčiau genetiškai diskriminuoti, o gal netgi atbaidyti būsimą žentą tik todėl, kad jis turi tam tikrą genų pokytį, kurį sunku paaiškinti ir kuriame galbūt slypi ATP7B mu-

tacija? Tikiuosi, kad ne. Nepaisant to, tikiuosi, kad tokių genomo sekoskaitos pionierių kaip aš bus vis daugiau ir daugiau ir kad prieš susilaukdami vaikų jie ragins savo sutuoktinius atlikti genetinius tyrimus ir tuo būdu išvengs recesyviųjų ligų.

2013 m. Nacionaliniai sveikatos institutai paskelbė apie naują eksperimentinę 25 mln. JAV dol. vertės programą, kurią vykdant bus atliekama šimtų JAV naujagimių genomo sekoskaita siekiant sužinoti, kokia reali tokių tyrimų nauda ir kaip juos vertinti etikos požiūriu. Šią programą remiančio Nacionalinio vaiko sveikatos ir žmogaus raidos instituto direktorius Alanas Guttmacheris pasakė: „Galiu įsivaizduoti tą dieną, kai bus atliekama kiekvieno naujagimio genomo sekoskaita ir ši informacija bus įtraukta į jo sveikatos kortelę, taigi galės būti naudojama visą gyvenimą ne tik siekiant geresnės ligų prevencijos, bet ir tam, kad būtų galima atidžiau pažvelgti į ankstyvąją klinikinę ligos raišką.“<sup>4</sup>

Nors recesyviosios ligos retos, tačiau jų yra beveik 4 000 ir nuo jų kenčia apie 2 proc. gyventojų – pakankamai svari priežastis atlikti viso kiekvieno naujagimio genomo sekoskaitą. Be to, daugiausia kančių ir skausmo dėl šių ligų patiria brangiausi ir labiausiai pažeidžiami asmenys – mūsų vaikai. Vidutinio ilgio grandinės acil-KoA dehidrogenazės stoka (MCADD) – viena iš ligų, dėl kurių kūdikiams atliekama biocheminė kraujo lašo analizė (kraujas iš naujagimio kulno paimamas tuoj pat po gimdymo). Visgi tėvams genetiniai šios ligos tyrimai neatliekami, nes ji gana reta.

Mano kolegė ir bičiulė genetikė Anne Morris – taip pat motina, kurios šeima patyrė genetinį „žaibo smūgį“ ir kuriai išsamesni genetiniai tyrimai prieš pastojant būtų buvę labai naudingi. Anne sūnus buvo pradėtas pasinaudojus spermos donoro paslaugomis. Spermos bankai įprastai tikrina donorus dėl labiausiai paplitusių genetinių ligų, pavyzdžiui, cistinės fibrozės, tačiau neatlieka retų recesyviųjų ligų tyrimų, taigi pasirodė, kad ir Anne, ir donoras buvo recesyviosios geno ACADM mutacijos, sukeliančios *vidutinio ilgio grandinės acil-KoA dehidrogenazės stoką (MCADD)*, nešiotojai. Ši liga pasitaiko vienam iš dešimties tūkstančių naujagimių. ACADM – metabolinis genas, padedantis paversti riebalus cukrumi, tuo būdu suteikiant organizmui energijos. Šia liga sergantiems naujagimiams būdingas cukraus kiekio kraujyje sumažėjimas,

dažnai susidarantis persirgus užkrečiamosiomis ligomis, kai jie geria nepakankamai motinos pieno arba pieno mišinio. Nediagnozuota MCADD gali būti staigios kūdikių mirties priežastis arba sukelti traukulius net po nesunkaus negalavimo. Kita vertus, kai kuriems MCADD sergantiems vaikams nepasireiškia jokie simptomai, ypač jeigu jie ilgesnį laiką nebūna alkani arba kitaip apsaugomi nuo per didelio cukraus kiekio kraujyje sumažėjimo. Tinkamai prižiūrimi šeimos narių ir medicinos specialistų, tokie vaikai gali gyventi ilgą ir visavertį gyvenimą. Anne ir jos artimieji, sužinoję apie sūnaus (kuris dabar jau paauglys) diagnozę, sugebėjo pasirūpinti gera jo sveikata kruopščiai prižiūradami mitybą – tai puikus genetinės prevencinės medicinos pavyzdys.

Be to, Anne įkūrė būsimųjų tėvų genetinius tyrimus vykdančią įmonę, kuriai dabar vadovauja ir deda visas pastangas, norėdama padėti kitiems tėvams sumažinti panašių genetinių „žaibo smūgių“ tikimybę, kuri, deja, kur kas didesnė nei norėtume. Jeigu, panašiai kaip vykdant skiepų programas, kiekvienam naujagimiui būtų atliekami maždaug 600 genų tyrimai, jie padėtų išvengti daugelio kančių ir nereikalingų išlaidų.

Nagrinėdamas savo genomą, be kita ko, aptikau jame milijonus pakitusių nukleotidų, apie kurių ryšį su ligomis vis dar nežinoma. Nors šios žinios mano šeimai kol kas nenaudingos, tai gali būti puiki investicija į ateitį. Ir dar vienas svarbus dalykas: jeigu žinote savo geno seką, galite pasirinkti tyrimų laboratoriją, kuri, daugėjant genetinių žinių, stebės naujas galimybes aiškinti jūsų genetinę informaciją ir jums apie tai praneš. Bet jeigu renkatės pigius geno sekoskaitos pasiūlymus, būkite atsargūs!

Gavęs savo geno seką ir supratęs, kad manęs tikriausiai dar laukia ilgas gyvenimas ir nebloga sveikata, pajutau įkvėpimą labiau rūpintis savo organizmu. Iškilmingai pasižadėjau reguliariau sportuoti, sveikiau maitintis, numesti svorio ir taupyti pinigus gyvenimui išėjus į pensiją, nes šis laikas gali būti netrumpas. Taip pat sužinojau šiek tiek naujos informacijos apie savo kilmę ir ryšį su likusia žmonija. Džiaugiuosi, kad kai kurios žinios gali būti svarbios būsimoms mano šeimos kartoms.

Be to, supratau, kad mano genomas gali būti naudingas ne tik mano giminaičiams. Šiuo metu yra dar tiek daug nežinomų dalykų ir tokios daugybės genetinių pokyčių reikšmė vis dar neaiški, kad vienintelis būdas geriau juos suprasti yra tirti kuo didesnio skaičiaus žmonių geno duomenis – tik taip

sužinosime, kokie pokyčiai sukelia ligas. Viliuosi, kad mano sveikatos istorija ir genomo informacija galės būti įtrauktos į duomenų banką ir suteiks naujingos informacijos kitiems. Norėčiau dalyvauti tokioje didelio masto tarptautinėje programoje, kuri skatintų medicininius tyrimus ir padarytų pasaulį geresne vieta gyventi.

Be to, geriau supratau ir genetinio konfidencialumo svarbą. Nors sakoma, kad norint išgydyti hepatitą nebūtina juo sirgti, visgi panašiai kaip tėvystė padėjo man geriau suprasti pacientus vaikus ir jų tėvus, genomo sekoskaita taip pat aiškiau atskleidė pacientų nerimą dėl genetinio konfidencialumo ir diskriminacijos. Niujorko medicinos mokykloje *Mount Sinai* magistrantams siūlomas kursas, į kurį gilindamiesi jie nagrinėja savo genomą, o visi aukščiausiosios kategorijos psichiatrai turi išklausti bent metų psichodinaminės terapijos kursą kaip pacientai. Galbūt savo genomo sekoskaitą vertėtų atlikti kiekvienam medicinos studentui ir profesionaliam genetikui, kad jie geriau suprastų pacientų jausmus.

Ir galiausiai norėčiau paminėti, kad nors 2014 m. pradžioje Niujorko valstijos sveikatos departamentas atmetė, mano nuomone, pagrįstą sveikų mano pacientų prašymą atlikti jų genomo sekoskaitą, tų pačių metų pabaigoje ši įstaiga pakeitė savo politiką, ir dabar norint atlikti viso genomo sekoskaitą jau nebūtina gauti išankstinį valstijos leidimą. Taigi savo sveikata besidomintys Niujorko gyventojai nuskaityti savo egzomą arba genomą gali nemokėdami papildomo kelių mokesčio, nes jiems nebereikia kirsti Džordžo Vašingtono tilto.

Sulaukę neigiamo valstijos atsakymo, Lutzas ir Genevieve'ą 2013 m. nuvyko į Naująjį Džersį, kur buvo atlikta jų genomų sekoskaita. Laimė, rezultatai medicininio požiūriu buvo nuobodūs. Mano nuomone, genetiniams tyrimams ir juos vykdančioms laboratorijoms, panašiai kaip miestų restoranams, turėtų būti taikoma vartotojams suprantama reitingų sistema. A lygis galėtų reikšti Maisto ir vaistų administracijos patvirtintą kokybę, B lygis – gerą techninę kokybę, bet nebūtinai klinikinę naudą, C lygis – blogesnę kokybę abiejuose srityse ir pan. Beje, šiuo metu tarp Maisto ir vaistų administracijos, Kongreso ir genetinių tyrimų pramonės atstovų vis dar vyksta diskusijos dėl to, kaip Jungtinėse Amerikos Valstijose turėtų būti reguliuojami genetiniai tyrimai ir kaip suderinti kokybės kontrolę ir galimybę siūlyti naujus tyrimus internetu.



## AŠTUNTAS SKYRIUS

# XX–XY KARTA

Šiandien išsivysčiusiose šalyse jau gana įprasta nuskaityti genomą gydant daugybę ligų, šimtams tūkstančių žmonių jau atlikta viso geno-  
mo arba egzomo sekoskaita.

Šie intelektą žadinantys mokslo pasiekimai įkvėpė ne tik mokslininkus, gydytojus ir pacientus, bet ir politikus bei sveikatos srities specialistus. Atsirado nauja medicinos kryptis – *tikslioji medicina* (dar vadinama *individualizuota medicina*), kuri turėtų padėti sumažinti susirgimų diabetu, vėžiu ar kitomis ligomis skaičių.

Kadangi tai tapo *įmanoma*, JAV ir užsienyje vyksta rimtos politinės mokslininkų, politikų ir sveikatos srities specialistų diskusijos apie tai, ar artimiausiu metu, pavyzdžiui, per ateinantį dešimtmetį, nereikėtų nuskaityti kiekvieno JAV gimsiančio kūdikio – vadinamosios XX–XY kartos – geno-  
mo. Tuoj pat po gimimo atliekama viso geno-  
mo sekoskaita pakeistų dabartinius naujagimių tyrimus, atliekamus tiriant iš kulno imamą kraują dėl poros dešimčių ligų, kurias galima veiksmingai gydyti (daugiausia dėl genetinių, bet taip pat dėl ŽIV ir keletą nepaveldimų ligų). Tikimės, kad viso naujagimių geno-  
mo sekoskaita atvers daugiau galimybių teikti individualizuotą medicininę pagal-

bą nuo pirmųjų vaiko gyvenimo dienų. Galima būtų nušauti du kiškus vienu metu: tiksloji medicina leistų užtikrinti geresnę sveikatą nuo pat gimimo, o geresnė ligų prevencija padėtų sustabdyti vis spartėjančią sveikatos priežiūros išlaidų augimą, kuris pastaruoju metu tampa tiesiog nevaldomas.

Jeigu šiems kūdikiams atliktume viso genomo sekoskaitą, tiksloji medicina padėtų sumažinti bent jau 6000–8000 sunkiausių kūdikystėje arba suaugus tiriamiesiems galinčių pasireikšti Mendelio tipo genetinių ligų skaičių. Minėtos ligos sukelia didžiulius skausmus, kančias ir mirtį, reikalauja nepaprastai daug sveikatos priežiūros išteklių – tiek valstybinio, tiek privataus sektoriaus. Pavyzdžiui, būtų galima aptikti ir persodinus kaulų čiulpus išgydyti tam tikras retas ligas, kurios taip sutrikdo imuninę sistemą, kad vaikams išsivysto gyvybei pavojingos infekcijos. Taip priešą būtų galima įveikti jo paties ginklu, t. y. su paveldimomis ligomis kovoti pasitelkiant genomiką.

Pirmasis bandymas pritaikyti tokią strategiją, t. y. atlikti genomo sekoskaitą siekiant išaiškinti Mendelio tipo genetines vaikų ligas ir palengvinti jų būklę, yra kampanija Bruklina, kurią vykdo tarptautinė Niujorke įsikūrusi organizacija *Dor Yeshorim* (דור ישרים) – jos pavadinimas verčiamas kaip „dorųjų karta“ (Psalmynas 111, 2). *Dor Yeshorim* patirtis aiškiai atskleidė didžiulius tokio metodo privalumus ir galimus pavojus.

Senajo Testamento Jobo knygoje skaitome, kad Jobas buvo turtingas ir žymus patriarchas, gyvenęs Izraelio šiaurryčiuose drauge su mylinčia šeima, kurioje augo septyni sūnūs ir trys dukterys. Tačiau Dievas nusprendė išbandyti savo ištikimojo tarno tikėjimą – Jobas prarado turtus ir gerovę, o visi jo vaikai žuvo nuo Šėtono rankos. Jeigu ši Senajo Testamento knyga būtų rašoma mūsų laikais, aprašant Šėtono praeiksmą būtų galima paminėti Tay'aus (Tajaus) ir Sachso ligą – genetinę ligą, atsiradusią tarsi iš pačios pragaro gelmės. Vystantis šiai ligai, dailus ir iš pažiūros visiškai sveikas kūdikis, sulaukęs šešių mėnesių, staiga nebelaiko galvos. Vėliau sutrinka rijimo refleksas, ir kūdikis nebegali valgyti. Po to prarandami motoriniai ir pažinimo įgūdžiai, prasideda traukuliai, paralyžius ir aklumas. Ligai progresuojant, vaikas tampa vegetacinės būklės ir dėl nervų sistemos sutrikimo paprastai miršta sulaukęs trejų ar ketverių metų. Lengvesnė Tay'aus ir Sachso ligos forma gali pasireikšti paaugliams. Ją lydi progresuojantis raumenų silpnumas, vaikščiojimo sunkumai, sugebėjimo rišliai kalbėti praradimas ir psichiniai sutrikimai.

Tay'aus ir Sachso ligą daugiau negu prieš šimtą metų pirmasis aprašė niu-jorkietis neurologas Bernardas Sachsas, pastebėjęs, kad jo pacientai – šia liga sergantys kūdikiai – dažniausiai buvo žydų aškenazių palikuonys (pats Sachsas irgi priklausė šiai etninei grupei). Tay'aus ir Sachso liga yra recesyvioji Mendelio tipo genetinė liga – vaikas suserga tik tada, jeigu paveldi dvi mutavusio geno HEXA kopijas, po vieną iš tėvo ir motinos. Tuo tarpu tėvams, kurių antroji dominantinė HEXA geno kopija nepažeista, nepasireiškia jokie įtartiniai simptomai. Tikimybė, kad vaikas iš abiejų tėvų paveldės po mutavusią geno kopiją ir susirgs – dvidešimt penki procentai. Dėl šių priežasčių daugelyje šeimų, ypač tose, kuriose jau augo sveiki vaikai, užklupusi liga tapdavo netikėtu, siaubingu smūgiu. 1969 m. buvo pirmą kartą įrodyta, kad Tay'aus ir Sachso liga yra paveldimas medžiagų apykaitos sutrikimas, ir sumanytas kraujo tyrimas, padedantis aptikti pažeistą tėvų geną. Pirmoji eksperimentinė tyrimų programa buvo pradėta 1971 m. Baltimorėje (Merilando valstijoje) gyvenantiems žydams aškenaziams. Ši programa padėjo pasiekti, kad nuo to laiko Tay'aus ir Sachso ligos atvejų skaičius sumažėjo beveik 90 proc.

Bet kuriai etninei grupei būdingos tam tikros ligos, kurios joje pasitaiko dažniau arba rečiau negu kitose – tą lėmė genetinė istorija. Pavyzdžiui, paveldima kraujo ligų grupė – *talasemijos* (apie ją rašiau ankstesniame skyriuje *Aukštumų liga*) labiausiai paplitusi tarp Afrikos ir Pietryčių Azijos šalių gyventojų palikuonių. Visgi, apskritai paėmus, skirtingos etninės grupės iš įvairių mūsų planetos kampelių genetiniu požiūriu stebėtinai panašios. Pažvelgę į suvidurkintą žmogaus genomą pastebėtume, kad maždaug devyni iš dešimties genetinių variantų pasitaiko beveik kiekvienoje etninėje grupėje. Taigi galima daryti prielaidą, kad jeigu palygintume dvi atsitiktinai atrinktas etnines grupes iš Europos arba Azijos, jos genetiškai skirtųsi tik dešimtadaliu daugiau negu bet kurie du atsitiktinai atrinkti Europos arba Azijos gyventojai. Tay'aus ir Sachso ligą sukeliančios HEXA geno mutacijos aptinkamos ne tik žydams aškenaziams, tiesiog šioje etninėje grupėje jos labiausiai paplitusios. Iki šiol neišku, kodėl taip nutiko.

Rabinas Josephas Eksteinas patyrė panašų išmėginimą kaip Jobas – matė, kaip nuo šios ligos miršta keturi jo vaikai. Tai paskatino jį 1983 m. įkurti genetinių tyrimų organizaciją *Dor Yeshorim*, kurios (ir kitų panašių programų) veikla galiausiai lėmė reikšmingą šios ligos atvejų sumažėjimą tarp žydų orto-

doksų. Vykdamt programas ištirta daugiau negu 150 000 žmonių. Neįtikėtina, bet iki šių dienų *Dor Yeshorim* programos dalyvių šeimose negimė nė vienas Tay'aus ir Sachso liga sergantis kūdikis.

Pradžioje *Dor Yeshorim* vykdė tik Tay'aus ir Sachso ligos tyrimus, bet vėliau, kai buvo nustatyti genai, sukeliantys dar devynias sunkias recesyviasias genetines ligas, dažnai pasitaikančias žydams aškenaziams, tiriamų ligų skaičius išaugo iki dešimties. Tyrimai atliekami žydų ortodoksų mokyklos vyresniųjų klasių mokiniams likus keleriems metams iki to laiko, kai jie pradeda planuoti šeimą. Atliekant tyrimus užtikrinamas anonimiškumas. Jaunuoliui, kuris davė kraujo ar seilių DNR tyrimams, suteikiamas unikalus iš raidžių ir skaitmenų sudarytas kodas (panašus į PIN kodą), o pats asmuo tiesiogiai nesusiejamas su tyrimo rezultatais, šie net nepranešami nei paaugliui, nei jo tėvams.

Norėdami gauti sutikimą tuoktis, žydų ortodoksų jaunuoliai iki šiol naudoja piršlių paslaugomis. Piršlės paprastai būna moterys, vadinamos *shadchonim* (nors vaikai dažniausiai jas vadina įkyruolėmis) – jos vadovauja oficialiai piršlybų procedūrai *shidduch*. Ši tradicija iki šiol labai panaši į būsimų Tevjė dukterų vyrų piršlybas, aprašytas populiariame miuzikle *Smuikininkas ant stogo*.

Paskambinus į *Dor Yeshorim* pagalbos telefonu tarnybą ir nurodžius abiejų jaunuolių kodus, galima gauti reikiamą genetinę informaciją apie porą. Klausimas, kada žydų ortodoksų jaunuoliai turėtų paskambinti į *Dor Yeshorim* ir pasitikrinti, ar nėra pažeistų genų nešiotojai, aptariamas geriant arbatą su košeriniais saldumynais prie nertomis servetėlėmis uždengto stalo. Iš esmės šią informaciją galima sužinoti prieš pirmąjį pasimatymą, tačiau praktiškai tai ne taip paprasta. Kai kuriems tėvams gali atrodyti, kad jų vaikai per dažnai eina į pirmuosius pasimatymus, todėl jiems tenka per dažnai skambinti į minėtą tarnybą. Kiti gali manyti, kad tokie tyrimai po pirmojo pasimatymo reiškia spaudimą vaikams sudaryti ankstyvą santuoką. Dar blogiau, prašymas atlikti tokį patikrinimą gali būti suprastas kaip per didelis vieno iš partnerių noras vystyti santykius, užuot pasirinkus abiem jaunuoliams priimtina tempą. Netgi aš, žydas neortodoksas, medicininės genetikos specialistas ir tėvas, suprantu, kad aptarinėti genetines ligas prieš pirmąjį pasimatymą – patikimas būdas nužudyti romantiką ir sutrikdyti jaunuolius, kurių galvose, be abejo, pilna

kitų svarbių minčių. Iš tiesų, kai kurie tėvai turėtų suprasti, kad dėl būtinybės patikrinti *Dor Yeshorim* kai kurie drovūs vaikinai ir merginos gali net nepradėti susitikinėti.

Praktiškai genetinis patikrinimas atliekamas maždaug per trečiąjį pasimatymą, t. y. dar iki tol, kol santykiai tampa tikrai rimti. Taigi jaunuoliai arba jų tėvai paskambina į *Dor Yeshorim* pagalbos tarnybą, ir jiems pranešama, ar konkrečiai porai egzistuoja pavojus susilaukti sergančio kūdikio.

*Dor Yeshorim* nenurodo, kokios ligos genus jaunuoliai nešioja. Žydai ortodoksai nepritaria abortams, todėl abortą galima atlikti tik tam tikrais, ribotais, atvejais. Visgi jeigu santykiai tęsiasi, būsimieji jaunavedžiai, norėdami sumažinti tikimybę susilaukti sergančio vaiko, gali atlikti priešimplantacinius genetinius tyrimus. Be to, jie gali išvaikinti kūdikį arba vis dėlto rizikuoti pastoti natūraliai, nepaisydami genetinės ligos tikimybės.

Jeigu paaiškėja, kad abu partneriai yra genetinės ligos nešiotojai, ir dėl to jų santykiai staiga nutrūksta, kyla pavojus, jog bendruomenė gali tą pastebėti ir suprasti, kad tokią baigtį lėmė genetinė problema, o tada atstumti jaunuolius bei jų giminaičius. Anksčiau populiarumu nesiskundusiai šeimai gali būti priklijuota „genetinių ligų nešiotų“ etiketė, trukdanti jų atžalai susirasti kitą partnerį.

Taigi nenuostabu, kad dėl *Dor Yeshorim* taikomo genetinių ligų kontrolės ir tyrimų metodo kyla daug skundų ir pagrįstų etinių prieštaravimų. Niujorko Ješivos (*Yeshiva*) universiteto medicinos etikos profesorius, rabinas Moshe Dovidas Tendleris tvirtina, kad *Dor Yeshorim* veikia „palaiko eugenikų idėją, jog žydai – blogų genų sandėlis“. <sup>1</sup> Kiti nuogąstauja, kad *Dor Yeshorim* išsikėlė per didelius uždavinius ir siekdama sumažinti genetinėmis ligomis sergančių kūdikių skaičių taiko Orwello aprašytus „didžiojo brolio“ metodus. Dar vienas straipsnis apie *Dor Yeshorim* taikomus Tay'aus ir Sachso ligos kontrolės ir tyrimų metodus buvo išspausdintas laikraštyje *Jewish Chronicle*. Jame rašoma, kad žmonės, kuriems aptinkamos Tay'aus ir Sachso ar kitas recesyviasias genetines ligas sukeliančios mutacijos, sužinoję teigiamus bent vieno tokio tyrimo rezultatus, patiria didžiulį atstumtumo, nuvertinimo jausmą ir psichologinį stresą. <sup>2</sup>

Nors ir pritariu kai kuriems su *Dor Yeshorim* veikla susijusiems nuogąstavimams, tačiau pats, kaip gydytojas ir medicininės genetikos specialistas,

kuriam teko rūpintis daugybe genetinėmis ligomis sergančių pacientų, manau, kad šios organizacijos veikla yra didis *mitzvah* (geras darbas). XX a. septintajame dešimtmetyje, t. y. man gimus, Tay'aus ir Sachso liga pasitaikydavo daugiau nei dešimt kartų dažniau nei dabar. Tuo tarpu per visą savo gydytojo karjerą mačiau tik vieną ja sergantį vaiką (jo tėvai buvo kadžunai, o ne žydai, todėl neatliko tyrimų *Dor Yeshorim*). Už tai, kad man neteko gydyti daugiau tokių pacientų, esu labai dėkingas *Dor Yeshorim* ir kitoms panašioms organizacijoms, kurios tokių tyrimų svarbą padėjo geriau suprasti ir žydams neortodoksams bei kitų etninių grupių atstovams.

Dabar grįžkime prie būsimų XX–XY kartos naujagimių. Jeigu bus įteisinta visų Amerikos naujagimių genomo sekoskaita, tikėtina, kad daugelio Mendelio tipo genetinių ligų, ypač recesyviųjų, skaičius gerokai sumažės, nes dauguma jų nešiotojų žinos informaciją, kuri paskatins juos prieš susilaukiant vaikų atlikti priešimplantacinius genetinius tyrimus, apsvarstyti pakaitinę tėvystę, įvaikinimą ir kitas galimybes. Politiniu požiūriu tai gali suteikti unikalią progą matyti abiejų svarbiausių JAV politinių partijų sutarimą, nes genetiniai tyrimai greičiausiai labai sumažins JAV kasmet atliekamų abortų skaičių, kadangi leis išvengti daugelio genetinių ligų, kurios dabar nustatomos tik nėštumo metu.

Tačiau ar toks visuotinis tikrinimas, nors ir duodantis minėtos naudos, nekelia rimto pavojaus? „Kūdikiams atliekami DNR tyrimai paspartina retųjų ligų diagnostiką“, – skaitome nesename *New York Times* numeryje išspausdinto straipsnio antraštę.<sup>3</sup> Tad, bet kuriuo atveju, kas čia gali būti bloga ir kas galėtų prieštarauti siūlymui kuo greičiau pradėti naujagimių genomo sekoskaitą? Tikriausiai pagrindinė problema yra baimė dėl genetinės diskriminacijos ir eugenikos.

Genetinė diskriminacija ir pernelyg didelis entuziazmas genetinės informacijos panaudojimo galimybių atžvilgiu pasireiškė dar prieš atrandant DNR – tai įvyko XIX a. susiformavus eugenikai.

Sąvoką *eugenika* pirmą kartą pavartojo britų mokslininkas seras Francis (Fransis) Galtonas XIX a. devintajame dešimtmetyje. Galtonas buvo puikus psichologas, sociologas, antropologas ir apskritai eruditas (manoma, kad būtent jis sudarė pirmąjį sinoptinį žemėlapi), reikšmingų atradimų statistikos srityje autorius. Jis aprašė ir keletą svarbių sąvokų, kurios iki šiol vartojamos

ties genetikoje, tiek daugelyje kitų sričių, pavyzdžiui, koreliaciją (vaikų strazdanos ir rusvi plaukai koreliuoja su tėvų strazdanomis ir rusvais plaukais).

Būdamas sociologijos pradininkas, Galtonas pirmasis pradėjo taikyti apklausas ir klausimynus rinkdamas duomenis, kurių pagrindu analizavo įvairias sociologines, psichologines ir biologines ypatybes. Manoma, kad būtent jis pirmasis pradėjo vartoti gerai žinomą frazę „gamta ar auklėjimas“, apibūdinančią genų ir aplinkos sąveiką. Taigi nenuostabu, kad Galtonas socialinių mokslų metodus norėjo taikyti socialinėms sąlygoms Didžiojoje Britanijoje gerinti. Jo knyga *Hereditary Genius (Paveldimas talentas)* buvo vienas iš pirmųjų veikalų, kuriuose sėkmė ir turtai laikomi giminės bruožais. Remdamasis tokiais šaltiniais kaip *The Dictionary of Men of the Time (Amžininkų žinynas)* – tuometiu *Kas yra kas* analogu – Galtonas pastebėjo, kad meno, mokslo ir politikos srityse daug pasiekę britai giminystės ryšiais kur kas dažniau buvo susiję vieni su kitais, negu su likusiais šalies gyventojais. Taigi mokslininkas padarė išvadą, kad paveldimas gali būti ne tik ūgis, odos spalva ir kitos fizinės savybės, bet ir gebėjimas būti turtingam, protingam, kūrybingam ir užimti aukštą padėtį visuomenėje.

Matyt, neatsitiktinai laikotarpis nuo XIX a. pabaigos iki XX a. pradžios pasižymėjo neįtikėtina biologijos ir fizikos mokslų pažanga. Tuo metu fizikoje buvo atrasta reliatyvumo teorija ir sparčiai plito tokios revoliucinės technologijos kaip elektros lemputė, telegrafas ir automobiliai. Plačioji visuomenė po truputį pradėjo pritarti Charleso Darwino (Čarlzo Darvino) evoliucijos teorijai (Galtonas buvo pastarojo pusbrolis), jai tapo žinomi Gregoro Mendelio klasikiniai genetiniai bandymai, kurie prieš tai keletą dešimtmečių buvo užmiršti. Thomas (Tomas) Morganas su kolegomis tyrė vaisinę muselę ir atrado pagrindinius paveldimumo principus, už kuriuos po kurio laiko gavo Nobelio premiją. Tais „paaukštuoto amžiaus“ laikais sparčiai augo gyventojų skaičius, stiprėjo konkurencija dėl ribotų gamtos išteklių, didėjo etninė įvairovė ir socialinė nelygybė.

Galtonas eugeniką pavadino „žmogaus evoliucijos savireguliacija“.<sup>4</sup> Jis teigė, kad panašiai kaip fizika taikoma inžinerijoje, socialinių mokslų metodai turi būti taikomi eugenikoje. Svarbiausias eugenikos tikslas buvo panaudoti stublinamus to meto mokslo atradimus visuomenės labui, siekiant skatinti spartesnę pageidaujamais bruožais pasižyminčių žmonių reprodukciją. Visgi

būta ir kitos jos pusės – taikant eugeniką buvo siūloma mažinti nepageidaujantais laikytų žmonių skaičių. Be to, eugenika siekta mokslo požiūriu mechanistiškai pagrįsti rasinius ir klasinius prietarus.

XX a. pradžioje eugenikos idėjos buvo visuotinai pripažįstamos ir palaikomos tiek Šiaurės Amerikoje, tiek Europoje. Siekiant neleisti „nepageidaujamiems“ asmenims susilaukti vaikų, buvo siūloma taikyti tokius sterilizacijos metodus kaip histerektomija ir vazektomija. Svarstyta netgi galimybė sterilizuoti spalvų neskiriančius žmones. Visgi eugenika nebuvo fanatikų judėjimas – tai buvo aktuali to meto socialinė filosofija, dažnai suvokiama kaip „pažangi“ ir moksliskai pagrįsta teorija. 1913 m. JAV prezidentas Theodore'as Rooseveltas (Teodoras Ruzveltas) rašė žinomam eugenikos šalininkui Čarlzui (Charlesui) Davenportui: „Kada nors suprasime, kad pirmoji ir svarbiausia gero tinkamo tipo piliečio pareiga – palikti palikuonių, kurie pratęstų jo giminę. Netinkamų tipų skatinti nereikia.“<sup>5</sup>

Šiandien Niujorko laboratorija *Cold Spring Harbour*, įsikūrusi Long Ailande, laikoma genetikos „Meka“, nes vis dar garsėja naujausiais genetiniais atradimais. Visgi anksčiau tai buvo pagrindinis Amerikos eugenikos „tyrimų“ centras. 1910 m. joje buvo įkurtas Valstybinis eugenikos archyvas, kurio veiklą finansavo Rockefellerių (Rokfelerių) šeima ir Carnegie institutas.<sup>6</sup>

Britanijoje eugeniką skatino Winstonas Churchillis (Winstonas Čerčilis), baimindamasis, kad kitaip Anglija nepajėgs konkuruoti su augančia Vokietijos galia. Jis pasiūlė pasitelkti naujausią tų laikų technologiją – rentgeno spindulius ir veiksmingai sterilizuoti asmenis, kurių reprodukcija nepageidautina, pavyzdžiui, fiziškai ar psichiškai neįgalius žmones (kurių ligas galbūt, bet nebūtinai, sukėlė genetinės priežastys).<sup>7</sup> Eugenika tapo mokslinė disciplina ir buvo dėstoma daugelyje kolegijų ir universitetų – tai suteikė jai prestižo. Tarp žymių ir gerbiamų visuomenės veikėjų, kurie palaikė eugeniką, buvo Britanijos eugenikos draugijos vadovas ekonomistas Johnas Maynardas Keynes'as (Džonas Meinardas Keinsas), Linusas Paulingas, George'as Bernardas Shaw (Džordžas Bernardas Šou) (eugenikos filosofija skamba jo klasikine tapusioje pjesėje *Man and Superman* (*Žmogus ir antžmogis*), H. G. Wellsas (H. D. Vel-sas), Alexander'as Grahamas Bellas (Aleksandras Greihamas Belas) ir Oliveris Wendellis Holmes'as (Oliveris Vendelis Holmsas).

Ko gero, liūdniausiai pagarsėjęs praktinio eugenikos taikymo JAV atvejis –

1927 m. teismo sprendimu atlikta priverstinė sterilizacija. Aukščiausiasis Teismas nagrinėjo bylą *Buck prieš Bellą*. Carrie Buck motina – neišsilavinusi afroamerikietė, kuriai buvo nustatyta silpnaprotystės diagnozė – buvo gydoma Virdžinijos valstijos epileptikų ir silpnapročių kolonijoje. Carrie augo globėjų šeimoje, nes gydymo įstaigoje esanti motina negalėjo ja rūpintis. Tolimas jos globėjų giminaitis išprievartavo merginą, ir ši pagimdė dukterį. Neaišku, ar dėl genetinių, ar dėl kokių nors kitų priežasčių Carrie dukters raida buvo sulėtėjusi, ir jai, sulaukusiai šešių mėnesių, buvo diagnozuota silpnaprotystė.<sup>8</sup> Vėliau vietiniai gydytojai apžiūrėjo Carrie motiną ir nustatė „paveldimą silpnaprotystę“. Nors Carrie taip pat buvo menkai išsilavinusi, ji norėjo ištekti ir turėti šeimą, todėl priešinosi prievartinei sterilizacijai teikdama apeliacijas, taigi vyko keli teismo posėdžiai. Vienas iš teismo paskirtų gynėjų, teisininkas Aubrey Strode'as, atvirai palaikė eugeniką, todėl nebuvo visiškai nešališkas.

1927 m. byla pasiekė JAV Aukščiausiąjį Teismą. Teismas priėmė Buck nepalankų nuosprendį – pritarė jos sterilizacijai, kad ji negalėtų susilaukti daugiau vaikų. Priimdamas istorinį sprendimą byloje *Buck prieš Bellą*, eugenikos šalininkas ir vyriausias teisėjas Oliveris Vendlis Holmsas pritarė priverstinei sterilizacijai tų žmonių, kurių giminaičiams nustatytas paveldimas raidos sutrikimas, ir ištare liūdnai pagarsėjusią frazę: „Trijų imbecilų kartų pakanka.“<sup>9</sup> Balsų dauguma priimtoje teismo nutartyje teigiama, kad „geriau visuomenei suteikti galimybę apriboti teises tų asmenų, kurie akivaizdžiai netinka giminei pratęsti, negu laukti, kol išsigimę jų palikuonys sės į teisiamųjų suolą arba dėl savo silpnaprotystės mirs badu“.

Jungtinės Amerikos Valstijos tapo pasauline eugenikos judėjimo lydere. Nuo XX a. pradžios iki 1981 m. taikant eugenikos principais pagrįstus įstatymus maždaug 65 000 JAV piliečių iš daugiau nei 30 valstijų buvo priverstinai sterilizuoti be jų sutikimo. Šioje srityje pirmavo Kalifornijos valstija, kurioje per tą laiką buvo sterilizuota apie 20 000 šios „auksinės“ valstijos gyventojų. XX a. ketvirtajame dešimtmetyje Adolfas Hitleris Kalifornijoje taikomą sterilizavimo praktiką pateikė kaip pavyzdį to, kaip gali būti veiksmingai įgyvendinti didelio masto eugenikos sprendimai, įskaitant priverstinę nepageidaujamų asmenų sterilizaciją.

Deja, Hitlerio ir nacių susidomėjimas eugenika netrukus toli peržengė priverstinės sterilizacijos ribas. Remdamasi eugenikos idėjomis, nacių vyriaus-

sybė 1939 m. sukūrė vadinamąją psichiškai ir fiziškai nevisaverčių kūdikių ir vaikų „eutanazijos“ programą. Medicinos darbuotojams buvo įsakyta registruoti su sunkia negalia gimusius vaikus. Vėliau nedidelės gydytojų grupės sprendavo, kokius vaikus reikia „nužudyti iš gailesčio“ specialiose „klinikoje“. Iki Antrojo pasaulinio karo pabaigos tokiu būdu buvo nužudyta daugiau negu 5 000 vaikų. Netrukus naciai pradėjo žudyti ir protiškai bei fiziškai neigalius suaugusiuosius – daugiau kaip 70 000 žmonių buvo anglies monoksidu užduosinti dujų kameroje, įrengtoje kaip dušai, o dar 130 000 buvo nužudyti įvairiais kitais būdais, pradedant vaistų perdozavimu ir baigiant marinimu badu.<sup>10</sup> Šio nacių vykdyto rasinio, t. y. genetinio „valymo“ kulminacija tapo „galutinis sprendimas“ – beveik visų Europos žydų, homoseksualių ir kitų „nepageidaujamų“ asmenų masinio sunaikinimo planas. Per Niurnbergo procesą genocidą vykdę naciai gynėsi teigdami, kad sukurti mirties stovyklas juos įkvėpė eugenikos judėjimas Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Oliverio Vendlio Holmsio sprendimas byloje *Buck prieš Bell*.<sup>11</sup>

Tarp daugiau negu 65 000 Kalifornijoje ir kitose valstijose vykdytos įteisingos priverstinės sterilizacijos aukų visų pirma pateko labiausiai pažeidžiami JAV piliečiai. Aukos buvo apibūžiamos kaip „socialiai nevisaverčiai asmenys – protiškai atsilikę, sergantys psichinėmis ligomis, nusikaltėliai, epileptikai, girtuokliai, ligoniai, aklieji, kurtieji, luošieji, taip pat išlaikytiniai – našlaičiai ir benamiai“. <sup>12</sup> 2003 m. Kalifornijos gubernatorius Gray'us Davisas oficialiai atsiprašė už valstijoje vykdytą eugenikos programą ir priverstinę sterilizaciją.<sup>13</sup>

Nors žmogaus selekcija pasibjaurėtina moralės požiūriu, tačiau taikoma gyvūnams ji leidžia valdyti evoliuciją ir sumažinti nepageidaujamų savybių raiškos ir perdavimo kitoms kartoms tikimybę – tokia praktika jau tūkstančius metų duoda gerus rezultatus. Ūkininkai ir gyvulių augintojai jau seniai žinojo, kad kontroliuojant veisimą galima sustiprinti tam tikras pageidaujamas bandos savybes. Daugelis manė, kad tai visiškai akivaizdu. Senais laikais žmonės ir gyvūnai gyveno kur kas arčiau vieni kitų – galbūt iš dalies dėl to daugelis žmonių taip palaikė eugeniką. Visgi pasibjaurėtina ją padarė svaiginamas „mokslo kvapas“ drauge su amoralia prievartos politika, kuri pabrėžė viešųjų interesų pranašumą prieš piliečių teises.

Trisdešimt trys JAV valstijos 1900–1925 m. priėmė eugeniką palaikančius įstatymus, o paskutinis toks įstatymas buvo panaikintas Oregono vals-

tijoje tik 1983 m. Šioje valstijoje minėti įstatymai pirmą kartą buvo priimti 1913 m., o po dešimties metų buvo sudaryta Eugenikos reikalų taryba, kuri vėliau buvo pervardyta į Oregono socialinės apsaugos tarybą ir gyvavo net prezidento Ronaldo Reagano (Reigano) vadovavimo laikais. Paskutinė teismo skirta priverstinė sterilizacija buvo įvykdyta 1981 m. Nuo XX a. trečiojo iki devintojo dešimtmečio šioje valstijoje pagal įstatymą buvo sterilizuoti 2 648 vyrai ir moterys – jiems buvo atlikta kastracija, vazektomija, kiaušintakių perrišimas arba histerektomija. Tarp šių žmonių buvo pataisos mokyklų mokinių ir net paauglių merginų, kurios buvo sveikos, tačiau laikomos nevisavertėmis moralės požiūriu ir vadinamos „pasileidusiomis“. Nors 2002 m. Oregono valstijos gubernatorius Johnas Kitzhaberis viešai atsiprašė už šias priverstines sterilizacijos procedūras, valstija eugenikos aukoms dar turės mokėti kompensacijas.<sup>14</sup>

Iš trisdešimt trijų JAV valstijų, kuriose veikė eugeniką įteisinę įstatymai, Virdžinija ir Šiaurės Karolina neseniai pirmosios pradėjo mokėti kompensacijas eugenikos programų aukoms – atitinkamai 25 000 ir 50 000 JAV dol. vienam asmeniui. Virdžinijos valstijoje paskutinė priverstinė sterilizacija buvo atlikta 1979 m., tais metais ši programa buvo oficialiai nutraukta.<sup>15</sup>

Tarp kompensacijas iš Virdžinijos valstijos gavusių aukų buvo afroamerikietis Louisas Reynoldsas. Būdamas trylikos, jis patyrė traumą – žaisdamas akmeniu susitrenkė galvą. Vėliau gydytojai klaidingai diagnozavo Reynoldsiui įgimtą epilepsiją, kurią tariamai sukėlė genetinės priežastys, nors iš tiesų simptomai buvo laikini ir sukelti galvos traumos. Taigi, kol paauglys gulėjo ligoninėje, be jo sutikimo ir netgi be jo žinios pritaikius bendrąją anesteziją jam buvo atlikta vazektomija. Tą jis sužinojo tik po daugelio metų, kai vedė ir panoro susilaukti vaikų. Louisas trisdešimt metų buvo jūrų pestininkas, o išėjęs į atsargą tapo elektriku. 2005 m. Reynoldsas naujienų agentūrai *Associated Press* pasakė: „Manau, kad su manimi buvo pasielgta neteisingai. Negalėjau turėti šeimos, kaip visi kiti žmonės. Buvo pažeistos mano teisės.“ Jis buvo vienas iš vos vienuolikos tų, kurie išgyveno iki mūsų dienų ir gavo 25 000 JAV dol. siekiančią Virdžinijos valstijos kompensaciją, nors priverstinė sterilizacija šioje valstijoje buvo atlikta maždaug 7 000 žmonių.<sup>16</sup>

Netrukus po to, kai XX a. dešimtajame dešimtmetyje Nacionaliniai sveikatos institutai pradėjo Žmogaus genomo projektą, pirmasis jo vadovas Jamesas

Watsonas, kuris buvo ir laboratorijos *Could Spring Harbour* direktorius, pristatė etikos programą. „Nedelsdamas pasiūliau aptarti su genomu susijusius etikos klausimus, nes baiminausi, kad netrukus projekto kritikai prisimins, jog dirbau laboratorijoje *Could Spring Harbour*, kurioje anksčiau veikė ir prieštarinčiai vertinamas Eugenikos archyvas“, – pasakė Watsonas. (Kiek vėliau, 2007 m., Watsonas Britanijos laikraščiui išsakė audringos kritikos susilaukusį teiginį, kad juodaodžiai ne tokie protingi kaip baltosios rasės atstovai.)<sup>17</sup>

Nors šiandien valstijos sankcionuota priverstinė sterilizacija, kuri būtų taikoma genetinių problemų turintiems žmonėms, atrodo beveik neįtikėtina, į visuomenę vis labiau skverbiasi įvairių subtilių genetinės diskriminacijos formų baimė. 1997 m. Jungtinių Tautų švietimo, mokslo ir kultūros organizacija (UNESCO) paskelbė politinį pareiškimą, nukreiptą prieš „diskriminaciją genetinės informacijos pagrindu“. <sup>18</sup> Netrukus iš tiesų atsirado keletas akivaizdžių, dokumentais patvirtintų genetinės diskriminacijos atvejų. Be to, 2000 m. žurnale *Genetics in Medicine* pasirodė straipsnis apie tai, kaip pacientai suvokia genetinę diskriminaciją. Jame rašoma: „Atrodo, ši diskriminacija tokia nereikšminga, kad neįmanoma rasti tinkamų pavyzdžių“ ir „baimindamiesi genetinės diskriminacijos, tiek pacientai, tiek gydytojai pernelyg sutirština spalvas“.<sup>19</sup>

2001 m. JAV lygių užimtumo galimybių komisijoje buvo užregistruotas pirmasis įtariamos genetinės diskriminacijos darbe atvejis: pažeidimu buvo kaltinama geležinkelių bendrovė *Burlington Northern Santa Fe* (BNSF). Nors šis incidentas gerai žinomas ir išsamiai dokumentuotas Federaliniame registre, tačiau jis – puikus pavyzdys to, kad tikrovė gali pranokti net keisčiausius pramušus. Geležinkelių bendrovė BNSF buvo įkurta 1995 m., susijungus įmonėms *Atchison, Topeka, Santa Fe* ir *Burlington Northern Railroads*, ir šiandien jos valdomu geležinkeliu pervežama tiek anglies, kad jos užtektų beveik 10 proc. visos žemyninėje JAV dalyje suvartojamos elektros energijos pagaminti. 2009 m. šią geležinkelių įmonę už 44 mlrd. JAV dol. įsigijo Warrenas Buffettas įmonė *Berkshire Hathaway*. Taip pat paminėtina, kad ši bendrovė neturi jokio tiesioginio ryšio su genetiniais metodais, tyrimais ir netgi apskritai su sveikatos apsauga, o jos reputacijos niekada nebuvo suteršusios kokios nors medicininės

ar genetinės problemos.

*Riešo kanalo sindromas* – dažna liga, kuria sergant netoli nykščio jaučiamas silpnumas, skausmas ir tirpimas. Dažniausiai ją sukelia pasikartojantys judesiai (pavyzdžiui, spausdinimas arba darbas kompiuterio pele – tai, ką darau tiesiog dabar) arba spaudimas riešo srityje. Kitos dažnos priežastys yra riešo lūžiai, patiriami, jeigu žmogus, norėdamas sušvelninti kritimą, bando atsiremti ranka, grojimas muzikos instrumentais, nutukimas arba nėštumas (pastaroji priežastis svarbi dvi X chromosomas turintiems asmenims). Jeigu gydytojas skiria laiko kruopščiai fizinei paciento apžiūrai ir pabarbena pirštu vidinėje jo riešo pusėje, gali kilti „šaukiantis“ skausmas, einantis nuo riešo plaštakos link (Tinelio simptomas). Be to, sulenkus riešą, maždaug po minutės gali prasidėti dilgčiojimas, diskomfortas ar silpnumas (Phaleno testas). Šiai ligai gydyti dažniausiai taikomi riešo įtvarai, ergonomiškai įrengiama darbo vieta, taip pat stengiamasi vengti pasikartojančių riešo judesių. Tai labai dažna profesinė liga, pasitaikanti asmenims, kurių darbas susijęs su pasikartojančiais judesiais.

*Riešo kanalo sindromas* (RKS) man kartais pasireiškia ilgą laiką važiuojant dviračiu, jeigu vairas pakeltas taip aukštai, kad riešai būna smarkiai atlenkti, o dėl to spaudžiamas vidurinis nervas. Nemanau, kad tai susiję su kokia nors genetinė liga, ypač tvirtai galiu tą teigti dabar, kai turiu savo genomo sekoskaitos rezultatus. Be to, atradau paprastą prevencijos metodą – šiek tiek nuleisti dviračio vairą.

Nors riešo kanalo sindromas paprastai susijęs su tam tikra pasikartojančia veikla, o ne su DNR, būtent jis buvo garsiausio visų laikų JAV teismo proceso, susijusio su genetinė diskriminacija, centre. 2000 m. *Burlington Northern Santa Fe* atliko maždaug dvidešimties savo darbuotojų, kurie skundėsi riešo kanalo sindromu, genomo sekoskaitą, tačiau apie tai jiems *nebuvo pranešta*. Buvo tikimasi išsiaiškinti retą genetinę ligą, pasitaikančią mažiau negu 0,01 proc. gyventojų – *paveldimą neuropatiją su polinkiu į suspaudimo paralyžius* (HNPP).<sup>20</sup>

Minėtą ligą 1947 m. pirmą kartą aprašė olandų neuropsichiatras J. G. Y. De Jongas. Jis pateikė informaciją apie šeimą, kurios trys kartos kentėjo nuo „svogūnėlių kasėjų paralyžiaus“, pasireiškiančio sodinant tulpes. Šeimos nariai taip pat skundėsi apatinės kojų dalies silpnumu po to, kai atsitūpę turėdavo kasti bulves – šie simptomai jiems pirmą kartą išryškėjo paauglystėje. Silpnu-

mo prieuoliai būdavo trumpalaikiai, jie tiesiog užeidavo ir praeidavo. Šiuos pacientus apžiūrint gydytojui, jų Achilo sausgyslės refleksas paprastai būdavo silpnas arba jo visiškai nebūdavo, tačiau vėliau jis atsistatydavo. Minėta liga buvo pavadinta dar ir „lieknėjančiųjų paralyžiumi“ – po to, kai rytais panašūs simptomai prasidėjo jaunoms dietos besilaikančioms moterims, galbūt dėl to, kad joms trūko anabolizuotų šokoladinių ledų ir sausainių *Madeleine*, kuriais smaližiaujant nervus apgaubdavo minkštas riebalų sluoksnis. Kitoje šeimoje aštuoniolikmetis jaunuolis, mėgęs šokinėti parašiotu, skundėsi po šuolių jaučiantis didelį kairiojo peties silpnumą. Dar vienai mergaitei kairysis petys nusileido dėl to, kad ji į mokyklą nešdavosi sunkią kuprinę. Visi šie simptomai galėjo būti susiję su riešo kanalo sindromu. 1999 m. buvo paskelbtas pranešimas apie šeimą, kurioje daugelis kartų kentėjo dėl riešo kanalo sindromo, susijusio su HNPP.

HNPP atsiranda dėl geno delecijos. Minėtas genas koduoja apsauginę nervų dangą sudarančios medžiagos *mielino* sintezei svarbų baltymą. Taigi tarp riešo kanalo sindromo ir geležinkelio pramonės nėra jokio akivaizdaus ryšio. Taip pat nėra duomenų, patvirtinančių, kad paveldima neuropatija su polinkiu į suspaudimo paralyžius būtų dažnai aptinkama JAV vakaruose, kur gyvena ir dirba *Burlington Northern* darbuotojai. Įsakymas dėl šios ligos patikrinti riešo kanalo sindromu besiskundžiančius darbuotojus buvo toks pat nepagrįstas, koks būtų nurodymas patikrinti dėl AIDS viruso, kurie praėjusią žiemą buvo persišaldę.<sup>21</sup>

2001 m. JAV lygių užimtumo galimybių komisija pareikalavo, kad, kol šis klausimas nebus išnagrinėtas, geležinkelio įmonė laikinai uždraustų papildomus tyrimus. Kai minėta komisija vėliau apkaltino *Burlington Northern* pažeidus JAV Neįgalių piliečių teisių apsaugos įstatymą, nes genetiniai tyrimai buvo atlikti be pacientų sutikimo, ši beveik neprieštaravo. 2002 m. gegužę minėta bendrovė pasirašė su Komisija sutartį, kurioje sutiko praktiškai su visais reikalavimais ir išpareigojo sumokėti 2,2 mln. JAV dol. baudą. Galiausiai visgi taip ir nebuvo įvardyta, kas įmonėje žinojo apie šią politiką ir jai pritarė.<sup>22</sup> *Burlington Northern* tvirtino, kad tokios retos ligos kaip HNPP genetinius tyrimus ji atliko norėdama išsiaiškinti, kodėl tiek daug darbuotojų kentėjo nuo pasikartojančių judesių sukulto riešo kanalo sindromo. Įdomu, kad genetinių tyrimų išlaidos, patirtos siekiant nustatyti HNPP sergančius asmenis, atrodo,

būtų buvusios gerokai didesnės už tai, ką įmonė būtų galėjusi sutaupyti nu-  
stačius tokią ligą.

Ar už darbuotojų sveikatą ir darbo saugą atsakingi gydytojai, kurie nieka-  
da nesimokė žmogaus genetikos ir tik bandė atlikti savo darbą, tiesiog sukly-  
do? O gal nurodymą davė įmonės vadovybė, siekdama bet kokia kaina ir bet  
kokiomis priemonėmis sumažinti išmokas darbuotojams dėl prarasto darbin-  
gumo? Galbūt tiesos niekada ir nesužinosime. Atsižvelgiant į tai, kad nė vieno  
*Burlington Northern* darbuotojų genetinio tyrimo rezultatas nebuvo teigiamas,  
galima sakyti, kad tai nebuvo byla dėl genetinės diskriminacijos – juk galiau-  
siai niekas nebuvo diskriminuojamas. Taigi, tai buvo byla dėl to, ko nebuvo.

Visgi *Burlington Northern* atvejis aiškiai atskleidė, kad genetiniai tyrimai  
patvirtina „užtaisyto ginklo“ teoriją – jeigu išdalysite miniai žmonių užtaisytus  
ginklus be aiškių nurodymų, kada ir kaip jais naudotis, neišvengiamai ateis  
akimirka, kai kas nors ką nors nušaus. Tai, kad sveikatos specialistai nemo-  
komi genetinių tyrimų pagrindų ir to, kokia menka tikimybė, kad tokia reta  
genetinė liga gali sukelti riešo kanalo sindromą, galima palyginti su ginklu be  
saugiklio.

Po *Burlington Northern* atvejo paaiškėjo ir dar keli genetinės diskrimina-  
cijos faktai. Kaip pavyzdį galima paminėti moters iš Kentukio valstijos Heidi  
Williams ir jos dukterų Jayme'ės ir Jesse'ės, kurioms tada buvo atitinkamai  
8 ir 10 metų, atvejį. 2004 m. ši moteris apie patirtą genetinę diskriminaciją  
kalbėjo Kongrese. Heidi serga *alfa-1 antitripsino stoka* (AAT). Sergant šia liga,  
organizme trūksta baltymo, kuris slopina plaučių ir kepenų audinį pažeidžian-  
čius fermentus, dėl to pacientas ilgainiui pradeda dusti, susergera gelta arba net  
miršta nuo kepenų nepakankamumo. Tiesa, jeigu plaučių arba kepenų pa-  
žeidimas ima kelti pavojų, šią ligą galima gydyti pakaitine fermentų terapija.

Čia svarbu paminėti, kad AAT yra recesyvioji liga. Tai reiškia, kad nors  
Heidi Williams sirgo, nes mutacija pažeidė abi jos AAT geno kopijas, tačiau  
jos vaikų viena kopija buvo sveika, taigi mergaitėms nekilo jokio pavojaus  
susirgti AAT ir patirti susijusias problemas.

2003 m. vasarą Heidi per televiziją pamatė draudimo bendrovės *Huma-  
na, Inc.* reklamą – ši bendrovė siūlė sveikatos draudimą už prieinamą kainą.  
Reklamoje buvo raginama paskambinti nemokamu numeriu. Moteris taip ir  
padarė. Draudimo agentė uždavė kelis klausimus, apskaičiavo draudimo riziką

ir pasiūlė apdrausti abu vaikus už 105 JAV dol. per mėnesį. Heidi tuo susidomėjo ir kitame laido gale esančiai maloniai jaunai moteriai pasakė, kad norėtų kuo greičiau apsidrausti. Tada agentė uždavė daugiau klausimų, tarp jų, aišku, ir apie esamas ligas.

„Baimindamasi baudos ar net įkalinimo už informacijos klastojimą, pra-nešiau merginai, kad mano vaikai yra genetinės ligos AAT, kuri gali sukelti progresuojantį kepenų, plaučių arba abiejų šių organų pažeidimą, nešiotojai. Visgi, nors man simptomai pasireiškia plaučiuose, tačiau mano mergaitės šia liga niekada nesirgs“, – kreipdamasi į Kongreso narius pasakojo moteris.

Ragelyje stojo tylą. Agentė paprašė palaukti prie telefono, ir po kurio laiko Heidi savo situaciją turėjo išdėstyti jos vadovui. Ji paaiškino genetikos principus, taip pat tai, kad jos vyras nėra šio geno nešiotojas, kad vaikai nieka-da nesusirgs AAT ir kad mergaitės visiškai sveikos ir labai aktyvios.

Tyla. „Prašau, dar palaukite“, – pasakė vadovas. Taigi Heidi dar kartą išdėstė visą istoriją vyresniajam vadovui ir galiausiai vėl buvo sujungta su agente, su kuria ir kalbėjosi pradžioje. Jai buvo pasakyta, kad atsakymą gaus per dvidešimt keturias valandas. Praėjus maždaug savaitei Heidi gavo laišką, kuriame buvo rašoma, kad draudikas *Humana* atsisako drausti jos dukteris dėl to, kad šios yra AAT mutacijos nešiotijos, o ne dėl kokios nors kitos priežasties. Tai buvo jau antras kartas, kai draudikas atsisakė apdrausti jos vaikus.

Heidi savo istoriją papasakojo internetinėje pokalbių grupėje *Alpha-1 Lungs and Life Chat* bei socialiniame tinkle, skirtame sergantiems AAT ir juos slaugantiems asmenimis. Jos atvejis buvo perduotas Genetikos aljansui – dide-lei nesiekiančiai pelno organizacijai, kuri stengiasi padėti genetinėmis ligomis sergantiems žmonėms. Organizacija paprašė Heidi viešai pristatyti savo isto-riją. Heidi sutiko. Vėliau į ją kreipėsi gydytojas AAT specialistas ir žymi teisės firma iš Vašingtono. Taigi 2003 m. rugpjūčio mėn. jie draudimo bendrovei *Humana* pateikė skundą. Praėjo dar keli mėnesiai, tačiau Heidi dukterys ir toliau neturėjo sveikatos draudimo. 2004 m. *Humana* atsakė į minėtą rašytinį skundą ir patvirtino, kad apdrausti Heidi vaikus sveikatos draudimu atsisakyta „tik dėl to, kad jos yra AAT nešiotojos, o ne dėl kokios nors kitos priežasties“.

Tiesa, vėliau *Humana* pasiūlė apdrausti Williams vaikų sveikatą, bet tik po to, kai šia istorija susidomėjęs *Washington Post* apie ją pradėjo kalbinti *Hu-mana* darbuotojus. Turbūt nereikia nė sakyti, kad Heidi vaikus dabar draudžia

kitas draudikas. „*Humana, Inc.* priverė mane jausti kaltę ir gėdą dėl to, kad sužinojau savo vaikų genetinę būklę, – kreipdamasi į Kongreso narius pasakė moteris. – Per šiuos šešis mėnesius nuolat mažčiau apie tai, ar paklausti pediatro patarimo ir atlikti vaikams genetinius tyrimus nebuvo siaubinga klaida.“ (2007 m. *Humana* atstovas interviu *CNN* pareiškė, kad „tai buvo nesusipratimas, o ne diskriminacija. Dokumentuose įsivėlė klaida, kuri vėliau buvo aptikta ir ištaisyta“.)<sup>22</sup>

Dėl tokių situacijų kaip Heidi prezidentas George'as W. Bushas (Džordžas V. Bušas) 2008 m. gegužės mėn. pasirašė Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymą, kuris ilgiau negu dvylika metų buvo įstrigęs Kongreso lobistų labirinte. Senatas šį įstatymą priėmė 95 balsais „už“ ir 0 „prieš“, o Atstovų rūmai – 414 balsų „už“ ir 1 „prieš“. „Prieš“ balsavo vienintelis Kongreso narys Ronas Paulas.<sup>24</sup>

Minėtu įstatymu draudžiama genetinė diskriminacija sveikatos apsaugos ir užimtumo srityse. Sveikatos draudikams ir darbdaviams draudžiama teirautis genetinės informacijos ir grįsti ja savo sprendimus, o tėvams nebereikia įsigyti sveikatos draudimo dar prieš pastojant, kad vėliau netektų kentėti dėl to, jog draudikas atsisako drausti vaiką dėl „esamos ligos“. Genetikos aljansas šį įstatymą, pradėjusį svarbų JAV genetikos istorijos etapą, pavadino „pirmuoju naujojo amžiaus dokumentu, ginančiu pilietines teises“.<sup>25</sup> Tiesa, minėtas įstatymas neapsaugo nuo diskriminacijos, susijusios su gyvybės draudimu, taip pat su draudimu nuo negalios arba ilgalaikio nedarbingumo, be to, jis netaikomas įmonėms, kuriose dirba mažiau nei 15 darbuotojų.

Visgi kai kuriose valstijose priimti papildomi įstatymai, užtikrinantys apsaugą ir tais atvejais, kai pagrindinis Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymas netaikomas. Atsakingos genetikos taryba yra geras informacijos šaltinis apie vienoje ar kitoje valstijoje numatytas konkrečias apsaugos priemones.<sup>26</sup> Pavyzdžiui, Kalifornijoje galiojantis papildomas įstatymas suteikia apsaugą nuo diskriminacijos ne tik draudžiant sveikatą ar norint įsidarbinti, bet ir draudžiant gyvybę ar draudžiantis nuo negalios arba ilgalaikio nedarbingumo. Vėžio genetikos specialistų atliktas tyrimas atskleidė, jog prieš priimant Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymą, 26 proc. apklaustųjų teigė, kad baimindamiesi galimos diskriminacijos genetinius tyrimus atliks anonimiškai, o priėmus minėtą įstatymą slapyvardį ketino naudoti

tik 3,2 proc. apklaustųjų.

Po to, kai projektas tapo įstatymu, buvo gauta daugiau negu septyni šimtai skundų dėl jo pažeidimo. Daugelis iš tokių pažeidimų liudija, kad JAV civilinio teismo reikalavimai pateikti *bona fide* genetinės diskriminacijos įrodymus kol kas tebėra neapibrėžti.

Stamforde, Konektikuto valstijoje, įsikūrusios įmonės *MXenergy* viešųjų ryšių direktorė Pamela Fink turėjo dvi seseris, kurios abi susirgo krūties vėžiu. 2004 m. Fink atliko genetinius tyrimus ir išsiaiškino, kad turi geno BRCA2 mutaciją (ši mutacija didina krūties ir kiaušidžių vėžio pavojų). 2009 m., norėdama sumažinti krūties vėžio riziką, ji nusprendė atlikti profilaktinę mastektomiją ir po operacijos keturias savaites nėjo į darbą.<sup>28</sup>

Tuo metu, kai Pamela sveiko po operacijos, *MXenergy* pasamdė generalinio direktoriaus šeimos draugą, kurį asmeniškai rekomendavo direktorius. Fink grįžus į darbą, direktoriaus draugas ir toliau dirbo. Tiesą sakant, jis tapo jos vadovu ir dabar ėjo pareigas, kurių įmonėje anksčiau apskritai nebuvo. Fink suprato, kad jai kyla pavojus prarasti darbą, ir kreipėsi į įmonės Žmogiskųjų išteklių skyrių, kuris jos skundą atmetė kaip nepagrįstą. Prieš ruošdamasi kitai medicininei procedūrai, kuri turėjo trukti dešimt dienų, moteris gavo neigiamą savo darbo įvertinimą. Grįžusi po procedūros ji buvo atleista. Taigi Fink padavė *MXenergy* į teismą, kaltindama darbdavį pažeidus Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymą. *MXenergy* neigė bet kokią diskriminaciją, tačiau nenurodė moters atleidimo priežasties. Su šia byla buvo supažindinta JAV lygių užimtumo galimybių komisija, tačiau ji nesiėmė jos nagrinėti.

Fink situacija iliustruoja su genetinė diskriminacija susijusį neapibrėžtumą. Ar ji buvo atleista todėl, kad sužinojo apie BRCA2 mutaciją, o nedidelė įmonė nenorėjo mokėti išaugusių jos sveikatos draudimo įmokų? Galbūt ji neteko darbo dėl to, kad generalinis direktorius norėjo padaryti paslaugą šeimos draugui? O gal ją pakeitė geresnis darbuotojas? Informacijos stoka iškraipo tikrąjį vaizdą, ir tikriausiai mes niekada nesužinosime, kas įvyko iš tiesų.

Pasak Kolumbijos universiteto Niujorke bioetikos specialisto Roberto Klitzmano (šias mintis jis išdėstė žurnale *Journal of Genetic Counseling*), „diskriminacija būna ne tik aiški, bet ir paslėpta, netiesioginė ir neaiški, taigi tada ją sunku įrodyti. Su pacientais gali būti elgiamasi nevienodai ir nesąžiningai,

ir tai kelia klausimą, kaip apibrėžti diskriminaciją“.<sup>29</sup>

Šis atvejis priminė man vieną kolegę, kuri jau daugiau nei dešimtmetį teikia genetines konsultacijas vėžiu sergantiems pacientams. Ji nenorėjo, kad minėčiau jos vardą dėl priežasčių, kurias suprasite toliau skaitydami šį skyrių. Taigi pavadinkime ją Tania. Tania sakė, kad ji prisimena keletą atvejų, kai vėžiu sergantys pacientai, kuriems buvo aptiktos genetinės mutacijos, pasakojo jai, kad sužinoję vėžio diagnozę buvo atleisti iš darbo arba prarado sveikatos draudimą, tačiau nė vienas iš jų nepatyrė diskriminacijos prieš susirgdamas vėžiu.

Medicininės genetikos srityje dirbu beveik dvidešimt metų. Į šią sritį įžengiau dar prieš tai, kai buvo baigtas Žmogaus genomo projektas, turėjau galimybę padirbėti tiek Rytų, tiek Vakarų pakrantėje. Nė vienas mano pacientas niekada neteigė tapęs aiškios ir neabejotinos genetinės diskriminacijos auka (jei tai būtų įvykę, būčiau padėjęs pateikti ieškinį dėl Nediskriminavimo įstatymo pažeidimo). Taigi mano ir Tanios patirtis patvirtina, kad skundai dėl akivaizdžios diskriminacijos, atrodo, labai reti, ir, deja, mokslinėje literatūroje nėra pakankamai išsamių šio klausimo tyrimų. Visgi netiesioginė, subtilesnė diskriminacija yra atskira tema. Apie susirūpinimą dėl diskriminacijos darbo vietoje girdėjau iš genetinių mutacijų turinčių pacientų, ypač jeigu jie dirbo tokiose srityse, kuriose darbo rinkos konkurencija itin arši.

Iš tiesų, nerimas dėl genetinės diskriminacijos gana plačiai paplitęs, ji mini dauguma genetinius tyrimus nusprendusių atlikti pacientų. 2005 m. ir 2014 m. vykdytos apklausos parodė, kad dėl šios priežasties maždaug 40 proc. asmenų atsisako atlikti genetinius tyrimus.<sup>30</sup> Šį klausimą ir mes dažniausiai aptariame su pacientais prieš jiems pasirašant informuoto asmens sutikimą atlikti genetinius tyrimus.

Gauti patikimos informacijos apie paslėptos genetinės diskriminacijos paplitimą nebus lengva. Galbūt dėl to mano kolegė genetikė Tania nenori, kad minėčiau tikrąjį jos vardą. Ji baiminasi savo darbdavio – didelio medicinos centro – reakcijos, arba to, kad pacientai pasipiktins jos požiūriu, ir tai pakenks jos karjerai. Ji baiminasi diskriminacijos darbo vietoje, kurią gali patirti, jeigu išsakys savo nuomonę apie įvairias diskriminacijos formas. Taigi, jeigu žmonės mano, kad visuomenėje plačiai paplitusi diskriminacija dėl įvairių negenetinių priežasčių, genetinė diskriminacija bus natūrali (nors ir nauja)

esamos problemos tąsa, ir šios baimės niekada nepavyks visiškai išnaikinti.

Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymas negina JAV kariuomenėje tarnaujančių asmenų, todėl Gynybos ministerija 2008 m. pradėjo nuosekliai vykdyti iš esmės panašią politiką. Tiesa, ir anksčiau maždaug 250 asmenų per metus būdavo atleidžiami iš darbo jiems nustačius genetines ligas.

Pavyzdžiui, Erikas Milleris septynerius metus tarnavo desantininku Afganistane. Tarnaujant jam pradėjo skaudėti nugarą ir galiausiai buvo diagnozuota von Hippelio ir Lindau (fon Hipelio ir Landau) liga (VHL), pasitaikanti maždaug trimis iš šimto tūkstančių žmonių. VHL geno produktas dalyvauja nustatant deguonies kiekį organizme. Sergant šia liga, netinkamai vertinamas deguonies kiekis, be kita ko, lemia pernelyg didelį kraujagyslių išvešėjimą (taip organizmas bando padidinti deguonies kiekį) ir auglių susidarymą. Daugybė Millerio organizme susiformavusių navikų spaudė smegenis ir stuburą. Kadangi VHL yra genetinė liga, kariuomenė įvardijo ją kaip „anksčiau buvusią ligą“ ir 2005 m. atleido Millerį be neįgalumo pašalpos ir sveikatos draudimo. Tiesa, vėliau jis apskundė šį sprendimą ir susigrąžino teisę gauti išeitinę pašalpą.

Galime palengvinti kančias, kurias sukelia tūkstančiai genetinių ligų, bet kaip suderinsime genomikos pažangą su atsirandančiomis naujomis galimybėmis diskriminuoti šalia esančiuosius? Prieš kelerius metus dalyvavau Maisto ir vaistų administracijos darbo grupėje, nagrinėjusioje genetinių tyrimų, kuriuos galima užsisakyti tiesiogiai internetu be gydytojo ar genetiko konsultacijos, privalumus ir trūkumus. Mokslinius pranešimus šia tema skaitė administracijos darbuotojai, mokslininkai ir genetinius tyrimus vykdančių įmonių specialistai. Viename tokiaame posėdyje galėjo dalyvauti visuomenės atstovai, be to, kiekvienas galėjo prisidėti prie diskusijos ir išsakyti savo nuomonę. Taigi viešos nekomercinės teisės ir genetinių tyrimų srityje veikiančios viešojo intereso tyrimų grupės atstovas atsistojo ir pasmerkė komisiją. Jis pareiškė, kad mes visi užmigome ant laurų, keliame grėsmę visuomenei ir nesistengiame padėti žmonėms. Po to kitas diskusijos dalyvis, buvęs Maisto ir vaistų administracijos specialistas, šiuo metu dirbantis genetinius tyrimus vykdančioje įmonėje, kuri tiesiogiai teikia paslaugas vartotojams, pareiškė, kad mes stengiamės pernelyg kontroliuoti šią sritį ir ją tiesiog smaugiame, neleidžiame žmonėms gauti informacijos, kuri galėtų pakeisti jų gyvenimus... Taigi, skyrėme savo laiką

tam, kad būtume apkaltinti abiejų ideologinių pusių atstovų. Visgi galiausiai turėjome pateikti apibendrinamąją lentelę su visomis pastabomis ir parengti geriausią federalinę politiką, kuri leistų apsaugoti pacientus nuo genetinės diskriminacijos ir netrukdytų teisėtai vykdyti tyrimus bei gelbėti visuomenės narių gyvybes.

Mažėjant genomo sekoskaitos kainai ir šią informaciją vis labiau integruojant į sveikatos priežiūrą, gali gerokai išaugti šio tyrimo privalumais norinčių pasinaudoti žmonių skaičius. Visgi kol kas mūsų įstatymai dar nepakankamai plačiai ir veiksmingai apsaugo žmones nuo genetinės diskriminacijos.

Taigi iki tol, kai viso genomo sekoskaita taps plačiai paplitusi, turime skubiai parengti veiksmingesnius federalinius įstatymus, apsaugančius žmones nuo genetinės diskriminacijos, taip pat užtikrinančius ilgalaikį draudimą nuo negalios – kažką panašaus į tai, ką nuo XX a. dešimtojo dešimtmečio bando padaryti Didžioji Britanija.

Amerikos, Europos ir Skandinavijos eugenikos įstatymai buvo panaikinti, ir priverstinė, valstybės finansuojama sterilizacija nebevykdoma vos kelias dešimtis metų – nuo aštuntojo–devintojo XX a. dešimtmečių. Deja, negalime pasakyti „to daugiau neatsitiks“, nes JAV, Kanados ir Europos eugenikos programų istorija liudija, kad kartais net siaubingiausios idėjos gali sulaukti visuomenės paramos. Nors atrodo neįtikėtina ir beveik neįsivaizduojama, kad šiandien išsivysčiusiose šalyse genetinė diskriminacija galėtų pasireikšti tokio- mis ekstremistinės politikos formomis, kaip naujos priverstinės sterilizacijos programos genetiškai „nepageidaujamiems“ asmenims, negalime būti tikri, kad ateityje, ypač stojus socialinėms krizėms, nepasireikš subtilesnė diskriminacija. Istoriniai genetinės diskriminacijos pavyzdžiai liudija, kad tokia diskriminacija dažnai kyla dėl painiavos, dezinformacijos ar finansinių priežasčių, o ne dėl akivaizdžių išankstinių nusistatymų. Taigi, kai svarstome galimybę vykdyti didelio masto Amerikos naujagimių genomo sekoskaitą, istorija mums primena, kad po keturiasdešimties metų viskas gali atrodyti kitaip, ir kol kas negalime pasakyti, kaip tai bus. Galbūt kūdikiai, kurių genome bus aptikti „defektai“, dėl to patirs rimtų neigiamų pasekmių.

Nors sunku įsivaizduoti, kad mūsų visuomenėje galėtų atsirasti genetiškai „žemesnių“ asmenų klasė, kurie dėl to būtų diskriminuojami priimant į darbą, skiriant valstybines socialines išmokas, sudarant draudimo sutartis ar

## GENOMŲ AMŽIUS

kokiais nors kitais būdais, subtilesnės genetinės diskriminacijos formos, šiek tiek panašios į lengvą rasizmą, šališkumą dėl lyties, religinę netoleranciją ir homofobiją, visiškai įmanomos.

## DEVINTAS SKYRIUS

# NELYGIOS GALIMYBĖS LAIKANT VAIRAVIMO EGZAMINĄ

JAV vairavimo egzaminas yra savotiškas paauglio tapimo suaugusiuoju ritualas. Iki šiol visi jaunuoliai turėjo iš esmės lygias galimybes išmokti vairuoti ir gauti tokį svarbų vairuotojo pažymėjimą – turtingesni negu vidurinėsios klasės tėvai niekaip negalėjo padėti savo atžalai šonu įvairuoti automobilį į stovėjimo vietą ar suprasti, kokią eismo juostą pasirinkti judrioje gatvėje.

Visgi nemažai įmonių, pradedant technologijų milžine *Google* ir baigiant kai kuriomis prabangių automobilių gamintojomis, jau pradėjo kurti įvairius jutiklius ir kitus dirbtinio intelekto prietaisus, kurie įtaisomi į automobilį ir leidžia jam be vairuotojo pagalbos šonu įsmukti į laisvą vietą, įspėja vairuotoją, jeigu aklojoje zonoje atsiranda praeivis arba kita transporto priemonė, taip pat automatiškai sustoti, prieš automobilį staiga atsiradus kliūčiai. Šiuo metu bent viename prabangių vokiškų automobilių modelyje gali būti įtaisyta papildoma sistema, leidžianti pačiam automobiliui „nuspręsti“, kaip elgtis eismo kamščiuose (pagal principą „sustoti – pajudėti“), kuriuose neretai įstringa automobilininkai. Be to, *Google* išbandomais savaeigiais automobiliais įmanoma važinėti visur, netgi Kalifornijos greitkeliais.

Aišku, mažai tikėtina, kad kokia nors valstija sutiktų paaugliui palengvinti vairavimo egzaminą – laikyti jį vairuojant tokį „stebuklingą“ automobilį, kuris pats atliktų visas sudėtingas užduotis. Tačiau įsivaizduokite iš neturtingos šeimos kilusio jaunuolio reakciją pamačius, kaip saujelė turtuolių, kurių tėvai gali leisti sau tokį stebuklą ant ratų, juo atvažiuoja laikyti vairavimo egzaminą. Ne vienam paaugliui, vairuojančiam naujų technologijų neprikimšią vidutinės klasės automobilį, išsprūstų daugeliui tėvų puikiai žinoma frazė: „Taip nesąžininga!“ Ir jis būtų teisus.

Gyvename turtinės nelygybės laikais, kai labiausiai pasiturintiems gyventojams tenkanti pasaulinių turtų ir išteklių dalis ir toliau didėja. Nesvarbu, tai blogai, ar gerai, tačiau šiuolaikiniai genetikos pasiekimai ir gebėjimas taikyti genetines žinias gydymui tik padidins nelygybę tarp turtingų ir neturtingų žemės gyventojų ir tikriausiai turės įtakos ateinančioms kartoms. Nelygybė jau seniai įsišaknijusi tiek Amerikos visuomenėje, tiek sveikatos priežiūros sistemoje. Visgi kalbant apie naujus genetinių ligų gydymo metodus, jos mastas ypač stebina. Kai kuriems pacientams toks gydymas apskritai neprieinamas, kitiems kiek prieinamesnis, nes jiems pavyko įsigyti „tinkamą“ draudimą, o tretiems, patiems turtingiausiems, pasiekama viskas – taip visuomenė į vargšus, pasiturinčiuosius ir turtuolius padalijama ir medicininio požiūriu.

Pastaruoju metu genetiniai tyrimai plačiai taikomi gydant daugiau negu tūkstantį ligų, ir kiekvienais metais šių tyrimų skaičius ūgteli maždaug 10 proc. Be to, kasmet apie 20 proc. didėja ir diagnostinių tyrimų skaičius. Palyginimui galima pasakyti, kad negenetinių medicininių tyrimų skaičius padidėja tik apie 2 proc. per metus. Nuolatinis genetinių tyrimų skaičiaus augimas ateityje gali labai pakeisti Amerikos visuomenę.

Šiandien genetiniai tyrimai JAV gali kainuoti nuo maždaug tūkstančio iki kelių tūkstančių JAV dolerių, taigi jie dažnai „neįkandami“ tinkamo sveikatos draudimo neturintiems pacientams, net jeigu šių sveikatos istorija leidžia pagrįstai teigti, kad tokie tyrimai būtų reikalingi. Priklausomai nuo individualių paciento draudimo plano ypatybių ir netgi nuo to, kokioje valstijoje jis gyvena, draudimo bendrovė galbūt ir sutiks padengti tokių tyrimų išlaidas, bet dažniausiai tik po to, kai gydytojai ir pacientai daugybę laiko sugaiš ginčydamiesi, susirašinėdami ir maldaudami.

Akivaizdu, kad tokių tyrimų kaina per didelė, kad ją mažinti būtina. Kita

vertus, net jei pacientams ir gydytojams galiausiai pavyksta laimėti kovą su draudimo bendrovėmis arba tokiomis valstybinėmis draudimo sistemomis kaip *Medicaid* ir *Medicare* – atlikti genetinius tyrimus, dažniausiai prasideda ilgalaikis karas dėl gydymo ir slaugos. Gyvename pasaulyje, kuriame lėtinių genetinių ligų gydymo kainos gerokai pranoksta tyrimų kainas, net jeigu toks gydymas gali išgelbėti gyvybę. Pavyzdžiui, metinė vaistų nuo Gošė ligos (apie ją rašiau pirmajame skyriuje) kaina gali lengvai viršyti 400 000 JAV dolerių.

Tokiais atvejais ir neapsidraudusių asmenų, ir apsidraudusių vidurinėsios klasės atstovų padėtis vienoda – jie nepajėgia mokėti už ilgalaikį gydymą, o draudimas taip pat jo nepadengia. Kita vertus, turtingieji gydymo ir slaugos išlaidas gali paprasčiausiai padengti iš savo kišenės. Grįžtant prie palyginimo apie vairavimo egzaminą, galime įsivaizduoti, jog turtuoliams ir vidurinėsios klasės atstovams nelabai rūpėjo, kad kai kurios šeimos negali sau leisti įsigyti automobilio. Tačiau staiga ir apdraustieji vidurinėsios klasės atstovai pastebėjo, kad yra atskirti nuo savo turtingesnių draugų ir nustumti „į galą“, taigi jie kartu su nepasiturinčiais gali murmėti: „Taip nesąžininga.“

Genetinės ligos yra sunki našta visiems šeimos nariams – ilgalaikio gydymo išlaidos gali išsekinti net gana pasiturinčios šeimos išteklius. Nuo to, kokios slaugos reikia sunkiai sergančiam vaikui, priklauso, ar tėvai galės dirbti ne namie. Kalbant apie genetines ligas, kuriomis suserga suaugusieji, vieno iš tėvų liga taip pat gali iš esmės pabloginti šeimos finansinę padėtį. Lėtinės ligos, ilgalaikis nedarbingumas ar ankstyva mirtis gali turėti įtakos ištisoms giminės kartoms.

Su Timothy'iu Powersu susipažinau 2000 m., dar studijuodamas medicininę genetiką. Šis simpatiškas aukštas vaikinys šviesiais plaukais, rudomis akimis, be to, pasižymintis aštriu protu, mokėsi prestižiniame privačiame universitete Vašingtone. Nors tuo metu Timothy'ui buvo vos dvidešimt metų, jis jau buvo patyręs tris širdies priepuolius. Be to, Timothy'io tėvas mirė nuo infarkto, kai sūnus buvo dar visai mažas, ir šis siaubingas įvykis labai paveikė jo psichiką.

Timas sirgo sunkia šeiminių hipercholesterolemijos forma. Sergant šia liga mutacija susidaro gene, kurio koduojamas baltymas turėtų pašalinti cholesterolį, tačiau dėl mutacijos šis kaupiasi kraujotakos sistemoje ir kitose organizmo dalyse. Timui ant alkūnių ir akių vokų buvo nedideli balti spuogeliai – šios

riebalus primenančios medžiagos sankaupos. Panašūs cholesterolio gumulėliai susidarydavo ir jo kraujagyslėse, kuriomis kraujas tekėjo į širdį, taigi galiausiai šios užsikimšdavo, dalis širdies raumens negaudavo deguonies ir žūdavo. Tokia sunki šeiminės hipercholesterolemijos forma pasitaiko vienam žmogui iš milijono. Maždaug vienas asmuo iš penkių šimtų serga kiek lengvesne forma, kai širdies priepuoliai ištinka trisdešimtmečius ar keturiasdešimtmečius.

Cholesterolio kiekį Timo organizme buvo bandoma sumažinti dieta, vaisiais ir fiziniais pratimais, o siekiant pašalinti cholesterolio perteklių jam reguliariai buvo valomas kraujas. Tiesa, Timas nebuvo įtrauktas į kepenų persodinimo laukiančių asmenų sąrašą – nors tokia operacija būtų galėjusi jam padėti, tačiau persodinus kepenis Timui būtų tekę visą gyvenimą vartoti imunitetą slopinančius vaistus, didinančius jo jautrumą infekcijoms, kaulų trapumą, ar net galinčius sukelti diabetą, kraujo ir odos vėžį. Deja, šis talentingas jaunas žmogus, kurio galėjo laukti puiki ateitis, mirė praėjus maždaug metams po to, kai jį pamačiau.

Jeigu šeiminę hipercholesterolemiją sukelianti mutacija Timui būtų buvusi diagnozuota anksčiau, jis būtų galėjęs anksčiau pradėti cholesterolio kiekį mažinantį gydymą ir sulaukti maždaug trisdešimties metų. Be to, dabar jau turime naujų, veiksmingų, patikimų ir moksliskai pagrįstų vaistų būtent nuo šeiminės hipercholesterolemijos, padedančių suvaldyti šią ligą. Taigi jeigu Timas būtų išgyvenęs iki šių dienų, manau, jis būtų sulaukęs ir vidutinio amžiaus ar net senatvės.

Prieš kelerius metus atliktas tyrimas atskleidė, kad atlikus šeiminės hipercholesterolemijos tyrimus visiems šešiolikmečiams, būtų galima užkirsti kelią keletui mirčių, kurios kitu atveju juos ištiktų per ateinančius dešimt metų, tačiau kiekviena išgelbėta gyvybė kainuotų maždaug 700 000 JAV dol., įskaitant ir dešimt metų trunkantį gydymą statiniais.<sup>1</sup> Skaičiavimai buvo atlikti Jungtinėje Karalystėje, darant prielaidą, kad gydymui reikalingi statinai kainuoja apie 400 JAV dolerių, o atsiradus generiniams vaistams, šio gydymo kaina JAV ir Jungtinėje Karalystėje pastaruoju metu dar sumažėjo. Tačiau farmacijos įmonės šiai ligai gydyti pasiūlė du naujus, dar veiksmingesnius preparatus, kurių kaina per metus siekia 150 000–300 000 JAV dol., *taigi yra kelis šimtus kartų didesnė*. Jeigu šie vaistai būtų skiriami visiems šeiminei hipercholesterolemija sergantiems pacientams, kiekviena išsaugota gyvybė, ko gero, kainuotų

dešimtis milijonų dolerių. Išlaidos gali dar labiau išaugti, jei ne tik norėtume kiekvienam pacientui suteikti geriausią gydymą, bet ir dėl visuotinių genetikų tyrimų būtų nustatoma vis daugiau šios ligos atvejų.

Nors naujieji kovai su šeimine hipercholesterolemija skirti vaistai kur kas veiksmingesni už senuosius pigius preparatus, jie tiesiog neįtikėtinai brangūs. Dėl didelės gydymo kainos tenka priimti sunkius sprendimus – pasirinkti, kuriems vaikams skirti ne tokį kokybišką gydymą arba neskirti jo visai.

Siekiant įvertinti gydymo sąnaudų ir naudos santykį ribotų išteklių pasaulyje dažniausiai atliekama ekonominio efektyvumo analizė. Vertindami tiek genetinių, tiek kitų ligų gydymą, sveikatos ekonomistai pasitelkia rodiklį, kuris sutrumpintai vadinamas QALY – *apskaičiuoti visaverčio gyvenimo metai*. Šis rodiklis leidžia palyginti skirtingų gydymo būdų veiksmingumą priimant sprendimus dėl finansavimo. Kiekvieni metai, pragyventi nesiskundžiant sveikata, vertinami 1, o mirtis – 0. Tam tikromis sąlygomis QALY vertė gali būti ir neigiama, pavyzdžiui, jeigu pacientas yra komos būsenos ir prijungtas prie gyvybės palaikymo aparatų. JAV priimtina QALY vertė per metus yra nuo 50 000 iki 200 000 JAV dol. – tokiais atvejais gydymo išlaidos paprastai padengiamos. Štai dėl inkstų nepakankamumo atliekamos dializės kaina siekia 75 000–100 000 JAV dol. per metus, o dializuojamo asmens gyvenimo kokybė prilyginama maždaug pusei sveiko žmogaus gyvenimo kokybės. Pritaikius QALY koeficientą, dializės sąnaudos prilyginamos 150 000–200 000 JAV dolerių per metus, taigi *Medicare* arba privačių draudimo bendrovių laikomos priimtinais.

Žinoma, sunku, o gal ir visai neįmanoma susitarti dėl to, ką galima vadinti puikia sveikata. Pavyzdžiui, vieni teigia, kad psichinė sveikata nepakankamai įvertinta palyginti su fizine kančia ar negalia, tačiau kiti tam nepritaria. Be to, skaičiuojant QALY neįvertinamas paciento ligos poveikis šeimos narių ir kitų slaugančių asmenų gyvenimo kokybei.

Kalbant apie skirtingų gydymo rūšių veiksmingumą išgyvenimo atžvilgiu, t. y. kiek ilgai asmuo gali išgyventi gaudamas gydymą arba jo negaudamas, informacija gali būti gana tiksli. Galime suskaičiuoti likusius gyvenimo metus, mėnesius ir net valandas ar minutes, ir tai nekels abejonių. Tačiau visavertis gyvenimas – visai kas kita. Paklauskite dešimties žmonių, kaip jie supranta šią sąvoką, ir gausite vienuolika skirtingų atsakymų. Todėl sveikatos specialistams

ir politikams, kurie sprendžia, ar draudimas turėtų padengti tam tikrą gydymo procedūrą, labai sunku nustatyti pagrįstą QALY vertę. Dėl tokios nuomonių įvairovės kyla didelių sunkumų, kai reikia nuspręsti, ar draudimo bendrovė turėtų mokėti už gydymą, kuris gerina gyvenimo kokybę, bet neilgina jo trukmės.

Vieną nuostabią saulėtą dieną, kokių Pietų Kalifornijoje netrūksta, vietinėje genetikos klinikoje susipažinau su Seanu Rodriquezu. Seanas sėdėjo registratūroje priešais ilgą, visą sieną užimantį akvariumą ir atrodė visiškai ne savo vietoje – lyg iš vandens ištraukta žuvis. Jis buvo šaunus Kalifornijos vaikas: kiek vyresnis negu dvidešimties metų, dailus, raumeningas, natūraliai įdegęs ir vandenyno išblukintais plaukais. Seanas dėvėjo kaubojaus skrybėlę, marškinėlius su Pietų Kalifornijos universiteto *Trojans* komandos emblema ir, žinoma, į ausis buvo įsidėjęs ausines. Tokius jaunuolius nuolat matydavau vietiniuose paplūdimiuose ir prekybos centruose – jų stilius buvo tam tikras Jasono Mrazo ir Patricko Swayze stilių hibridas. Seanas labai skyrėsi nuo daugumos mano pacientų. Kas jį čia atvedė? Net pagalvojau, kad jis netyčia supainiojo klinikas.

Pasirodė, kad Seanas sirgo lengva *įgimtos angioedemos* (IAE) forma. Angioedema – reta genetinė liga, pažeidžianti geną, kuris kontroliuoja uždegimą ir patinimą (susidaranti, pavyzdžiui, susitrenkus kojos pirštą į durų staktą). Tokį sutrikimą kaip Seano turintiems pacientams tinimo procesas tampa nevaldomas, be to, nesvarbu, ar jį sukėlė spaudimas arba smūgis (pavyzdžiui, minėtas spyris į staktą), ar uždegimas, ar nežinoma priežastis. Blogiausia, jeigu uždegimas prasideda gerklėje – jis netgi gali būti pavojingas gyvybei, nes IAE sukeltas tinimas blokuoja kvėpavimo takus. Tokiais atvejais tenka į gerklą įvesti kvėpavimo vamzdelį ar net atlikti tracheostomiją. Patinti gali ir kiti minkštieji audiniai, pavyzdžiui, žarnynas, sėdmenys, kojų padai ir pan. Seanas dirbo Kalifornijos miesto Orindžo parduotuvėje, kurioje buvo prekiaujama banglenčių, slidinėjimo ir riedučių sporto įranga. Jis pats irgi domėjosi visomis trimis šiomis sporto šakomis. Dar mokydamasis Los Andželo priemiesčio mokykloje Seanas riedučių varžybose užimdavo gana aukštas vietas. Sportuojant gautos traumos, aišku, galėjo sukelti tinimo priepuolius, tačiau vaikiną buvo patyręs, saugojosi ir tiesiog negalėjo liautis sportavęs, nepaisant artimųjų ir gydytojo protestų. Keletą kartų po kritimo jam teko kreiptis skubios medi-

cinų pagalba, tačiau rimtų problemų dėl to nekilo. Baigęs mokyklą Seanas įstojo į vietinį koledžą, bet po kelių semestrų metė mokslus. Darbas sporto prekių parduotuvėje buvo tiesiog jo svajonių darbas, tačiau nesuteikė sveikatos draudimo.

Viena iš pamokų, kurią išmoksta praktikuojantys gydytojai, yra ta, kad būtina atsižvelgti į konkrečias kiekvieno paciento aplinkybes. ĮAE sergančių pacientų savitarpio pagalbos grupės susitikime Seanas sužinojo apie naujus stiprius vaistus – *CI inhibitorius*, kurie neleidžia pasireikšti angioneurozinei edemai. Visgi šiems vaistams vis dar buvo taikoma patentinė apsauga, todėl gydymo kurso kaina viršijo 100 000 JAV dol. per metus. Seanui tai buvo taip pat neprieinama, lyg šie vaistai būtų patvirtinti vartoti Marse.

Sužinojęs, kad serga ĮAE, Seanas sugebėjo išvengti tokių gyvybei pavojingų problemų kaip staigus gerklės patinimas, tačiau šiam kitų sveikatos bėdų neturinčiam jaunuoliui problema iškilo dėl jo gyvenimo būdo. Seanas prisipažino su viengungiais draugais mėgęs smagiai leisti laiką Orindžo paplūdimiuose ir, kaip pats sakė, jam neblogai sekėsi mėgėti trumpalaikius ryšius su merginomis. Tačiau lytinių santykių metu dėl ĮAE susidaręs patinimas sukeldavo stiprų skausmą. Seanas negalėjo tiksliai nuspėti, ar ir kada tai įvyks, tačiau kartais po santykių pastebėdavo skausmingą lytinių organų patinimą. Šis skausmas fiziškai ir psichologiškai trukdė Seano lytiniam gyvenimui – vaikinai nuolat jautė nerimą net ir tada, jeigu toks patinimas neatsirasdavo. Jo giminaitis, kurį irgi vargino panašios problemos, galiausiai netgi tapo katalikų dvasininku ir davė skaistybės įžadus (galbūt pamanė, kad tai Dievo ženklas, o ne genetinė problema), nes, atrodo, šio vyro šeima nebuvo girdėjusi apie ĮAE.

Taigi Seanas norėjo gauti receptą CI inhibitoriams, kad galėtų profilaktškai juos vartoti prieš lytinius santykius. Paprastai tariant, jis tiesiog norėjo gyventi įprastą Pietų Kalifornijos jaunuolio gyvenimą, kaip ir visi jo draugai. Deja, vienintelis jam taikomas sveikatos draudimas – valstijos programa *Medi-Cal* (panaši į valstybinį draudimą *Medicaid*) manė kitaip ir nesirengė kompensuoti brangių CI inhibitorių.

Seanas jautėsi lyg alkanas našlaitis iš Dikenso kūrinijų, ryte pro langą žvelgiantis į kėpyklą su daugybe gardėsių. Šiuo atveju „už lango“ buvo veiksmingi, tačiau neįperkami XXI a. vaistai. Seanui atrodė, kad tai blogiausia, kas jam galėjo nutikti, ir kad jo gyvenimo kokybė labai nukentėjo.

Pasiūliau Seanui daug pigesnę preparatą *Danazol*, kuris irgi padeda kovoti su ĮAE simptomais. *Danazol* yra steroidas, jau daugelį metų naudojamas ĮAE priepuoliui palengvinti, tačiau jis sukelia nemalonų šalutinį poveikį. Seanas garsėjo kaip labai ramus žmogus, tačiau pradėjus vartoti šiuos vaistus jam ėmė reikštis pavojingų reakcijų, įskaitant ir įniršio priepuolius, kurie keldavo problemų darbe bendraujant tiek su vadovais, tiek su pirkėjais. Be to, jam kilo pavojus įsivelti į muštynes bare, o muštynėse gauti smūgiai į veidą ĮAE sergantiems žmonėms gali būti labai pavojingi. Nors dėl savo išvaizdos ir gero būdo Seanas buvo populiarus, negalėjimas gauti geriausio genetinės ligos gydymo jam sukėlė depresiją.

Šis ir daugelis kitų panašių įvykių atskleidžia, kad JAV sveikatos priežiūros sistema dažnai veiksmingai pajėgia kurti naujoviškus gydymo būdus, tačiau nesugeba jų pritaikyti lėtinėmis ligomis sergantiems pacientams. Kaip atsukus priešgaisrinį čiaupą sušlampa daugybė žmonių, taip ir didėjantis genetinių tyrimų skaičius neišvengiamai reiškia, kad daugeliui bus nustatyta šeiminės hipercholesterolemijos, ĮAE arba kitokios genetinės ligos, kurią įmanoma gydyti, diagnozė, tačiau dėl dabartinės JAV sveikatos priežiūros sistemos ypatumų ilgalaikio gydymo išlaidos gali būti stulbinamos.

Dirbtinis apvaisinimas pasitelkiant trečiąjį asmenį – dar viena brangi genetinė technologija, kuri vis populiarėja ir akivaizdžiai paveiks ateities kartas. Taip vadinami įvairūs metodai, kuriuos taikant šalia tradicinių tėvo ir motinos vaidmenų atliekamas dirbtinis apvaisinimas (išsamiai aprašytas trečiame skyriuje *Aukštumų liga*), pasitelkiamas donoras ar donorė ir (arba) pakaitinė motinystė.

Trečiasis asmuo gali būti vyras – spermos donoras, kuris netaps socialiniu vaiko tėvu, arba moteris – kiaušialąstės donorė, kiaušialąstės mitochondrijų donorė ar pakaitinė motina, kuri savo gimdoje išnešios biologinės motinos kiaušialąstę. Įmanomas ir kelių tokių metodų derinys. *Pakaitinė motinyste* vadinama situacija, kai moteris išnešioja genetiškai su ja nesusijusį kūdikį (*gestacinė pakaitinė motinystė*) arba yra kiaušialąstės donorė (*biologinė pakaitinė motinystė*).

Teoriškai naujagimiai gali turėti iki *šešių* skirtingų tėvų. Pirmasis yra genetinis tėvas, teikiantis genetinę medžiagą vaikui pradėti (spermą). Antrasis gali būti socialinis tėvas, auginantis vaiką, nors genetiškai su juo nesusijęs.

Dar galima paminėti iki keturių motinų: pirmoji teikia genetinę medžiagą – kiaušialąstę, antroji dovanoja kiaušialąstei skirtą DNR mitochondriją, trečioji yra pakaitinė motina, išnešiojanti vaiką, o ketvirtoji – socialinė motina, jį auginanti. Be abejo, socialiniai tėvai gali būti tos pačios lyties arba translyčiai, o jų skaičių vaikui augant gali dar labiau padidinti skyrybos ir pakartotinės santuokos.

Nors sunku įsivaizduoti, kad kada nors būtų bandoma pradėti tokį šešis tėvus turintį kūdikį (kam rinktis kiaušialąstės donorę, kuriai reikėtų donorinių mitochondrijų), mano patirtis kužda, jog kartais neįmanoma tampa įmanoma ir kad kažkuriuo metu kažkur gali atsirasti tokią daugybę tėvų turintis naujagimis. (Tiesą sakant, spėju, kad pasitelkus esamas technologijas ir žmogaus kamienines ląsteles per artimiausius porą dešimtmečių bus sukurtas žmogaus klonas.)

Kalbant apie biologinę pakaitinę motinystę, pakaitinė motina apvaisinama vyriškosios lyties asmens iš kūdikio norinčios susilaukti poros (arba vieno iš vienalytės poros partnerių) sperma arba kito spermos donoro sperma. Pakaitinė motina išnešioja ir pagimdo kūdikį.

Kalbant apie gestacinę pakaitinę motinystę, moteriškosios lyties pakaitinei motinai į gimdą įsodinamas embrionas, užsimezgęs apvaisinus kitos moters (moteriškos lyties partnerės heteroseksualioje poroje, vienos iš vienalytės poros partnerių arba vienišos motinos) kiaušialąstę. Į pakaitinės motinos gimdą implantuojamas embrionas gali būti pradėtas apvaisinus kiaušialąstę vyriškosios lyties partnerio heteroseksualioje poroje, vieno iš vyriškosios lyties homoseksualios poros partnerių arba vienišo tėvo sperma. Pirmasis kūdikis, pradėtas apvaisinus donorinę kiaušialąstę, gimė Australijoje 1983 m. Nuo to laiko Jungtinėse Amerikos Valstijose įsodinus donorės kiaušialąstę gimė beveik penkiasdešimt tūkstančių kūdikių, kurių tėvais tapo nemažai tokių gerai žinomų asmenų kaip populiarius dainų autorius ir muzikantas seras Eltonas Johnas, aktorė Nicole'ė Kidman ir aktorius Neilas Patrickas Harrisas. Donorės kiaušialąstė pasitelkiama vienu iš šešių sėkmingų dirbtinio apvaisinimo atvejų.

Įvairiose pasaulio šalyse laikomasi skirtingų nuomonių dėl socialinio ir teisinio gestacinės pakaitinės motinystės priimtimumo. Vokietijoje ir Italijoje gestacinė pakaitinė motinystė visiškai uždrausta. Kanadoje ir Prancūzijoje ji teisėta tik tuo atveju, jeigu pakaitinė motina negauna atlygio, pavyzdžiui,

jeigu ji yra vieno iš biologinių tėvų giminaitė. Ispanijoje ši procedūra teisėta, leidžiama ir padengti išlaidas, tačiau pakaitinei motinai negalima mokėti papildomai. Daugelyje JAV valstijų kiaušialąstės donorėms gali būti atlyginama, visgi mokama donorystė neteisėta Niujorko valstijoje, Arizonoje, Indianoje, Mičigane, Nebraskoje ir Kolumbijos apygardoje. Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, Ispanijoje, kiaušialąstės donorės daugiausia yra skurstančios arba arti skurdo ribos gyvenančios moterys. Pakaitinė motinystė gali turėti įtakos tautybei ir pilietybei – štai Jungtinių Amerikos Valstijų valstybės departamentas laikosi nuostatos, kad „užsienyje gimusiam vaikui JAV pilietybė gali būti suteikta tik tada, <...> jeigu tarp vaiko ir tėvo arba motinos – JAV piliečių – yra biologinis ryšys“.<sup>2</sup> Taigi tam, kad kūdikis gautų JAV pilietybę, jo biologinis tėvas arba motina privalo būti šios šalies piliečiai, o gestacinės pakaitinės motinos pilietybė nesvarbi.

Atlygis kiaušialąstės donorei Jungtinėse Amerikos Valstijose gali būti tikrai nemažas. Vartant elitinių aukštųjų mokyklų, į kurias sunku patekti, leidinius, galima rasti skelbimų, kuriuose už „tinkamos“ moters kiaušialąstę siūloma nuo 25 000 JAV dolerių. Atlygis gali skirtis priklausomai nuo individualių moters savybių, gabumų ir etninės kilmės. Greta nepriekaištingos asmeninės ir šeimos sveikatos istorijos, dažnai reikalaujama, kad donorės ūgis būtų ne mažesnis negu 178 cm (t. y. kad ji būtų aukštesnė už mane). Donorei taip pat gali būti keliami tokie reikalavimai kaip studijos prestižinėje aukštojoje mokykloje, tam tikra plaukų spalva ir struktūra, tam tikra akių spalva ir odos atspalvis, didelis intelekto koeficientas arba matematiniai gabumai (kurie atspindi IQ testo SAT dalyje), dokumentais patvirtinti sportiniai pasiekimai, garso įrašais patvirtinti muzikiniai gebėjimai ir būsimoji specialybė (pavyzdžiui, pasirinkta medicinos srities specialybė laikoma privalumu). Kai kuriose anketose būsimos donorės prašoma pateikti išsamią informaciją, pavyzdžiui, apie asmenines savybes (jautrumą, nuoširdumą ir pan.). Žinoma, kai kurios iš šių savybių priklauso ne tik nuo genų, bet ir nuo aplinkos, kurioje žmogus augo (pavyzdžiui, ar tėvai skatino būsimąją donorę muzikuoti, ar ji turi brolių ir seserų), todėl jas įvertinti gali būti sunku. Be to, nors spermos bankuose taikomas kompiuterinis pageidaujamos vaiko išvaizdos modeliavimas, niekur nemačiau, kad tokia programa būtų taikoma kiaušialąstės donorei.

Niujorke ir kituose dideliuose Amerikos miestuose dirba kiaušialąsčių donorystės tarpininkai, kurių veikla primena elitinio nekilnojamojo turto, asmeninių lėktuvų arba jachtų prekybos agentų veiklą. Vaiko norinti susilaukti pora gali asmeniškai arba per vaizdo konferenciją susipažinti su kandidatėmis į kiaušialąstės donores, pamatyti kitus jų vaikus (jeigu šios jų susilaukė) ir kitus jų šeimų narius. JAV potencialių kiaušialąsčių donorių daugiausia, nes čia kiaušialąstės parduodamos už aukščiausią kainą. Rinkos kainos atspindi skirtingoms etninėms grupėms priklausančių donorių populiarumą – greta europiečių, populiariausios donorės yra japonės, korejietės, indės, kinės ir žydės aškenazės.

Neseniai tapo prieinama ir mitochondrijų donorystė. Mitochondrijos – tai ląstelių organelės. Naudodamos deguonį, jos sintetina universalią „energinę valiutą“ – adenzino trifosfatą (ATF), kurią ląstelė naudoja kasdieniui veiklai. Ląstelių mitochondrijos išsivystė iš simbiotinės bakterijos, kuri kažkada pateko į mūsų vienaląsčio protėvio vidų ir pradėjo su juo bendradarbiauti. Tai įvyko anksčiau negu prieš milijardą metų, kai Žemėje dar nebuvo nei augalų, nei gyvūnų. Mitochondrijos yra bakterijų palikuonės, todėl turi iš 37 genų sudarytą savo genomą, kuris maždaug 180 000 kartų mažesnis už žmogaus genomą. Mitochondrijų genų mutacijos 10–20 kartų dažnesnės negu žmogaus genų – tikriausiai todėl, kad jas nuolat veikia deguonis (išsamiau tai aptarėme trečiame skyriuje). Pažeistų mitochondrijų daugėja moteriai senstant – tai laikoma pagrindine su amžiumi susijusio moterų nevaisingumo ir genetinių ligų, kurioms būdinga netinkama chromosomų segregacija, pavyzdžiui, Dاونو sindromo, priežastimi, nes jai reikia daug ATF energijos.

Norint pagerinti vyresnių moterų vaisingumą, galima persodinti jaunos donorės kiaušialąstės citoplazmą. Ši procedūra kartais vadinama *oocitų dauginimu* arba *ooplazmos transplantacija*. Iš tokios kiaušialąstės gimusio kūdikio ląstelėse yra ir donorės, ir recipientės mitochondrijų, taigi jose dera abiejų motinų genetinis indėlis.

Ooplazmos transplantacija didina sėkmingo nėštumo ir gimdymo tikimybę – tai įrodo bandymai, atlikti su pelėmis, triušiais, kiaulėmis, karvėmis, taip pat išankstiniai nedidelio masto tyrimai su žmonėmis. Visgi lieka dar daug klausimų, susijusių su šios procedūros saugumu ilguoju laikotarpiu ir etika. Nors ooplazmos transplantacija keliose šalyse jau leidžiama, JAV jos tai-

kymui kol kas nepritaria. Didžiojoje Britanijoje ši procedūra atliekama moterims, kurioms būdingos mitochondrijų genetines ligas sukeliančios mutacijos.

Ekonominiu požiūriu ši situacija taip pat sudėtinga ir turi savo subtilybių. Viena vertus, tokie metodai padeda išvengti genetinių ligų perdavimo ir sumažinti susijusias išlaidas turint galvoje tai, kad ateityje genetinių ligų gydymo kaina tikriausiai gerokai išaugs. Visgi etiniu požiūriu šis embriono genetinių ligų tikimybę leidžiantis sumažinti metodas vis dar svarstomas, ir, atrodo, diskusijos truks dar ne vienus metus.

Kad sumažintume (arba dar geriau – sustabdytume) artėjančią krizę, susijusią su medicinos išlaidomis, kurios dėl genetinių tyrimų prieinamumo vis didėja, turime padaryti tris dalykus. Visų pirma, būtina investuoti į naujas ir perspektyvias technologijas, leidžiančias atpiginti tokių ligų gydymą. Tam reikės kantrybės, tačiau tai būtų geriausias šios problemos sprendimas. Antra, dabartinė genetinių ligų gydymo metodų kaina turėtų būti derinama iki priimtino lygio, ypač didėjant pacientų skaičiui, taigi, ir susijusių vaistų pardavimui. Trečia, turime sutelkti dėmesį į veiksmingesnių tiek genetinių, tiek negenetinių lėtinų ligų gydymo metodų paieškas.

Jeigu šios problemos nebus išspręstos, JAV visuomenė gali suskilti į dvi nelygias dalis: turtinguosius, kurie galės leisti brangų genetinių ligų gydymą, ir kitus, kuriems toks gydymas bus neprieinamas, be to, atotrūkis tarp šių grupių vis didės. Galiausiai, svarbu, kad genetines žinias naudotume ne nelygybei didinti, o, priešingai, sudarytume vienodesnes sąlygas ir tuo būdu stiprintume Amerikos visuomenės įvairovę. Didesnė genetinė įvairovė lemia ir didesnę heterozės tikimybę (*heterozė* yra paveldimų savybių gerinimas, atsirandantis maišantis abiejų tėvų genams, kai palikuonis pagal atitinkamus požymius pranaoksta savo tėvus, be to, gali atsirasti naujos savybės, kurių neturėjo nė vienas iš tėvų). Jeigu Amerika tinkamai rūpinsis genetinėmis ligomis sergančiais pacientais ir leis jiems saugiai egzistuoti visuomenėje, pavyks sukurti tokią etninę ir genetinę įvairovę, kuri padės įveikti bet kokias kilsiančias problemas. Nes būtent įvairovė – viena iš didžiausių Jungtinių Amerikos Valstijų stiprybių.

## DEŠIMTAS SKYRIUS

# PIRŠTŲ ATSPAUDAI KRAUJO LAŠELYJE

**Ž**vejybinio laivyno jūreiviui ir buvusiam jūrų pėstininkui Kirkui Bloodsworthui košmaras prasidėjo vieną 1984 m. liepos mėn. naktį, prieš pat aušrą. Jis prisimena, kad 2 val. 15 min. „pasigirdo garsus beldimas į duris. Tuk, tuk, tuk! Atidariau jas, ir mane apakino žibintuvėlis. Žengiau per slekštį.<sup>1</sup> Iš už ryškios šviesos pasigirdo balsas: „Bloodsworthai, kalės vaike, tu suimamas už pirmojo laipsnio žmogžudystę.“ Jie perskaitė mano teises, ir man teko palikti miestelį 8 metams, 10 mėnesių ir 19 dienų.“

Kirkui Bloodsworthui buvo pateikti kaltinimai, jis buvo teisiamas, pripažintas kaltu ir nuteistas mirties bausme už žiaurų nusikaltimą, kurio, kaip vėliau paaiškėjo, neįvykdė. Galiausiai Kirkas tapo pirmuoju mirties bausme nuteistu amerikiečiu, kuris vėliau buvo išteisintas remiantis DNR ekspertizės rezultatais.

Žiniasklaidos, ypač tokių televizijos programų kaip *Kriminalistai (CSI)*, įtaka lėmė, kad daugumai amerikiečių DNR tyrimai visų pirma susiję su teismo ekspertize. Visgi šioje knygoje jau buvo pateikta įvairių pavyzdžių, parodančių, kad nors DNR tyrimų vaidmuo medicinoje labai svarbus, jį dažnai

lydi dideli sunkumai – lygiai tą patį galima pasakyti apie DNR tyrimus kriminalistikoje.

DNR ne kartą padėjo teisėsaugos institucijoms sugauti ir nubausti žiaurius nusikaltėlius. Be to, šie tyrimai leido išteisinti daug neteisingai nuteistų ir įkalintų žmonių. Visgi, jeigu sudėtingą chirurginę operaciją galima atlikti vienam pacientui, tai nereiškia, kad lygiai tokios pat operacijos padės visiems kitiems – taigi, su teismo ekspertize susijusios spragos, trūkstama informacija ir smulkios klaidos irgi gali sukelti tikrų problemų.

Mūsų kolegos kognityviniai psichologai dažnai sako, kad pasaulį matome nebūtinai tokį, koks yra, bet tokį, kuris atitinka mūsų suvokimo ypatumus. Žmogaus smegenys užprogramuotos taip, kad gali įžvelgti net ir nesusamus atsitiktinai surinktų duomenų dėsningumus – tai įgimtas intelektualių gyvūnų polinkis, dar vadinamas *apofenija*. Dėl to žmonės mato falą primenančius objektus Roršacho testuose, vaiduoklius nakties šešėliuose ir neatpažintus ryškius objektus neaiškiose MRT nuotraukose.

Įrodymai laikomi *netiesioginiais*, jeigu prieš įtraukiant juos į bylą reikia kelti prielaidas ar spėlioti. Pagal apibrėžtį netiesioginiai įrodymai gali būti paaiškinti keliais skirtingais būdais. Pavyzdžiui, liudytojas pastebi objektą, kuris gali būti ginklas, tačiau taip pat gali būti aliuminio vamzdis, teleskopas, tam tikru kampu nuo lango krentantis šviesos atspindys arba apskritai niekas.

Šiandien gebėjimas aptikti, išsaugoti ir, pasitelkus amplifikaciją, gerokai padidinti labai mažus mėginius, kuriuose yra DNR, pagerėjo tiek, kad galima dirbti su nusikaltimo vietoje aptiktais keliais prakaito, seilių iš spjūvio lašeliais ar pleiskanomis. Ir visuomenė, ir žiniasklaida, ir (tai svarbiausia) prisiekusieji, kurie sėmėsi žinių iš naujienų laidų ir detektyvinių televizijos serialų, tikisi, kad tyrėjai pateiks genetinius kaltės įrodymus, ypač kalbant apie tokius sunkius nusikaltimus kaip seksualinė prievarta arba žmogžudystė.

Techninės galimybės genetinius „pirštų atspaudus“ naudoti kaip įkalčius teisme atsirado stebėtinai neseniai. Po to, kai XX a. šeštajame dešimtmetyje Watsonas ir Crickas aprašė DNR sandarą, praėjo beveik trečdalis amžiaus, kol DNR galiausiai buvo pradėta naudoti kriminalistikoje.

Kai 1984 m. buvo atrasta, kad pagal DNR galima nustatyti žmonių tapatybę (o tuo pat metu atsitiktinai paaiškėjo, jog su jos pagalba galima išsiaiškinti ir giminystės ryšius), tai tapo staigmena net ši atradimą padariusiam britų

genetikui Alecuui Jeffreysui bei jo kolegų tyrėjų grupei iš Lesterio universiteto.

„Net negalvojome apie galimybę identifikuoti asmenis teismo ekspertizės tikslais“, – 2013 m. pasakė Jeffreysas interviu žurnalui *Investigative Genetics*.<sup>2</sup> Jis tvirtino, kad atradimą paskatino tik „mokslinis smalsumas“ – mokslininkai labai norėjo atrasti „genetinius žymenis, kurie būtų informatyvesni“ už bet kokius kitus, žinomus anksčiau.

Netikėtas atradimas buvo padarytas vieną rugsėjo rytą, maždaug 9 valandą, kai Jeffreysas išryškino kelių vienos šeimos narių radioaktyviai pažymėtų DNR fragmentų rentgeno nuotrauką. Laboratorijos bendradarbiai paėmė kraujo mėginius ir biocheminėmis priemonėmis atskyrė genominę DNR nuo kitų medžiagų. Po to panaudojo specialius iš bakterijų išgaunamus fermentus *restriktazes*, kurie atpažįsta ir iškerpa tam tikras DNR sekas. Restriktazės bakterijose atsirado vykstant evoliucijai – šie fermentai iškirpdavo DNR virusus, vadinamus *bakteriofagais*, kuriuos atpažindavo pagal jų DNR seką. Visgi Jeffreysas žinojo, kad tie patys fermentai gali atpažinti ir iškirpti žmogaus DNR fragmentus, kuriuos sudaro tokios pat, paprastai palindrominės, nukleotidų sekos, pavyzdžiui, GAATTC.

Jeffreysas iškirpo DNR dalis, kurios, atrodė, ne itin svarbios biologijos požiūriu – šiose sekose nebuvo užkoduoti jokie nurodymai. Genetines sekas nagrinėjantys skaičiuojamosios biologijos specialistai tokius fragmentus vadina „šiukšlėmis“, nes šios gerokai užteršia unikalias nukleotidų sekas, kurios iš esmės lemia biologines savybes. „Palydovinė DNR“ vadinami fragmentai, įterpti tarp koduojančių sekų lyg dykumos tarp oazių – tai vienodos pasikartojančios atkarpos, kurias atliekant genomo sekoskaitą reikia pašalinti. Daugumoje tyrimų šie fragmentai nenagrinėjami ir baigus darbą pašalinami, lyg po vakarienės valgio likučiai.

Visgi sena patarlė byloja: „Vienam šiukšlės, kitam lobis“. Tarp gausių chromosomų šiukšlių aptinkami milijonai trumpų nekoduojančios DNR fragmentų – tai ta pati palydovinė DNR ir jaunesni jos giminaičiai, minipalydovinės arba mikropalydovinės DNR fragmentai. Pasikartojantys *minipalydovinės* DNR fragmentai ilgesni negu *mikropalydovinės*, tačiau ir vieni, ir kiti gali sudaryti šimtus ir tūkstančius DNR grandinės pasikartojimų.

Vykstant genomo kopijavimo procesui, kai susidaro spermatozoidų ir kiaušialąsčių pirmtakai, dėl tam tikrų prarastų, pakeistų arba papildomų

fragmentų DNR pasikeičia. „Atliekamoje“ DNR pasikartojimų skaičius gali padidėti arba sumažėti. Tokios atsitiktinės klaidos pasitaiko ir nesikartojančiuose fragmentuose, kurie nėra atsakingi už gyvybiškai svarbius procesus (pavyzdžiui, reikiamų baltymų sintezę). Kiekvienas vaikas turi kelias tokias pasikartojančias mikropalydovinės arba palydovinės DNR atkarpas, kurių neturi tėvai. Dauguma tokių DNR klaidų neturi jokios įtakos nei polinkiui sirgti viena ar kita liga, nei tokioms svarbioms asmens savybėms kaip ūgis arba intelektas, taigi ir nemažina asmens galimybių išgyventi ir daugintis, todėl jos išsaugomos ir gali būti perduotos ateinančioms kartoms. Apibendrinant galima pasakyti, kad kiekvienas iš mūsų turime daugybę tokių pat nekoduojančių DNR fragmentų, kaip ir mūsų tėvai ir kiti giminaičiai, tačiau taip pat turime ir kelias unikalias palydovines DNR sekas.

Palydovinės DNR fragmentuose A, C, G ir T nukleotidų skaičius, kaip ir svoris, nevienodas, todėl juos nesunku atskirti vieną nuo kito. Ši savybė ir yra šiukšlėse paslėpti aukso grynuoliai, kuriuos Jeffreysui pavyko aptikti ir panaudoti genetiniam kartografavimui ir teismo ekspertizei.

Jeffreysas DNR skaidymui naudojo elektros srovę – šis procesas vadinamas *elektroforeze*. Taikant elektroforezę, restriktazės atskirti mažesni DNR fragmentai greičiau juda prie kito gelio plokštelės krašto, o didesni fragmentai lieka kitoje pusėje.

Vėliau Jeffreyso laboratorijoje įvairios palydovinės DNR sekos, pažymėtos radioaktyviuoju fosfatu, buvo naudojamos kaip zondai, leidžiantys nustatyti dėmės vietą. Kiekvieno žmogaus DNR judėjo atskira juosta, kiekvienas radioaktyvusis fragmentas rasdavo papildančią atkarpą, taigi radioaktyvia žyme pažymėta GATC atkarpa susijungdavo su CTAG. Rentgeno nuotraukoje radioaktyvios zonos atrodė kaip neaiškios lygiagrečios juostos tose vietose, kuriose judėjo įvairūs DNR fragmentai, taigi nuotrauka priminė mechaninį senovinio pianino ritinėlių arba praėjusio šimtmečio kompiuterių perfokortą.

„Manau, kad prireikė maždaug minutės suprasti, ką mums pavyko užfiksuoti toje pirmojoje rentgeno nuotraukoje... Tos 60 sekundžių iš esmės pakeitė visą mano gyvenimą“, – pasakojo Jeffreysas.

Jis beveik iš karto suprato, kad dėmių pasiskirstymas rentgeno nuotraukoje unikalus kiekvienam žmogui, tačiau tarp giminaičių skirtumų mažiau. Tai tapo pirmuoju įrodymu, patvirtinančiu, kad galima nustatyti, kam DNR

priklauso ir į kieno DNR ji panaši.

Šiandien mums tai atrodo akivaizdu, tačiau tada buvo visiškai netikėta. Jeffreysas prisimena, kaip nustebo staiga supratęs, kad jo atradimu bus galima naudotis nustatant tėvystę, o gyvosios gamtos biologams jis padės tirti biologinę įvairovę. Atradėjas suprato dar ir sukūręs puikų įrankį kriminalistams.

Negana to, Jeffreysas atmena labai greitai suvokęs, kad mokslas dar labai mažai žino, kaip DNR išsaugoma, pavyzdžiui, kraujo lašelyje. Taigi likusią dienos dalį jis badė savo pirštus ir taškė kraujo lašelius po visą laboratoriją, norėdamas sužinoti, kas įvyks po kurio laiko, kraujui išdžiūvus.

Jau vėlai vakare, kai susijaudinęs Jeffreysas apie sensacingąjį atradimą papasakojo savo žmonai Sue, ši iš karto pasiūlė jį naudoti visiškai kitoje srityje – nagrinėjant imigracijos ginčus, jeigu valdžios institucijos abejoja asmenų nurodytais giminystės ryšiais. Iš tiesų, netrukus genetinė daktiloskopija pirmiausia ir buvo pradėta taikyti šiai problemai spręsti.

Visgi kolegoms nebuvo taip tvirtai įsitikinę Jeffreyso teisumu. Praėjus kelioms savaitėms nuo atradimo, Jeffreysas neoficialiai papasakojo apie jį kolegoms per pietų pertrauką Lesterio universitete:

*Papasakojau apie šių DNR atkarpų biologiją, jų panašumą tarp giminaičių, apie tai, kaip galima gauti daug tokių minipalydovinių DNR sekų, ir kad kiekvieno žmogaus DNR unikali. Kol kas viskas buvo gerai. Tada pasakiau: „Šis metodas galėtų padėti išaiškinti prievartautojus.“ Pamenu pašaipius kolegų šūksnius... pusė jų pagalvojo, kad Jeffreysas galutinai išprotėjo. Tai tik suteikė man daugiau ryžto, juk žinote, tokie dalykai padeda judėti pirmyn.<sup>3</sup>*

Su daktiloskopija šis metodas buvo susietas vėliau. Per seminarą, kurį Jeffreysas vedė kitame universitete, jis atkreipė dėmesį į kai kuriuos DNR dėsningumus ir išsakė prielaidas, kaip juos būtų galima pritaikyti. Po seminaro prie jo priėjo draugas bei kolega ir pasakė, kad tai panašu į pirštų atspaudus. Jeffreysas tuoj pat nusprendė, kad palyginimas su daktiloskopija – puikus būdas paaiškinti siūlomą metodą.

„Tai buvo labai protingas sprendimas, – pasakojo mokslininkas. – Jeigu šį metodą būtume pavadinę kitaip, pavyzdžiui, *individualūs pietinių dėmių minipalydoviniai hibridizacijos profiliai*, būtų viskas žlugdę – metodas taip ir

būtų likęs tarp laboratorijos sienų.“

Imigrantės iš Ugandos, vardu Christiana Sarbah, kuri Jungtinės Karalystės valdžios institucijoms nesėkmingai bandė įrodyti, kad jos sūnus Andrew tikrai yra jos vaikas, istorija padėjo šiam metodui peržengti mokslinės laboratorijos slenkstį. Tiesą sakant, minėtas ginčas kilo 1983 m. – likus metams iki Jeffreyso atradimo. Trylikametį Andrew imigracijos tarnyba sulaikė Londono Heathrow oro uoste. Paauglys turėjo Didžiosios Britanijos pasą, tačiau valdžios institucijos įtarė apgaulę. Jo tėvai buvo išsiskyrę, ir vaikinukas kelis mėnesius praleido Ugandoje su savo tėvu. Imigracijos pareigūnai buvo įsitikinę, kad arba pasas buvo suklastotas, arba į oro uostą atskridęs paauglys nebuvo tikrasis paso savininkas. Galiausiai jam buvo leista grįžti į namus Londone pas savo motiną, tačiau tai įvyko tik įsikišus parlamento nariui. Andrew vis dar grėsė deportacija.

Šeimai bandė padėti Britanijos nekomercinis teisinės pagalbos centras *Hammersmith* – buvo surinkti Andrew giminaičių liudijimai, šeimos nuotraukos ir netgi tam tikri biologiniai įrodymai. Nustatyta, jog motinos ir sūnaus kraujo grupė sutampa – tai patvirtino prielaidą, kad Christiana ir Andrew iš tiesų yra artimi giminaičiai. Tačiau Jungtinės Karalystės vidaus reikalų ministerija ir toliau abejojo – jos pareigūnai tvirtino, kad jaunuolis, kuris sakosi esąs Andrew, gali būti vienos iš Ganoje gyvenančių jo motinos seserų sūnus. Motina ir sūnus pralaimėjo bylą migracijos tarnyboje, tačiau turėjo teisę apskūsti sprendimą. Jeigu jie būtų pralaimėję ir apeliaciją, Andrew, visą gyvenimą praleidęs Anglijoje su savo motina, broliais ir seserimis, būtų buvęs deportuotas.

Po to, kai laikraštyje pasirodė žinutė apie Alečą Jeffreysą ir jo naująjį atradimą, *Hammersmith* teisinės pagalbos centras kreipėsi į šį mokslininką pagalbos. Naudodamasis DNR, gauta iš trijų Andrew brolių ir seserų kraujo (dėl kurių kilmės nekilo ginčų), taip pat jo motinos ir, žinoma, paties Andrew DNR bei su jų šeima visiškai nesusijusių asmenų genetinė medžiaga, Jeffreysas sudarė kelis DNR profilius.

Andrew DNR buvo aptikti net 25 tokie pat palydovinės DNR pasikartojimai, kokius turėjo jo broliai ir seserys – jaunuoliai akivaizdžiai paveldėjo juos iš motinos. Remdamasis gautais rezultatais, Jeffreysas galėjo apskaičiuoti tikimybę, kad Andrew yra vienos iš tetų sūnus – tokia tikimybė buvo mažesnė už vieną atvejį iš pusės milijono. Be to, lygindamas visų keturių vaikų DNR

ir išskyręs bendras sekas, kurių nebuvo Christianos genuose, Jeffreysas galėjo pakankamai tiksliai nustatyti visų vaikų tėvo genetinį profilį. 1985 m. Vidaus reikalų departamentas sutiko su Jeffreyso išvadomis ir praktiškai patvirtino, kad tokių įtikinamų genetinių įrodymų pagrindu tėvystė nebus ginčijama.<sup>4</sup>

Po trejų metų Jeffreyso atrasta genetinė daktiloskopija buvo pirmą kartą panaudota tiriant žmogžudystę ir padėjo išaiškinti dviejų paauglių merginų išprievartavimo ir nužudymo Lesterio priemiestyje bylą. Pažymėtina, kad su tuo susiję du svarbūs įvykiai: remiantis genetinė daktiloskopija pirmą kartą buvo išteisintas nekaltas asmuo ir pirmą kartą buvo nuteistas tikrasis nusikaltėlis.

1983 m. lapkričio mėnesį penkiolikmetė moksleivė Lynda Mann buvo išprievartauta ir pasmaugta atokiame kelyje *Black Pad*, kuris vedė per Narboro psichiatrinės ligoninės teritoriją. Ištyrus spermos mėginį buvo nustatyta, kad nusikaltėlio kraujo grupė yra A. Remiantis šia informacija ir tam tikromis fermentinės sudėties ypatybėmis, įtariamųjų ratas sumažėjo iki 10 proc. vietinių vyriškosios lyties gyventojų. Tačiau nusikaltimas liko neišaiškintas.

Po trejų metų buvo išprievartauta ir pasmaugta dar viena penkiolikos metu mergaitė vardu Dawn Ashworth. Nusikaltimas buvo įvykdytas gretimaime kaime, dar viename atokiame kelyje, vadinamame *Ten Poud Lane*. Spermos mėginiai vėlgi parodė, kad žudiko kraujo grupė yra A ir kad jam būdinga ta pati fermentų sudėtis.

Šį kartą policijai pavyko rasti įtariamąjį – tai buvo psichiatrijos ligoninėje dirbęs protiškai neįgalus septyniolikmetis Richardas Bucklandas. Liudytojai matė Bucklandą netoli tos vietos, kur buvo nužudyta Dawn Ashworth. Tardomas jis galiausiai prisipažino įvykdęs šią žmogžudystę, tačiau neigė turįs ką nors bendro su ankstesniu išžaginimu ir nužudymu.

Tuo metu Jeffreysas kartu su dviem kriminalistikos ekspertais Peteriu Gillu ir Davidu Werrettu iš Jungtinės Karalystės teismo ekspertizės tarnybos sukūrė metodiką, leidžiančią išgauti DNR iš nusikaltimo vietoje paimtų mėginių ir atlikti genetinę daktiloskopiją. Pirmąjį pranešimą apie šį metodą jie paskelbė 1985 m. pradžioje. Vėliau pagrindinis šio tyrimo autorius Gillas pasiūlė technologiją, leidžiančią iš seksualinės prievartos aukos gauti tinkamą tyrimui DNR – tam reikėjo atskirti aukos makšties ir spermatozoidų ląsteles.<sup>5</sup>

Paėmę Bucklando kraujo mėginius ir palyginę jo DNR su nusikaltėlio spermos DNR mokslininkai nustatė, kad šis neįgalus jaunuolis neįvykdė *ne*

*vieno* tiriamo nusikaltimo. Būdamas protiškai neigalus, jis neištvėrė sunkios, galimas daiktas, nekantrių policininkų apklausos, kurios metu šie prisipažinimą bandė išgauti taikydami psichologinį spaudimą. Taip Bucklandas tapo pirmuoju asmeniu, išteisintu remiantis genetiniais įrodymais.

Vėliau Jeffreysas sakė: „Neabejoju, kad jei nebūtų genetinių įrodymų, Bucklandas būtų pripažintas kaltu. Taigi šis tyrimas nepaprastai svarbus.“

Tuo tarpu policija vėl liko be įtariamojo.

Vėliau, 1987 m., buvo atliktas pirmasis masinis galimų įtariamųjų DNR tyrimas. Policija pradėjo didelio masto paiešką, užsibrėžusi genetinius tyrimus atlikti daugiau negu keturiems tūkstančiams žmogžudysčių vietovėje gyvenusių vyrų, kurie neturėjo alibi. Tyrėjams pavyko gauti beveik visų (98 proc.) ten gyvenusių 17–34 metų vyrų DNR. Tačiau tyrimas ir vėl pateko į aklavietę.

Proveržis įvyko tų pačių metų rugpjūčio mėnesį, kai viena moteris pranešė policijai girdėjusi, kaip jos kolega gyrėsi apvyniojęs policiją aplink pirštą ir savo DNR mėginį už atlygį pakišęs vietoj draugo mėginio. Policija nedelsdama suėmė tą draugą – vietinį kepėją vardu Colinas Pitchforkas, ir paėmė iširti jo mėginius. Mikropalydovinė DNR mėginiuose visiškai sutapo su abiejose nusikaltimų vietose rastos spermos mėginiais. Tardomas Pitchforkas prisipažino priekabiavęs prie daugybės merginų ir moterų, taip pat prisipažino išprievartavęs ir nužudęs. Jis tapo pirmuoju pasaulyje nusikaltėliu, kuris buvo nustatytas ir nuteistas daugiausia pagal genetinius įkalčius. Pitchforkas buvo nuteistas kalėti iki gyvos galvos.

Merilando gyventojas Kirkas Bloodsworthas, kurį ankstyvą 1984 m. liepos mėn. rytą pažadino įnirtingas policininkų beldimas į duris, taip pat buvo suimtas ir apkaltintas žiauriu devynerių metų mergaitės Dawn Hamilton išprievartavimu ir nužudymu. Šiandien už savo laisvę jis gali būti dėkingas tik genetinės daktiloskopijos technologijai, kurią sukūrė Jeffreysas ir kuri jau buvo pritaikyta Colino Pitchforko byloje.

Tuo metu, kai Dawn Hamilton dingo, o vėliau jos kūnas buvo aptiktas miškingoje vietovėje, policija atkakliai ieškojo nusikaltėlio. Du maži berniukai papasakojo matę Dawn drauge su aukštu liesu blondinu vešliais ūsais. Pagal šį aprašymą policijos dailininkas nupiešė portretą, ir netrukus viena moteris pranešė, kad portrete pavaizduotas žmogus panašus į vyrą vardu Kirkas, kuris neseniai atsikėlė į šį rajoną ir, jos žodžiais tariant, dirbo baldų importo įmo-

nėje. Policija gavo Bloodswortho nuotrauką ir parodė ją berniukams kartu su kitų žmonių fotografijomis. Vienas vaikas tvirtino, kad nuotraukose nėra jo matyto vyro, bet kitas parodė į Bloodsworthą, tik sakė, kad įtariamo vyro plaukų spalva buvo kitokia – nusikaltėlis buvo blondinas, o Bloodswortho plaukai buvo ryškios vario spalvos.

Ir tai buvo ne vienintelis nesutapimas. Vargu ar Bloodsworthą buvo galima pavadinti liesu – jis buvo 185 cm ūgio ir svėrė 105 kilogramus. Visgi policija surengė atpažinimo procedūrą. Vienas berniukas neatpažino nė vieno asmens iš grupės, o kitas nurodė civiliais drabužiais vilkintį policininką, kuris buvo pakviestas, kad grupė būtų gausesnė.

Tačiau policijai Bloodswortho elgesys atrodė įtartinas. Netrukus po žmogžudystės, nieko nepasakęs žmonai, jis išvyko iš miestelio. Žmona netgi pranešė apie jo dingimą be žinios. Vėliau Bloodsworthas tvirtino, kad jų santuoka byrėjo, tad jis tiesiog norėjo kuo toliau pabėgti nuo žmonos. Policija jį rado netoliese įsikūrusiame Kembridžo miestelyje, kuriame jis užaugo ir ilgą laiką gyveno kartu su žmona.

Kitais metais įvyko Bloodswortho teismas. Per tą laiką berniukai nusprendė, kad būtent jį matė einantį kartu su Dawn, be to, dar trys liudininkai teigė matę Bloodsworthą toje vietovėje. Bloodsworthas neturėjo patikimo alibi, o ekspertai kriminalistai nustatė, kad batų pėdsakai ant mergaitės kūno sutampa su Bloodswortho batų padų raštu. Taigi 1985 m. kovo mėnesį už pagrobimą, išprievartavimą ir nužudymą jis buvo nuteistas mirties bausme.

Bloodsworthas pasakojo, kad patekęs į mirtininkų kamerą pradžioje jautėsi priblokštas ir dažnai verkė. Vėliau pradėjo ryte ryti knygas – romanus, populiariąją mokslinę literatūrą, viską, kas tik patekdavo į jo rankas. 1987 m. draugas paštu atsiuntė jam naują knygą *The Bleeding (Kraujo pėdsakais)*, kurią parašė buvęs Los Andželo policijos pareigūnas ir populiarius detektyvų autorius Josephas Wambaughas. Šioje knygoje buvo aprašyta tikra žudiko iš Anglijos paieškos istorija ir papasakota, kaip Jeffreyso atradimas leido nuteisti Coliną Pitchforką.

Tai, kad minėtoje knygoje buvo aprašyta tikra istorija, taip pat mokslinis genetinės daktiloskopijos pagrindimas suteikė Bloodsworthui naujos vilties. Galbūt atlikus DNR tyrimą bus galima įrodyti, kad ir jis – ne prievartautojas ir ne žmogžudys?

Visgi tokiems įrodymams gauti prireikė ne vienų metų. 1991 m. Bloodsworthui pavyko pasamdyti naują advokatą Robertą Moriną, tačiau šis pradžioje nesuteikė daug vilčių. Prokuratūra teigė, kad įkalčiai buvo netyčia sunaikinti. Visgi Morinui pavyko rasti tokį svarbų įrodymą kaip mergaitės kelnaitės, aptiktos medyje.<sup>6</sup>

(Tuo metu Bloodsworthas jau sėdėjo ne mirtininkų kameroje. Prieš keletus metus jam pavyko laimėti naują teismo procesą įrodžius, kad kaltinimo atstovai nusiėmė informaciją, kuri galbūt būtų padėjusi jį išteisinti. Tiesa, Bloodsworthas buvo nuteistas pakartotinai, tačiau dabar jam buvo skirta ne mirties bausmė, o įkalinimas iki gyvos galvos, taigi bent jau nebegrėsė pavojus jo gyvybei.)

1992 m. advokatas jau tvirtai tikėjo, kad remiantis naujausiais genetinių tyrimų metodais galima gauti išteisinimui reikalingus įrodymus.

Tuo metu jau buvo atrasta *grandininė polimerizacijos reakcija* – naujas būdas greitai ir reikšmingai padidinti net labai mažą DNR kiekį. 1992 m. Morinas gavo teismo leidimą išsiųsti mėginius į Kaliforniją mokslininkui vardu Edas Blake'as – šis pirmasis Jungtinėse Valstijose pradėjo dirbti su DNR įkalčiais ir vadovavo vienintelei privačiai laboratorijai, kurioje buvo atliekami genetiniai tyrimai siekiant išaiškinti nusikaltimus. Beje, Bloodswortho artimieji, kuriems teko mokėti už du teismo procesus, jau buvo išleidę visus savo išteklius, taigi 10 000 JAV dol. už šį tyrimą Morinas sumokėjo iš savo kišenės.

Ant aukos kelnaičių buvo aptiktas vienas išdžiūvęs maždaug dešimtys centų monetos dydžio spermės lašas. Laboratorija buvo užgrūsta užsakymais, o tyrimo procesas tada vyko kur kas lėčiau negu dabar, todėl rezultatai buvo gauti tik po metų. Visgi jie aiškiai patvirtino, kad DNR nepriklausė Bloodsworthui. Kad įrodymai būtų dar patikimesni, dalį medžiagos Morinas išsiuntė į FTB laboratoriją. Po kelių savaičių atėjo patvirtinimas, kad žudiko ir Bloodswortho DNR nesutampa.

1993 m. balandžio mėn. Bloodsworthas buvo paleistas iš kalėjimo ir galiausiai gavo 300 000 JAV dolerių kompensaciją už atlyginimą, kurį būtų uždirbęs per devynerius kalėjime praleistus metus. Visgi ir išlaisvinimas, ir kompensacija buvo pagrįsti sąlyga, kad Bloodsworthas, siekdamas didesnės kompensacijos, daugiau neduos valstijos į teismą. Vyras išėjo į laisvę, tačiau dar maždaug dešimt metų, kol nusikaltimas nebuvo išaiškintas, buvo susijęs

su šia byla. Pavyzdžiui, 2000 m., praėjus septyneriems metams po jo išlaisvinimo, du teisme jį kaltinę teisininkai, atrodo, ir toliau laikė Bloodsworthą kaltu. Buvęs prokuroras Robertas Lazzaro iškėlė prielaidą, kad sperma ant mergaitės kelnaičių kažkokiu būdu galėjo patekti nuo jos tėvo apatinių drabužių, buvusių nešvarių skalbinių krepšyje, jeigu ši kažkodėl apsimovė nescalbtas kelnaites. Arba galbūt Bloodsworthas užpuolė mergaitę kartu su kitu nežinomu asmeniu, ir to asmens sperma pasitarnavo nusikaltėliui išteisinti.

Anna Brobst, kuri kartu su Lazzaro buvo kaltintoja per abu teismo procesus, 2003 m. rugsėjo mėnesį paskambinusi Bloodsworthui galutinai padėjo tašką šioje istorijoje ir leido jam pagaliau nusiraminti. Ji pasakė Bloodsworthui norinti jam asmeniškai pranešti tam tikrą informaciją ir pasiūlė susitikti jo pasirinktoje vietoje Merilande.

Bloodsworthas norėjo susitikti restorano *Burger King* automobilių stovėjimo aikštelėje netoli savo namų. Kitą dieną jis atėjo į pasirinktą vietą kartu su nauja žmona Brenda, pusbroliu ir savo advokatu. Brobst atvyko su pora policininkų. Visi įėjo į restoraną, ir Brobst pavaišino Bloodsworthą gazuotu gėrimu. O tada papasakojo, kad tyrėjai remdamiesi DNR pagaliau nustatė tikrąjį žudiką, ir atsiprašė.

Tai buvo dar viena staigmena. DNR priklausė nuteistam seksualiniam maniakui Kimui Ruffneriui.

„Aš jį pažįstu“, – sušuko Bloodsworthas. Pasirodo, Ruffneris sėdėjo tame pačiame kalėjime kaip ir Bloodsworthas, tik aukštu žemiau.

\*\*\*

Taip su pagarba į atsargą išleistas jūrų pėstininkas Kirkas Bloodsworthas tapo pirmuoju asmeniu Jungtinėse Amerikos Valstijose, kuriam mirties bausmė buvo panaikinta remiantis genetiniais įrodymais. Ray'us Krone'as, taip pat su pagarba demobilizuotas karinių oro pajėgų veteranas, dirbo JAV pašto tarnyboje tol, kol irgi nebuvo nuteistas ir uždarytas į mirtininkų kamerą. Jis tapo dvyliktuoju nusikaltėliu, išlaisvintu remiantis DNR tyrimų rezultatais (ir šimtuojų išteisintu mirtininku nuo 1976 m., kai JAV buvo grąžinta mirties bausmė).

1991 m. gruodžio 29 d. Arizonos valstijos Finikso miesto baro vyrų tualete buvo rastas čia dirbusios trisdešimt šešerių metų barmenės Kim Ancona'os kūnas. Nebuvo aptikta beveik jokių įkalčių. Moteris buvo išrengta, tačiau spermos pėdsakų nebuvo. Tiesa, ant aukos kaklo ir krūtinės matėsi įkandimų žymės ir seilių pėdsakai. Krone'as žaidė baro remiamoje softbolo komandoje ir reguliariai jame lankėsi. Tyrėjai juo susidomėjo po to, kai viena aukos draugė papasakojo, kad Ancona minėjo, jog Krone'as žadėjo padėti jai tą naktį uždaryti barą.<sup>7</sup>

Kai tyrėjai apklausė Krone'ą, kuriam tuo metu buvo trisdešimt penkeri, vienas jų tuoj pat atkreipė dėmesį į Krone'o dantis – šie buvo nelygūs ir labai panašūs į tuos, kurių įkandimų žymės liko aukos kūne. Krone'as leido padaryti dantų atspaudus, nes turėjo alibi. Jam priklausė namas, kuriame jis nuomojo kambarį. Nuomininkas tvirtino, kad šeimininkas visą vakarą buvo namuose. Pats Krone'as sakė, kad tuo metu, kai baro tualete buvo įvykdytas nusikaltimas, jis jau kietai miegojo. Visgi Finikso teismo medicinos laboratorijoje buvo nustatyta, jog įkandimų pėdsakai panašūs į nelygių Ray'aus dantų atspaudus, ir šis buvo suimtas bei apkaltintas Ancona'os išprievartavimu, pagrobimu ir nužudymu.

Ray'us Krone'as ne tik anksčiau nebuvo teistas – jis dar mokykloje stengėsi gerai elgtis, kad nebūtų paliktas po pamokų ir galėtų žaisti mokyklos sporto komandoje.

Vienintelis įkaltis buvo nelygūs jo dantys. Svarbiausiu kaltinimo liudytoju tapo odontologas ir teismo odontologijos specialistas iš Nevados Ray'us Rawsonas. Krone'as pasakojo, kad buvo „priblokštas išgirdęs, jog šis tariamas ekspertas su visais savo mokslo laipsniais“ pareiškė neabejojęs, kad Krone'o dantų atspaudas visiškai atitinka įkandimų žymes. Tai, kad ant aukos kūno ir šalia jo aptikti plaukai priklausė ne Krone'ui, policija, atrodo, laikė atsitiktinumu.

Krone'as pripažino padaręs milžinišką klaidą – nepasisamdęs geresnio advokato. Tiesa, tada jam būtų tekę parduoti namą, kurio jis nenorėjo prarasti. Krone'as sakė „naiviai tikėjęs“, kad valstybės paskirtas advokatas, kuriam, kaip vėliau paaiškėjo, buvo sumokėta tik 5 000 JAV dolerių, sugebės įrodyti jo nekaltumą.

Ray'aus padėtį blogino ir tai, kad Arizonos žiniasklaida per teismo pro-

cesą skelbė šiurpinančius reportažus, kuriuose vyras buvo vadinamas „kreivadančiu žudiku“. 1992 m. jis buvo pripažintas kaltu ir nuteistas mirties bausme.

Visgi nuo kitų neteisingai apkaltintųjų Krone'ą skyrė vienas dalykas – jis turėjo pasiturintį rūpestingą giminaitį. Kalifornijoje gyvenantis jo pusbrolis, kuriam priklausė nedidelė, bet sėkminga programinės įrangos įmonė, aplankė Krone'ą kalėjime ir visiškai patikėjo jo nekaltumu. 1996 m. Krone'o advokatai sugebėjo pasiekti, kad byla būtų peržiūrėta, nes buvo gauta įrodymų, jog įkandimų žymės iš tiesų nesutampa su kaltinamojo dantimis.

Pasamdyti nauji advokatai dabar pasitelkė savo ekspertus. Trys diplomuoti teismo medicinos odontologai pateikė išsamius įrodymus, kad įkandimų žymės aukos kūne neatitinka Krone'o dantų, nors abiem atvejais dantys buvo nelygūs.

Krone'o nuostabai, jis buvo dar kartą nuteistas remiantis tik pirmojo eksperto, kaltintojų pasitelkto odontologo, teiginiais – teismas atsisakė nagrinėti naujus gynybos pasamdytų ekspertų parodymus. Visgi šį kartą teisėjas nuteisė jį ne mirties bausme, bet skyrė įkalinimą iki gyvos galvos tvirtindamas, jog nėra įsitikinęs, kad Krone'as apskritai įvykdė šį nusikaltimą.

2001 m. valstijoje buvo priimtas įstatymas, leidžiantis atlikti DNR tyrimus jau paskelbus nuosprendį, todėl Krone'o advokatas kreipėsi į teismą leidimo ištirti ant aukos džinsų ir apatinių drabužių aptiktus mažus kraujo lašelius. Tie patys ekspertai kriminalistai iš Finikso, dėl kurių išvadų Krone'as anksčiau buvo suimtas ir nuteistas, dabar nustatė, kad kraujo lašuose esanti DNR priklausė ne Krone'ui, ne aukai, bet kažkokiam trečiajam asmeniui. Sutampančią DNR tyrėjai iš Finikso rado FTB genetinių duomenų bazėje. Tai buvo vos už kelių šimtų metrų nuo baro, kuriame buvo įvykdyta žmogžudystė, gyvenusio Kennetho Philipso DNR – grumdamas su auka šis tikriausiai susižeidė nužudymo įrankiu. Phillipsas jau buvo įkalintas už tai, kad pasmaugė septynerių metų vaiką – tai įvyko praėjus vos kelioms savaitėms po Ancona'os nužudymo. Pastarojo metu jis buvo laisvėje – anksčiau laiko išleistas iš kalėjimo, kuriame sėdėjo už kitą žmogžudystę. Jam kažkodėl nebuvo pareikšti įtarimai, nors jo dantys taip pat buvo kreivi. Pradžioje žudikas neigė savo kaltę, tačiau po kruopštesnės apklausos, kurioje dalyvavo ir Krone'o gynėjų pasamdytas privatus detektyvas, Phillipsas prisipažino žmogžudystės

vakarą prisigėręs iki sąmonės netekimo. Kitą rytą jis atsibudo visas kruvinas ir neatsiminė, kas nutiko. 2006 m. Phillipsas buvo pripažintas kaltu ir dabar už žmogžudystę yra įkalintas iki gyvos galvos.

Krone'as šiuo metu tiesiogiai rūpinasi nepagrįstai apkaltintais žmonėmis. Jis yra vienas iš Filadelfijoje įsikūrusios nesiekiančios pelno organizacijos *Witness to Innocence* (*Nekaltumo liudytojas*) vadovų – minėta organizacija visas jėgas skiria neteisingai apkaltintiems asmenims išteisinti. Šios organizacijos darbuotojai priklauso ypatingai žmonių kategorijai – jie buvo išteisinti ir išėjo į laisvę.

Visgi nesinorėtų sudaryti įspūdžio, kad kriminalistikoje pradėjus taikyti DNR tyrimus viskas tapo aišku ir paprasta. Labai svarbu suprasti, kokios siaubingos klaidos atsiranda dirbant netinkamai arba aplaidžiai. Ekspertas kriminalistas Peteris Gillas, kurio karjera teismo medicinos srityje prasidėjo nuo tyrimo, padėjusio aptikti ir nuteisti Coliną Pitchforką, dabar dirba Oslo universiteto teismo genetikos profesoriumi Norvegijoje. 2014 m. išleistoje savo knygoje *Misleading DNA Evidence: Reasons for Miscarriages of Justice* (*Klaidinantys DNR įrodymai – teismo klaidų priežastys*) Gillas rašė, kad taikant pirmuosius DNR profiliavimo metodus, kuriuos jo padedamas patobulino Alecas Jeffreysas, reikia gana nemažų mėginių – tokių didelių, kad juos būtų galima įžiūrėti plika akimi, maždaug 1 cm skersmens. Vėliau tobulindami polimerazės grandininės reakcijos metodus mokslininkai galėjo dirbti su vis mažesniais mėginiais – taikydami daugybę replikacijų, jie iš esmės padidindavo „DNR pėdsakų“ kiekį tiek, kiek reikia.<sup>8</sup>

Savo knygoje Gillas aiškino, kad DNR pėdsakų yra „visur aplinkiniame pasaulyje“. Tarkime, užsukote į degalinės tualetą praėjus kelioms valandoms po to, kai ten lankiausi aš. Dabar žiema, tačiau aš durų rankeną liečiau plikomomis rankomis. Jūs mūvite pirštines, kuriomis irgi suėmėte tą pačią durų rankeną. Po kelių valandų, mūvėdami tomis pačiomis pirštinėmis, įvykdote ginkluotą apiplėšimą ir bėgdami numetate ginklą, ant kurio gali būti likę maži mano DNR fragmentai. Pasak Gillo, tam nereikia tiesioginio kontakto – DNR gali sklisti ne tik kosėjant, bet ir tiesiog *mums kalbant*.

Kaip gali suklaidinti DNR pėdsakai, atskleidžia viena liūdnei pagarsėjusi istorija, kai kelios Europos šalys kelerius metus vykdė daugybę nesėkmingų tyrimų. 2007 m. Vokietijos mieste Heilbrone buvo nužudyta 22 metų poli-

cininkė. Policijai nusikaltimo vietoje ne tik pavyko rasti DNR pėdsakus, bet ir nustatyti, kad DNR priklausė serijiniam žudikui ir buvo aptikta šalia daugybės kitų nusikaltimų. Be to, šis nusikaltėlis turėjo nebūdingą serijiniams žudikams ypatybę – tai buvo moteris. DNR mėginiuose buvo aptiktos dvi X chromosomos. Populiarioji žiniasklaida šią moterį netrukus praminė „Heilbrono vaiduokliu“. Ji tikrai buvo keista nusikaltėlė – tyrėjai jos DNR rasdavo ten, kur buvo vykdomi įvairiausi nusikaltimai: smulkios vagystės, plėšimai ir automobilių vagystės Prancūzijoje, Austrijoje ir Vokietijoje. Prie kelių smulkesnių nusikaltimų akivaizdžiai prisidėjo įvairių tautybių bendrininkai, kurie neigė moteriškosios lyties „vaiduoklio“ egzistavimą. Po dvejus metus trukusių paieškų galiausiai pavyko rasti tą moterį – pasirodė, DNR priklausė ne serijinei žudikei ir ne vaiduokliui, o Austrijos fabriko darbininkei, pakavusiai vatos tamponus, kuriuos policija vėliau naudojo DNR mėginiams iš nusikaltimo vietų rinkti. Nors visi tamponai buvo sterilizuoti, tačiau sterilizacija žudo kenksmingus organizmus, bet nepašalina DNR pėdsakų.

Savo knygoje Gillas pabrėžia, kad genetinė daktiloskopija gali klysti – būtent taip įvyko kalbant apie nusikaltimą, sulaukusį didelio atgarsio bulvarinėje spaudoje – studentės iš Didžiosios Britanijos Meredith Kercher žmogžudystę. Ja buvo apkaltinta studentė amerikietė Amanda Knox ir tuometis jos vaikinai, taip pat studentas, italas Raffaele Sollecito.

Kercher buvo žiauriai nužudyta 2007 m. lapkričio 1 d. – nudurta peiliu Italijos mieste Perudžoje, keturių kambarių bute, kurį nuomojosi kartu su Amanda Knox ir dviem jaunomis italėmis.

Praėjus kelioms dienoms po žmogžudystės, nusikaltimo vietoje buvo rasta daugybė iš Dramblio Kaulo Kranto kilusio benamio narkotikų prekierio Rudy'io Guede DNR pėdsakų, kojų pėdsakų ir kruvinų rankų atspaudų. Guede DNR buvo aptikta ant Kercher drabužių, jos rankinėje, jo spermos pėdsakuose, taip pat išmatose tualete. Tuo metu Guede pabėgo į Vokietiją, kur buvo sugautas per didžiulį reidą.

Guede buvo nuteistas ir tebėra įkalintas. Tačiau prieš ištirdami įkalčius, kurie nuvedė Guede į kalėjimo kambarį, policija ir ypač „liaudies tarnas“ prokuroras Giuliano Magnini sugalvojo sudėtingą teoriją apie tai, kaip Knox ir Sollecito padarė šį nusikaltimą veikiami narkotikų ir atlikdami laukines satanistines seksualines apeigas.

Vienintelis kaltintojų įkaltis prieš Knox buvo DNR pėdsakai. Ne visai aišku, kodėl pradžioje policija žmogžudystės įrankiu laikė didelį virtuvinį peilį, paimtą iš Sollecito virtuvės peilių, šaukštų ir kitų virtuvės reikmenų stalčiaus. Vėliau, kai Sollecito ir Knox pranešė, kad Knox šiuo peiliu kelis kartus naudojosi gamindama maistą, tapo aišku, kaip ant jo rankenos atsirado jos DNR pėdsakų. Vėliau peilį imta vadinti „peiliu su dvejopa DNR“, nes tyrėjai teigė, kad ant ašmenų rado žmogaus DNR ir po daugybinės replikacijos nustatė, kad tai buvo Kercher DNR.

Visgi paaiškėjo, kad šiuo peiliu nebuvo galima padaryti žaizdos, kuri lėmė Kercher mirtį – peilio geležtė buvo per plati ir neatitiko žaizdos dydžio. Be to, ant paklodės nusikaltimo vietoje buvo kruvinas kur kas mažesnio peilio atspaudas. Po to kaltinimo tekstas buvo patikslintas – įterptas sakiny, kad žudikų gauja panaudojo du peilius: vieną didelį, paimtą iš virtuvės stalčiaus, ir kitą, mažesnę.

Nuo peilio ašmenų paimtas mėginys, kuris tariamai buvo Kercher DNR, buvo išanalizuotas taikant nevienareikšmį metodą, vadinamą *mažo DNR fragmento profiliavimu*, kuris teoriškai leidžia sukurti DNR profilį amplifikavus tokį nedidelį DNR mėginį, koks įprastam tyrimui būtų laikomas netinkamu. JAV FTB mažo DNR fragmento profiliavimo nelaiko pakankamai patikimu metodu, kad juo būtų galima remtis teisme, ir tokiu būdu gautų rezultatų neįtraukia į nacionalinę genetinių duomenų bazę.<sup>9</sup>

Ekspertė kriminalistė Patrizia Stefanoni turėjo mažiau negu 100 pikogramų tyrimui tinkamos genetinės medžiagos (sąvaržėlė sveria apie 1 gramą, o pikogramas – tai gramas, padalytas į trilijoną vienodų dalių – įsivaizduojate, kaip tai mažai). Įrangą, kurios reikia mažo DNR fragmento profiliavimui atlikti, turi vos kelios laboratorijos pasaulyje. Šis metodas labai jautriai reaguoja į užteršimą net mažiausiomis DNR atkarpėlėmis, kurios į laboratoriją gali patekti per orą arba per kokius nors daiktus, todėl laboratorijoje turi būti speciali įranga, o tyrimai turi būti atliekami steriliomis sąlygomis ir naudojant aukštos kokybės vėdinimo sistemą. Stefanoni laboratorijoje sąlygos buvo visiškai kitokios. Visgi, kai jos įranga parodė, kad mėginys per mažas, ji tiesiog pakeitė veikimo režimą ir daugybę kartu padidino tariamą mėginį. Nors tyrėja nepaisė ribų, nustatytų siekiant užtikrinti rezultatų patikimumą, jai pavyko taip smarkiai padidinti medžiagos tūrį, kad ant peilio galėjo identifikuoti

Kercher DNR.

Šių rezultatų niekas netikrino. Niekas ir nebūtų galėjęs jų patikrinti, nes menkutis DNR pėdsakas buvo visiškai sunaudotas, taigi kokybiškai pakartoti tyrimą tapo neįmanoma.

Daugelis kvalifikuotų genetikų kriminalistų iš JAV, Didžiosios Britanijos, Norvegijos ir ypač Italijos griežtai kritikavo šioje byloje taikytus įkalčių rinkimo ir tyrimo metodus. Visų pirma, iš stalčiaus buvo paimtas tik vienas peilis. Policininkas pareiškė, kad paėmė šį peilį vadovaudamasis „policininko nuojauta“ ir todėl, kad, jo nuomone, peilis buvo neįprastai švarus, o ant jo geležtės buvo įbrėžimų, liudijančių, kad jis buvo kruopščiai nuplautas. Antra, vaizdo įrašė, kuriame buvo užfiksuota, kaip nusikaltimo vietoje buvo renkami įkalčiai, matoma, jog policininkai nekeitė guminių pirštinių, nors tai – standartinė procedūra, taikoma siekiant išvengti kryžminės taršos. Tai reiškia, kad visiškai „nekalta“ DNR, buvusi, pavyzdžiui, ant durų rankenos, galėjo būti lengvai perkelta į kitą vietą, prie kurios prisilietė tyrėjas, t. y. DNR nusikaltimo vietoje nuo vieno daikto ant kito gali pernešti patys policininkai. Taikant labiau standartizuotą ir griežtesnį požiūrį, būtina ištirti ir kitus daiktus – galbūt ir ant jų būtų aptikti „Kercher DNR“ pėdsakai. Jeigu šie pėdsakai būtų rasti ir kitoje vietoje, pavyzdžiui, ant kito peilio arba konservų atidarytuvo, būtų akivaizdu, kad renkant įkalčius arba juos tiriant įvyko klaida.

Per pirmąjį procesą gynyba pareikalavo tyrimams pasitelkti nepriklausomus ekspertus, tačiau prašymas buvo atmestas. Vienintelį atsiliepimą apie DNR tyrusios policijos ekspertės darbą pateikė jos viršininkas, kuris buvo atskaitingas kaltintojams. Viršininkas pareiškė, kad ekspertė dirbo „puikiai“.

Vėliau apeliacinis teismas sutiko gauti išsamias kviestinių DNR ekspertų kriminalistų išvadas ir šiam darbui pakvietė du profesorius iš Romos *La Sapienza* universiteto: Carlą Vecchiotti ir Stefano Conti.

Trumpai tariant, minėti ekspertai pradinę policijos ataskaitą „sudraskė į skutelius“. Savo išvadose jie iš esmės sukritikavo visą DNR analizės procesą ir pareiškė, kad nebuvo galimybės patikrinti, ar aptikta DNR tikrai priklausė aukai. Be to, net ir tokiu atveju neįmanoma patikrinti, ar tai nėra taršos renkant įkalčius arba laboratorijoje pasekmė, o tai labai tikėtina, nes toje pačioje patalpoje buvo dirbama ir su Kercher DNR.

Kitas DNR mėginys, tariamai susijęs Raffaele su nusikaltimu, buvo ap-

tiktas ant sagties, greičiausiai nutrūkusios nuo Kercher liemenėlės, kai nusikaltėlis ją užpuolė. Saktis nusikaltimo vietoje mėtėsi daugiau nei 40 dienų, kol galiausiai policija nusprendė panaudoti ją kaip įkaltį. Nuotraukose buvo užfiksuota, kad saktis kelis kartus buvo perkelta į kitą vietą, o kartą pateko net tarp šiukšlių. Universiteto ekspertai taip pat kritikavo su ja atliktus tyrimus, parodžiusius, kad tam tikras kiekis ant sagties aptiktos DNR priklausė Raffaele. Ekspertai, be kita ko, pastebėjo, kad „nebuvo laikomasi tarptautinių mėginių tikrinimo, rinkimo ir tyrimo protokolų“.<sup>10</sup> Peteris Gillas paminėjo kelis tokius trūkumus:

*Nuo to momento, kai saktis buvo rasta nusikaltimo vietoje, iki jos įtraukimo į bylą praėjo 47 dienos [sic]. Per tą laiką sagties vieta buvo ne kartą keičiama, o rasta ji buvo po kilimu. Be to, vaizdo įrašė matoma, kad saktį policijos ekspertai perdavinėjo iš rankų į rankas, o vėliau ši nukrito ant grindų. Taip pat atrodo, kad pirštinės, kuriomis buvo imami skirtingi įkalčiai, prieš paimant kiekvieną daiktą nebuvo keičiamos. Vaikščiodami po nusikaltimo vietą, tyrėjai nekeitė ir antbačių.<sup>11</sup>*

Italijos teisingumo sistema labai skiriasi nuo amerikietiškosios. Nepaisant nekaltumo prezumpcijos, įtariamasis ištisus mėnesius gali būti laikomas suimtas nepateikus kaltinimų, kaip buvo Knox ir Sollecito atveju. Nors teisme dalyvauja keli prisiekusieji, teisėjai taip pat kišasi į procesą ir net vadovauja prisiekusiesiems rengiant nuosprendį remiantis įrodymais ir „logika“. Pirmųjų teismo procesų rezultatai beveik visada būna palankūs kaltintojams. Kita vertus, apeliaciją Italijoje galima pateikti nevaržomai ir beveik automatiškai.

Pirmasis teismas pripažino jaunuolius kaltais ir paskelbė ilgą „paaiškinimą“, kuriame buvo pasakyta, kad Knox DNR *padėtis* ant virtuvinio peilio rankenos patvirtina kaltinimus, nes labiau tikėtina, kad DNR atsirado sugriebus peilį smogti, o ne gaminant maistą.<sup>12</sup>

Savo ruožtu Gillas tokias išvadas vadina „pavojingais išvedžiojimais“, grįžtais „šališkais teiginiais“, ir pažymi, kad mokslinėje literatūroje nėra nieko, kas bent iš tolo leistų jas pagrįsti.<sup>13</sup> Be to, kitoje vietoje jis rašo apie tai, kad yra mokslinių įrodymų, jog DNR pėdsakai gali būti perkelti iš vienos vietos į kitą, pavyzdžiui, ant įkalčio. Pernešant peilį, DNR gali patekti ant pakuotės,

kurioje jis buvo gabenamas, sienelių, taip pat nuo ašmenų gali būti perkelta ant rankenos ir atvirkščiai. Atliekant tai patvirtinčius bandymus, peiliai buvo įdėti į kartotines dėžutes, o tiriant Kercher mirtį įtartinas peilis buvo įdėtas į nežinomos kilmės batų dėžutę.

Taigi 2011 m. išnagrinėjęs apeliaciją teismas ne tik išteisino kaltinamuosius – buvo paskelbta Italijos teisės požiūriu dar svarbesnė išvada „visiškai nekalti“. Tai buvo padaryta dėl griežtos pirmojo tyrimo kritikos – apeliacinio teismo teisėjas atkreipė ypatingą dėmesį į abejotinus genetinius įkalčius. Taigi, šį kartą Knox ir Sollecito išėjo į laisvę. Knox skubiai grįžo į JAV.

Visgi Italijoje nėra įstatymo, draudžiančio pakartotinai teisti asmenį už tą patį nusikaltimą. 2014 m. pradžioje buvo surengtas pakartotinis teismo procesas, per kurį abu jaunuoliai vėl buvo pripažinti kaltais.

Galiausiai šią istoriją 2015 m. užbaigė aukščiausioji Italijos teismų institucija – Kasacinis teismas, kuris, išnagrinėjęs apeliacinį skundą, galutinai ir neatšaukiamai panaikino nuosprendį, remdamasis „stebėtinu kaltinamosios išvados silpnumu“ ir tuo, jog nebuvo visiškai „jokių biologinių įrodymų“, kad bent vienas kaltinamasis būtų buvęs patalpoje, kurioje buvo nužudyta Kercher.<sup>14</sup>

Šia byla taip pat domėjosi Stevenas Moore'as – buvęs FTB pareigūnas, išėjęs į pensiją po dvidešimt penkerių tarnybos FTB metų. Byla Moore'as susidomėjo per ABC televiziją pažiūrėjęs žinių laidą 20/20, kurioje buvo diskutuojama apie tai, kad dauguma įkalčių, kuriuos visuomenei pateikia tiek bulvariniai leidiniai, tiek solidesnės žiniasklaidos priemonės, yra abejotini. 2010 m. Moore'as savo interviu NBC programai *Today* (*Šiandien*) pasakė:

*Tokiais atvejais nusikaltimo vietoje kraujo būna labai daug, atrodo, jog jis tiesiog išlietas ant visų grindų. Jeigu Amanda Knox, jos vaikinai ir valkata būtų buvę bendrininkai, turėjo likti trys pirštų atspaudų, pėdsakų ir plaukų DNR rinkiniai. Ten turėjo likti daugybė įkalčių. Tačiau kambariye buvo aptikti tik vieno žmogaus – valkatos – pėdsakai, pirštų atspaudai, DNR, plaukų ir seilių likučiai. Akivaizdu, kad jie [Knox ir Sollecito] jokių būdu negalėjo būti tame kambariye ir nepalikti jokių savo fizinio buvimo pėdsakų.<sup>15</sup>*

Neabejotina, kad DNR tyrimai gali būti galinga mokslinė nusikaltimų išaiškinimo priemonė, padedanti rasti nusikaltėlių ir išteisinti nekaltąjį. Niujorke įsikūrusi organizacija *Innocence Project* (*Nekaltumo projektas*) genetinius įrodymus naudoja tam, kad padėtų išlaisvinti sunkiais nusikaltimais neteisčiai apkaltinus žmones. Šios organizacijos pareiškime teigiama, kad daugeliu atveju DNR daktiloskopija labai naudinga, nes ją sukūrė ir išstobulino kvalifikuoti mokslininkai, vykdydami kontroliuojamus, kokybiškus tyrimus, todėl ji skiriasi nuo kitų teismo ekspertizės metodų. Pavyzdžiui, įkandimo žymių analizę, kuria remiantis buvo nuteistas Ray'us Krone'as, JAV Nacionalinė mokslų akademija 2009 m. pripažino patikimais moksliniais tyrimais nepagrįstu kriminalistiniu metodu.<sup>16</sup>

Kriminalistikoje, kaip ir klinikinėje medicinoje, genetiniai tyrimai veiksmingi tik tada, jeigu buvo kruopščiai atlikti. Kaip rašo P. Gillas, mokslas „neturi remtis nerimtais išvedžiojimais apie galimybes ir hipotezes“.<sup>17</sup> Visos spragos turi būti užpildytos vykdant tikslus bandymus ir visiškai atskleidžiant jų rezultatus. Gillas pastebi, kad kai Kercher nužudymo byloje tyrėjai, atlikę labai tikslų ir aiškų bandymą, leidžiantį nustatyti visus kraujo pėdsakus ant virtuvinio peilio, nieko nerado – tai buvo patikima išvada. Tačiau vėliau jie nepagrįstai teigė, kad visas kraujas buvo nuplautas naudojant baliklį, bet liko nedidelis Kercher DNR mėginys, kuris ant peilio pateko ne iš kraujo. Gillas pažymi, kad mokslinė literatūra visiškai nepalaiko tokios idėjos. Norėdami pagrįsti savo teiginį, tyrėjai turėtų atlikti seriją kruopščiai kontroliuojamų bandymų su kruvinais peiliais ir įrodyti tokio rezultato galimybę – prie šio pasiūlymo Gillas pridėjo išsamų septynių etapų tyrimo planą.

Nesvarbu, kas yra suinterasuotoji šalis – pacientai, advokatai, teisėjai ar asmenys, kaltinami įvykdę nusikaltimą – tam, kad DNR tyrimas būtų veiksmingas, būtina užtikrinti tikslumą, minimalizuoti paklaidas, gauti kuo išsamesnę informaciją apie visus ribotumus ir neapibrėžtumus. Klaidingas rezultatas pacientams ir jų artimiesiems gali reikšti tiek nereikalingą nerimą, tiek prarastas galimybes išgydyti tikrai sunkias ligas. Teismų sistemoje klaidų pasekmės taip pat gali būti siaubingos – neteisingi kaltinimai, patraukimas baudžiamojon atsakomybėn ir įkalinimas. Bet koku atveju, nuo to, ar genetinis tyrimas atliktas tinkamai, gali priklausyti žmogus gyvybė.

## VIENUOLIKTAS SKYRIUS

# GENOMO „PUOŠMENOS“

**N**eilgas, tačiau sunkus bado laikotarpis, dar vadinamas Bado žiema, Vakarų Nyderlandus ištiko paskutiniais Antrojo pasaulinio karo mėnesiais, kai 1944 m. pabaigoje–1945 m. pradžioje Vokietijos kariuomenė vykdė šio regiono blokadą. Maisto produktų tiekimas pavojingai sumažėjo ir sudarė tik trečdalį įprasto kiekio, taigi gyventojai buvo priversti valgyti žolę ir tulpių svogūnėlius.

Nenuostabu, kad daugeliui moterų, kurios per Bado žiemą laukėsi, gimė mažesnio svorio kūdikiai. Ši problema ypač pasireiškė tiems naujagimiams, kurių motinas badas ištiko paskutiniais nėštumo mėnesiais, nes būtent tada besivystantis vaisius priauga daugiausia svorio. Kita vertus, jeigu motinos kentė badą nėštumo pradžioje, o vėliau galėjo maitintis pakankamai, kūdikiai nėštumo pabaigoje „atsigriebdavo“ ir gimdavo normalaus arba beveik normalaus svorio.

Medicinos mokslo tai nestebina. Visgi po kurio laiko išryškėjo netikėti šio siaubingo „eksperimento“ – nepakankamos būsimųjų motinų mitybos poveikio kūdikiams – rezultatai. Pasirodė, kad ankstyva traumuojanti patirtis, pavyzdžiui, badavimas, tam tikru būdu pakeičia vaisiaus genus, ir šie pokyčiai

gali išlikti dešimtmečius – visą suaugusiojo gyvenimą.

Dėl olandų polinkio kruopščiai tvarkyti registracijos įrašus epidemiologai ateinančiais dešimtmečiais sugebėjo palyginti Bado žiemą išgyvenusius vaikus ir jų brolius bei seseris, kurie tokio bado poveikio nepatyrė. Pusė brolių ir seserų genų bendri, todėl jie sudarė puikią tiriamųjų grupę nepakankamos vaisiaus mitybos gimdoje pasekmėms analizuoti.

Gera žinia buvo ta, kad per Bado žiemą ar iš karto po jos gimę mažesnio svorio kūdikiai užaugo gana sveiki. Tiesa, ir vaikystėje, ir suaugę jie buvo žemesnio negu vidutinio ūgio, tačiau mažiau už brolius ir seseris buvo linkę tukti, todėl jiems pavyko išvengti su antsvoriu susijusių sveikatos problemų. Galbūt galima sakyti, kad jiems bado pasekmės buvo netgi palankios?

Kitai Nyderlandų Bado žiemos kūdikių grupei pasisekė mažiau. Jų motinos nepakankamai maitinosi pirmaisiais nėštumo mėnesiais, tačiau paskutiniaisiais mėnesiais kūdikiai „atsigriebė“ – priaugo svorio ir gimę atrodė sveiki. Visgi mokslininkai, kurie stebėjo jų raidą vaikystėje, jaunystėje, sulaukus vidutinio amžiaus ir senatvėje, aptiko keistą, nerimą keliantį ir netikėtą dėsninę sąsają. Šiai grupei priklausantys asmenys buvo ne tik linkę tukti – juos vargino išties rinkinys problemų, dažnai vadinamas *metaboliniu sindromu*: jie ne tik turėjo nemažai antsvorio, bet ir dažniau sirgdavo cukriniu diabetu, hipertenzija, turėjo širdies problemų. Į šią tiriamųjų grupę patekė Bado žiemos kūdikiai suaugę beveik du kartus dažniau sirgo širdies ligomis, palyginti su anksčiau arba vėliau gimusiais olandais.

Gali atrodyti, kad tokios netikėtos pasekmės nesusijusios nei su DNR, nei su genetika – juk jaunųjų Bado žiemos aukų genai buvo paveldėti iš tų pačių tėvų, kaip ir anksčiau arba vėliau gimusių jų brolių ir seserų. Kalbant apie genų ir aplinkos santykį, pažymėtina, kad jų aplinka irgi buvo tokia pati: jie gyveno tuose pačiuose namuose ir valgė prie to paties stalo. Visgi šių asmenų broliai ir seserys nepatyrė tiek daug sveikatos problemų. Kodėl? Galiausiai mokslininkai ėmė spėlioti, kad šios mįslės atsakymas visgi *buvo* kažkiek susijęs su DNR. Akiivaizdu, kad pagrindinis tokių asmenų genetinis kodas nepasikeitė. Tai nekėlė abejonių. Tačiau kažkodėl prie DNR prisitvirtino specialūs „ornamentai“ – žymės, dėl kurių genomas skaitomas visiškai kitaip. 2010 m. Nyderlandų Leidenso universiteto mokslininkai kartu su kolegomis iš JAV Kolumbijos universiteto, atrodo, sugebėjo paaiškinti galimą šių pokyčių mechanizmą.<sup>1</sup>

Ištyrę daugiau negu 20 000 genų, jie aptiko neįprastus *panašaus į insuliną II tipo augimo faktoriaus* (IGF2) pokyčius. Jau buvo žinoma, kad šio geno koduojamam baltymui tenka svarbus vaidmuo ankstyvojoje vaikystėje ir kad jo įtaka ūgiui bei svoriui išlieka net suaugus. IGF2 sintetinamas kepenyse ir išskiriamas į kraują. Jis laikomas svarbiausiu augimo hormono informacijos nešliu ir vienu reikšmingiausių žmogaus ūgį bei svorį lemiančių baltymų. Mokslininkai ypač atkreipė dėmesį į vadinamąsias *metilo grupes* – cheminius junginius, kurie „puošė“ minėtą geną. Žinoma, kad šie junginiai svarbūs *epigenetiniams* procesams (priešdėlis *epi-* graikiškai reiškia „virš“ arba „aukščiau“), kuriems vykstant genų rinkinys pačioje ląstelėje nesikeičia, tačiau ląstelės ar ląstelių grupės pradeda visiškai kitaip veikti priklausomai nuo to, kaip jos biologiškai interpretuoja šį kodą.

Ši hipotezė pasitvirtino. Mokslininkai nustatė, kad tie žmonės (tyrimo metu jiems buvo jau daugiau negu 60 metų), kurie sunkiausiais Bado žiemos mėnesiais buvo savo motinų iščiose, palyginti su anksčiau arba vėliau gimusiaisiais savo broliais arba seserimis, turėjo daug mažiau IGF2 geno aktyvumą perjungiančių metilo grupių. Atrodo, šio svarbaus tyrimo rezultatai patvirtino tai, ką mokslininkai ilgus metus tik spėjo – kad streso veiksnys (kalbant apie Bado žiemą tai buvo nepakankama mityba) epigenetiškai „įjungia“ arba „išjungia“ į IGF2 panašius genus, t. y. keičia jų veikimą, nekeisdamas pačios nukleotidų sekos. Svarbu tai, kad tokie DNR pokyčiai gali išlikti visą gyvenimą.

Kol kas iki galo neaišku, kodėl akivaizdžiai nepalankus Bado žiemos poveikis buvo būtent toks. Galbūt šie epigenetiniai pokyčiai yra tiesiog DNR „randai“, kaip juos vadina Leideno universiteto bendradarbis Eline Slagboom. Visgi egzistuoja ir kitas įdomus aiškinimas, pagal kurį evoliucijos procese tokie žmogaus *epigenomo* pokyčiai atsirado kaip atsakas į nepakankamą mitybą – tai tarsi užprogramuotas kūdikio išgyvenimo nepritekliaus sąlygomis mechanizmas. Kitas 2010 m. atlikto tyrimo bendraautoris Basas Heijmansas iškėlė prielaidą, kad „epigenetika gali būti mechanizmas, leidžiantis žmogui greitai prisitaikyti prie pasikeitusių aplinkybių. <...> Galbūt būtent dėl epigenetinių pokyčių Bado žiemos vaikų medžiagų apykaita perėjo į ekonomišką režimą.“<sup>2</sup>

Tėvų mitybos įtaka jų dar negimusiems vaikams kartais vadinama Barkerio teorija. (Ji buvo pavadinta britų mokslininko Davido J. P. Barkerio, kuris savo idėjas suformulavo 1990 m., vardu.) Pasak šios teorijos, jeigu tėvo mi-

tyboje yra daug riebalų ir mažai baltymų arba motina suvartoja mažai kalorijų, vaisius ruošiasi gyventi nepakankamos mitybos sąlygomis – susidaro vadinamasis *taupusis fenotipas*, kurio medžiagų apykaita pritaikyta optimaliam svoriui pasiekti ir išlaikyti. Tokių naujagimių riebalinis audinys bus labiau išsivystęs negu tų vaikų, kurių motinos per nėštumą maitinosi pakankamai. Barkerio teorija taip pat teigia, kad jeigu žmonių (taip pat ir pelių) tėvai prastai maitinasi, jų palikuonys bus linkę tukti. Moksliniai eksperimentai su pelėmis atskleidė, kad jeigu patino mityboje nepakanka baltymų, jo palikuonis greičiausiai vargins atsvaris. Manoma, kad nepakankamos mitybos sukeltas stresas paskatina epigenetinius spermos ląstelių pokyčius.

Epigenetika būtina normaliam augalų ir gyvūnų vystymuisi. Po apvaisinimo dalijantis pirmosioms, dar nediferencijuotoms kamieninėms ląstelėms, atsiranda naujos ląstelės, kurių kiekvienoje yra visas genetinės informacijos rinkinys. Bet kaip iš šios bendrosios genetinės informacijos viena ląstelė gali suprasti, kokius baltymus reikia gaminti, kad taptų odos ląstele, kita – kepenų ląstele, trečia – smegenų ar kraujo ląstele arba bet kuria iš šimtų skirtingų rūšių ląstelių, turinčių skirtingas funkcijas? Kitaip tariant, iš kur nauja odos ląstelė „žino“, kokią geno dalį ji turi nuskaityti, kad atliktų savo funkciją, ir į kokias dalis neturėtų kreipti dėmesio, nes jose užkoduota kraujo ir smegenų ląstelėms skirta informacija?

Atsakymas susijęs su metilų grupių veikimu ir kai kuriais kitais epigenetiniais cheminiais pokyčiais, kurie veikia panašiai kaip jungikliai, atitinkamoje ląstelėje įjungiantys ir išjungiantys tam tikras geno atkarpas. Kitaip tariant, tokios ląstelės geno informacija yra tarsi milžiniška enciklopedija, kurioje kai kurie žodžiai ir sakiniai paryškinti, o kiti – išbraukti.

Taigi pats genetinės informacijos turinys nesikeičia, tačiau minėti epigenetiniai „jungikliai“ gali lemti, kokia dalis geno informacijos bus perskaityta. Kiekvienoje ląstelėje yra kruopščiai supakuota dviguba DNR spiralė, kurios baltymų struktūros, *histonai*, apvyniotos sudėtingomis kilpomis, šiek tiek primenančiomis siūlų rites. Nuo to, kiek tvirtai ar laisvai gijos fragmentas apvyniotas aplink histoną, gali priklausyti, kokios DNR atkarpos bus „įjungtos“ (ekspresuojamos), o kokios – „išjungtos“ (slopinamos). Genų ekspresiją taip pat padeda valdyti *metilinimo* procesas, kai prie DNR prisijungia metilo arba didesnės acetilo grupės.

Atsižvelgiant į epigenetikos svarbą normaliam ląstelių vystymuisi ir diferenciacijai, nenuostabu, kad sutrikę šie procesai sukelia disfunkcijas ir ligas. Ir tikrai, šiuo metu mokslininkai bando išsiaiškinti, kaip epigenetika susijusi su įvairiomis ligomis, pradedant nuo tokių autoimuninių ligų kaip vilkligė ir baigiant tokiomis kaip vėžys. Viena perspektyvi tyrimų kryptis teikia pagrindo manyti, kad genai, kurie įprastai gali slopinti vėžio vystymąsi, dėl *metilinimo* proceso kai kuriuose augliuose „išjungiami“. Taigi vadovaujantis minėtu principu tam tikrus auglius galima aptikti ankstyvose vystymosi stadijose (pavyzdžiui, storosios žarnos) ir sukurti patikimus šių ligų diagnostinius tyrimus.

Nors atrodo keista, tačiau naujausi tyrimai patvirtina, kad epigenetiniai pokyčiai gali būti paveldimi. Tai paneigia plačiai paplitusią nuomonę, kad genetinė informacija iš tėvų vaikams perduodama tik per DNR nukleotidų seką.

Olandijos Bado žiemą tiriantys epidemiologai tvirtina turį „preliminarių duomenų“, kad silpna sveikata buvo perduota ir prastai besimaitinusių moterų anūkams, nors jų vaikai, beje, patys niekada nebadavo.

Tirti ilgalaikį įvairių veiksnių poveikį žmonėms gana sudėtinga. Mes gyvename kur kas ilgiau, ir mūsų genetinė įvairovė kur kas didesnė negu laboratorinių vaisinių muselių arba pelių. Be to, mes nenorime (dėl asmeninių priežasčių, kurių mokslininkai nepajėgia suprasti) ištisus dešimtmečius dalyvauti eksperimentuose, per kuriuos kažkas tikrina, ką valgome, kur lankomės ir (ypač) su kuo poruojamės.

Tačiau net ir su laboratoriniais gyvūnais dirbantys mokslininkai pastebėjo, kad epigenetinė informacija gali būti paveldima. Pavyzdžiui, tą galima pasakyti apie vaisinę muselę *Drosophila melanogaster*. 2009 m. Šveicarijos Ciūricho aukštosios technikos mokyklos (*Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, ETH*) mokslininkai pranešė, kad veikdami vaisinės muselės embrionus neįprastai aukšta temperatūra jie sugebėjo pakeisti muselių akių spalvą. Kai biologo Renato Paro vadovaujama mokslininkų grupė pakeldavo temperatūrą nuo įprastų 25 °C iki 37 °C, vaisinių muselių palikuonys gimdavo ne su įprastomis baltomis, bet su raudonomis akimis. Vėliau mokslininkai kryžmino muses su raudonomis akimis, tačiau embrionai buvo auginami jau įprastoje temperatūroje. Pasirodė, kad šis pokytis išliko mažiausiai šešiose kartose. Atlikus raudonakių muselių DNR sekoskaitą nustatyta, kad genetinė informacija nepasikeitė – jų DNR buvo tokia pat, kaip ir jų tėvų baltomis akimis.<sup>3</sup>

Išnagrinėkime dar vieną atvejį, šį kartą susijusį su pelių *agouti* genu. Jeigu ant šio geno nėra tam tikru būdu išsidėsčiusių metilo grupių, pelė, kurios kailis turėtų būti rudas, gimsta gelsvu kailiu. Paprastai tokios pelės linkusios tukti ir dažniau serga vėžiu. Skirtingi eksperimentai atskleidė, kad jeigu tokį pažeistą geną turinti nėščia patelė šeriama ėdalų, kurio sudėtyje yra daug folio rūgšties, vitamino B12 ir cholino (tai DNR metilo grupių „statybinės medžiagos“ ir, atrodo, lemia epigenetinius pokyčius), jos žiurkiukai vėl bus rudi ir nelinę tukti. Kai įprastai atrodančios patelės užaugs ir padės daugintis, jų palikuonys turės įprastą kailį, tačiau jų genuose bus daugiau metilintų DNR segmentų.<sup>4</sup>

2013 m. žurnale *Biological Psychiatry* paskelbtas straipsnis apie galimybę perduoti stresą iš kartos į kartą. Izraelio Haifos universiteto mokslininkai jau anksčiau įrodė, kad net nedidelis laboratorinių žiurkių patelėms sukeltas stresas gali turėti įtakos jauniklių elgesiui. Streso veikiamų žiurkių narve buvo nuolat keičiama temperatūra ir kaitaliojama dienvakė, o kontrolinė grupė buvo laikoma stabiliomis sąlygomis. Šie eksperimentai buvo atliekami su 45 dienų amžiaus žiurkėmis (žiurkėms tai paauglystė).

Doktorantė Hiba Zaidan pakartojo šį eksperimentą kartu su vienu iš pirmojo streso tyrimo autorių profesoriumi Micahu Leshamu. Daugiausia dėmesio jiedu skyrė CRF-1 genui, apie kurį jau žinoma, kad jis ekspresuojamas smegenyse kaip atsakas į stresą. Mokslininkai nustatė, kad iki susiporavimo minėtas genas buvo aktyvesnis stresą patyrusių patelių, negu stabiliai gyvenusių „kolegių“ kiaušialąstėse. Po to buvo ištirta moteriškosios lyties naujagimių žiurkiukų smegenų DNR. Pasirodė, kad stresą patyrusios grupės žiurkių palikuonių CRF-1 ekspresija didesnė.

Trečiajame etape, žiurkių jaunikliams jau užaugs, mokslininkai kai kuriuos kiekvienos grupės palikuonis irgi veikė tokiu pat stresu, kaip ir pirmojo bandymo metu. Paaiškėjo, kad CRF-1 ekspresija buvo gerokai didesnė toms patelėms, kurių motinos taip pat buvo patyrusios stresą (keista, bet šis poveikis nepasireiškė patinams). Autoriai pažymi, kad „jei anksčiau matėme streso poveikį elgesiui, dabar turime jo įtakos genetiniu lygmeniu įrodymų“, bent jau kalbant apie graužikus.

Remdamiesi žmonių ir graužikų „sisteminio organizmo panašumu“ mokslininkai teigė, kad žiurkių tyrimai gali atspindėti tai, kas vyksta su vaikais, kurių laukdamosi motinos patyrė stresą.<sup>5</sup>

Dar anksčiau, 2012 m., Davidas Crewsas iš Teksaso universiteto Ostine ir Michaelas Skinneris iš Vašingtono valstijos universiteto žurnale *Proceedings of the National Academy of Sciences* paskelbė straipsnį, kuriame įrodė, kad plačiai naudojamo fungicido vinklozolino poveikis nėščioms žiurkėms lemia stipresnę reakciją į stresą, išliekančią ne tik antroje, bet ir trečioje kartoje.

Nors Skinneris jau daug metų tyrinėja teršalų, pesticidų ir kitų cheminių medžiagų epigenetinį poveikį, jis tvirtina, jog „negalėjome nė įsivaizduoti, kad reakcija į stresą gali priklausyti nuo mūsų protėvių aplinkos sąlygų“.

Crewsas taip pat teigė, kad „esame trečiosios kartos atstovai nuo cheminės revoliucijos pradžios, t. y. jau trečioji karta žmonių, kuriuos veikia chemikalai“, todėl „bandymai su gyvūnais kaip tik imituoja šią situaciją“.<sup>6</sup> Jau seniai žinoma, kad vaiko sveikatą lemia būsimosios motinos mityba arba ją veikiančios cheminės medžiagos. Tačiau dabar požiūris keičiasi iš esmės – linkstama manyti, kad ekologinės ir netgi psichologinės sąlygos, tokios kaip asmeninė tėvų patirtis, gali turėti įtakos ne tik jų vaikui, bet ir vėlesnėms kartoms. Jeigu tai tiesa, privalome galvoti ne tik apie tai, kaip aplinka, kurioje gyvename, veikia mus, bet ir kokią įtaką ji darys mūsų vaikams ir jų vaikams.



## DVYLIKAS SKYRIUS

# GENOCENTRIŠKUMO AMŽIUS

**A**ldredas Scottas Warthinas buvo talentingas, energingas žmogus, visą savo gyvenimą siekęs žinių. 1891 m. jis baigė medicinos studijas ir tapo gydytoju, o jau 1893 m. apsigynė mokslų daktaro disertaciją. Tais laikais tai buvo negirdėtas pasiekimas, padėjęs Warthinui patekti į siaurą pasaulinio garso mokslininkų ir intelektualų ratą. Warthinas troško palikti pėdsaką jauname, veržliame ir sparčiai besivystančiame Amerikos medicinos moksle, siekusiame konkuruoti su Europa, taigi 1894 m. jis tapo Mičigano universiteto Medicinos mokyklos pataloginės anatomijos laboratorijos vadovu.

Dėl kruopštaus jo požiūrio į paciento apžiūrą ir tyrimą pasaulinė medicina praturtėjo *Warthino simptomo* sąvoka. Šis simptomas – tai specifinis girgždesys, kurį gydytojas gali išgirsti stetoskopu klausydamasis paciento širdies ir plaučių.<sup>1</sup> Minėtas garsas signalizuoja apie perikarditą – širdį supančių ir apsaugančių audinių uždegimą. Kartu su kolega Warthinas sukūrė histologinius dažus, vėliau pavadintus Warthino ir Starry'o dažais, kurie iki šiol naudojami siekiant nustatyti sifilį sukeliančias bakterijas spirochetas.<sup>2</sup> Jo plunksnai priklauso daugiau nei tūkstantis mokslinių darbų ir keli žymūs pataloginės

anatomijos vadovėliai. Jo moksliniai interesai buvo labai platūs – nuo venerinių ligų tyrimų iki limfinių mazgų vaidmens imuninėje sistemoje. Per Pirmąjį pasaulinį karą Warthinas buvo vienas iš pagrindinių JAV vyriausybės patarėjų nuodingųjų garstyčių dujų poveikio klausimais – tai buvo vienas iš pirmųjų cheminių ginklų, kurių naudojo tiek Antantės, tiek Trilypės sąjungos šalys. Warthinas ir seras Williamas Osleris iš Johnso Hopkinso universiteto buvo laikomi žymiausiais XIX a. pabaigos–XX a. pradžios gydytojais.

Be to, Warthinas buvo visapusiai išsilavinęs žmogus. Prieš įstudamas į Mičigano medicinos mokyklą, Indianos universitete jis studijavo gamtos mokslus. Dar anksčiau įsimylėjo muziką. Baigė Cincinačio konservatorijos fortepijono ir smuiko specialybę bei koncertavo Europoje – Freiburge ir Viena. Vėliau, jau būdamas gydytojas ir keliaudamas po Kaliforniją, jis aprašė naują sraigčių rūšį, kuri vėliau buvo pavadinta jo vardu. Negana to, Warthinas buvo aistringas sodininkas ir teisėjo augalų parodose Detroite. Greta daugybės mokslinių straipsnių, Warthinas parašė kelias knygas apie filosofiją, meną ir muziką.

1926 m. jis rašė apie tai, kad gydytojams būtinas kasdienis fizinis krūvis: „Net jeigu gydytojui nuo vis labiau sėdimo gyvenimo būdo neišsivysto varikozė, kadangi automobilių atsiradimas gerokai sumažino bendrą fizinį aktyvumą, sėkmingas gydytojas užsiaugins antsvorį, bus išdribęs, pamėlęs ir anksčiau laiko nupliks.“<sup>3</sup>

Medicinos mokykloje Warthinas garsėjo kaip gana reiklus ir netolerantiškas dėstytojas. Kad išmokytų studentus atpažinti širdies užgesius, jis skatino juos atidžiai klausytis ir suprasti subtilius akustinius pokyčius – vertė įsiminti An Arboro bažnyčių varpų ir universiteto kariliono gausmą. Kartą pareiškė, kad dėl sifilio išplitimo kalta religinė atleidimo doktrina. Warthinas buvo ir karštas eugenikos šalininkas, ragino žmones atsiskirti tradicinės religijos ir tikėti šiuolaikiniu mokslu.

Pasak jo, „norint išsigelbėti nuo degeneracijos, žmonijai reikia naujos religijos“. Dalyvaudamas trečiojoje Rasės gerinimo konferencijoje, kuri 1928 m. vyko Batl Kriko mieste (Mičigane), Warthinas rėmė eugenikos principais grįstas santuokas ir klausytojus sukrėtė komentaru, kad „meilė – tai emocinė nesąmonė“. Jaunuolius jis ragino išnagrinėti būsimųjų sutuoktinių šeimos sveikatos istoriją ir „nedvejodant su jais išsiskirti, jeigu negalima įrodyti, kad jie ne-

perduos genetinių ligų <...>. Žmonija nepagerins fizinės formos ir gyvenimo trukmės tol, kol visos santuokos nebus sudaromos vadovaujantis eugenika“.<sup>4</sup>

Pirmą kartą atvykę į An Arborą, Warthinas su žmona (jiedu augino du sūnus ir dvi dukteris) įsikūrė tradiciniame akmeniniame name Ferdono gatvėje, šalia Mičigano universitetinės ligoninės. Warthinas pasamdė virėją, kambarinę ir dar kelis tarnus, kurie turėjo padėti jo žmonai tvarkyti namų ūkį – tai buvo įprasta tais laikais, kai dar nebuvo nei skalbyklių, nei indaplovių. Drabužiams taisyti Warthinų šeima pasamdė siuvėją Pauline Gross. Pasakojama, kad Pauline buvo simpatiška ir rimta siuvėja. Per paskaitas, susitikimus su kolegomis, taip pat žaisdamas golfą ir dalyvaudamas kituose renginiuose Warthinas norėjo gerai atrodyti. Gydytojas buvo toks aktyvus ir energingas, kad Pauline vos spėjo taisyti jo drabužius. Warthinui tai labai nepatiko.

Vieną vakarą, po sunkios ligoninėje praleistos dienos, mokslininkas išsakė siuvėjai savo nepasitenkinimą. Mergina prisipažino, kad dirbti jai trukdo nuolatinis nerimas.

Ji pasakė: „Dabar esu sveika, bet neabejoju, kad mirsiu nuo vėžio nesulaukusi senatvės. Daugelis mano giminaičių serga šia liga, ir nemaža jų dalis jau mirę.“

Warthinas buvo patyręs patologas – atliko daugybės nuo įvairių vėžio formų mirusių pacientų kūnų skrodimus. Taigi Pauline žodžiai privertė jį susimąstyti. To meto medicina tik po truputį pradėjo suprasti, kad vėžys ar kitos ligos gali paliesti ištisas šeimas. Tad užuot išsklaidęs Pauline nerimą, šis smalsus gydytojas panoro sužinoti daugiau.

Ar tai tik depresijos kankinamos merginos kalbos, o gal tikrai siaubinga istorija? Kaip vėžys gali būti paveldimas? Taigi Warthinas toliau klausinėjo Pauline ir išsiaiškino, kad jos giminaičiai mirė nuo įvairių rūšių vėžio: skrandžio, tiesiosios žarnos, „moterišku“ organų ir kt.<sup>5</sup>, kurie skirtingai atrodo per mikroskopą ir, apskritai, labai skirtingai vystosi. Tai atrodė labai keista.

Primename, kad Warthinas su Gross kalbėjosi praėjus vos trisdešimčiai metų po to, kai Gregoras Mendelis atliko klasika tapusius bandymus su žirniais ir pirmą kartą atskleidė genetinius paveldėjimo dėsnius. Dar nebuvo įrodyta, kad tokie primityvūs organizmai kaip vaisinės muselės turi genus. Kalbant apie medicinos praktiką, buvo likę dar dešimt metų iki to, kai mokslininkas ir gydytojas Archibaldas Garrodas pirmą kartą išsamiai aprašė genetinę

žmogaus ligą – medžiagų apykaitos sutrikimą *alkaptonuriją*, kuri susidaro dėl organizmo negebėjimo skaidyti aminorūgštis fenilalaniną ir tiroziną.

Pauline Gross papasakojo Warthinui, kad ji ir visa jos šeima iki Pilietinio karo gyveno Vošteno apygardoje. Warthinas sužinojo mirusių giminaičių vardus ir pavardes, susirado jų mirties įrašus. Be to, jis susisieikė su gyvais Pauline šeimos nariais, kad galėtų išklausti ir palyginti įvairias jų giminės istorijos versijas. Taip pat elgiasi mokslininkai, laboratorijoje susidūrę su galbūt svarbiais, tačiau netikėtais ir neakivaizdžiais atradimais. Šiai naujai temai tirti Warthinas skyrė daugybę dienų ir naktų.

Jis sužinojo, kad Pauline Gross senelis gimė 1796 m. Vokietijos miestelyje Platenharde ir 1831 m. atvyko į JAV. Pionierius G., kaip jį pavadino Warthinas, kirto mišką, dirbo žemę ir sukūrė gausią šeimą. Jis mirė nuo žarnyno vėžio sulaukęs šešiasdešimties ir paliko penkis sūnus bei penkias dukteris. Keturi jo sūnūs ir dvi dukterys mirė nuo vėžio. Senolis turėjo 70 anūkų, iš kurių trisdešimt trys mirė nuo vėžio būdami jauni. Jo vaikai išsisklaidė po du žemynus – kai kurie liko senelio gimtojoje Vokietijoje, o kiti, ieškodami naujų galimybių ir naujų žemių, persikėlė į JAV Vidurio Vakarų. Keli jų iš Vidurio Vakarų vėliau persikėlė į Šiaurės Kaliforniją, kur tikėjosi nugriebti sėkmę Aukso karštinės laikais.

Vėžys šioje giminėje išsivystydavo atsitiktinai, ir tik tam tikrose kūno vietose: storiojoje žarnoje, skrandyje, gimdoje ir kiaušidėse. Taip pirmą kartą buvo aprašyta liga, vėliau pavadinta giminės vėžio sindromu. Visgi dviejose šio giminės medžio šakose susirgimų vėžiu nebuvo – šias šakas sudarė dviejų sveikų dukterų palikuonys.

Suintriguotas ir nustebintas naujojo savo atradimo, Warthinas Mičigano universiteto ligoninėje pabandė atrasti ir daugiau vėžiu sergančių giminių, nes medicininės literatūros šia tema praktiškai nebuvo. Drauge su kolegomis jis išnagrinėjo vėžiu sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti ligoninės chirurgijos skyriuje 1907–1909 m, medicinos korteles. Pasirodė, kad mažiau negu 1 proc. tokių ligonių sveikatos istorijoje buvo paminėti ir kiti vėžiu sirgę šeimos nariai. Tačiau Warthinas ryžtingai tęsė paiešką. Rašė laiškus pacientams ir jų artimiesiems ar net atvykdavo į jų namus, kad galėtų asmeniškai išklausti jų ligos istorijas. Vykdam tokius tyrimus paaiškėjo, kad iš tiesų daugiau negu 50 proc. atvejų vėžiu sergančių pacientų artimieji turėjo giminaičių, kuriuos

buvo palietusi ši liga. Pokalbių metu Warthinas padarė išvadą, kad toks mažas sergančių giminaičių skaičius sveikatos įrašuose nebuvo atsitiktinis.

Savo užrašuose jis pastebėjo: „Daugelis žmonių jaučia baimę būti atstumti dėl to, kad jų šeimos sveikatos istorijoje buvo daug vėžinių susirgimų.“ Pradžioje Warthinas manė, kad vėžys G. šeimoje buvo perduodamas kaip recesyvioji genetinė liga, nes navikai atsirasdavo maždaug ketvirtadaliui (23,6 proc.) 25 metų sulaukusių šeimos narių. Visgi dabar jau žinome, kad tai dominantinė liga, nors vėžys išsivysto ne visiems atitinkamos genetinės mutacijos nešiotojams.

Liūdna, bet pati Pauline Gross, taip bijojusi susirgti vėžiu, po kurio laiko nuo jo mirė. Tuo metu nebuvo jokių medicininių metodų, kurie būtų leidę sumažinti jos mirties tikimybę. Warthinas su Gross šeima dirbo beveik 20 metų. Jis laikėsi griežto mokslinio požiūrio ir rinko patikimą informaciją, norėdamas suformuluoti tais laikais naują ir verčiančią susimąstyti idėją, kad vėžys gali būti genetinė liga. Warthino mokslinis tyrimas buvo paskelbtas 1913 m. pavadinimu „Paveldimumas ir vėžys. Mičigano universiteto patologijos laboratorijoje atliktų klinikinių atvejų analizės išvados 1895–1913 m.“. Minėtas straipsnis buvo paskelbtas žurnale *Archives of Internal Medicine*.<sup>6</sup>

Visgi šis svarbus tyrimas buvo deramai įvertintas tik po kelių dešimtmečių – galbūt taip įvyko todėl, kad idėja apie vėžio paveldimumą buvo labai tolima to meto medicinos minčiai. Nedaug kas atkreipė dėmesį ir į Warthino darbo perėmėją Mičigano universitete Carlą Wellerį, kuris tęsė savo pirmtako tyrimus.

Galimas daiktas, kad eugenikos principus ir jų taikymą sveikatos apsaugai Warthinas pradėjo propaguoti įkvėptas būtent G. šeimos tyrimo ir norėdamas sumažinti sergamumą vėžiu.<sup>7</sup>

XX a. septintajame dešimtmetyje, kai Amerikos visuomenėje atsirado ir kitokia medicininė mintis, Warthino ir Wellerio darbus tęsė jaunas ir energingas Henry'is Lyncas (jį minėjau septintame skyriuje). Lyncas gyveno ir dirbo Omahos mieste (Nebraskos valstijoje).

Stebėdamas kelias tos pačios giminės kartas, gyvenančias tradiciniuose gyvulininkystės ir augalininkystės ūkiuose, Lyncas aptiko, kad kartais keliems šeimoms nariams išsivystydavo toks pat vėžio auglių derinys: krūties ir kiaušidžių, storosios žarnos, gimdos ir kasos vėžys bei melanoma. Jam teko

gerokai pasirausti medicininės literatūros lentynose, tačiau galiausiai pavyko rasti ir perskaityti originalų Warthino straipsnį, kuris 1913 m. buvo paskelbtas žurnale *Annals of Internal Medicine*. Lynchas pastebėjo stebėtinus panašumus tarp G. šeimos narių ir savo pacientų. 1965 m. jis perskaitė pranešimą Amerikos gydytojų akademijoje ir net susitiko su Warthino anūku, kuris tuo metu dirbo gydytoju Bostone.

Kaip ir Warthinas, Lynchas pralenkė savo laiką. XX a. viduryje mokslą visiškai persmelkė įsitikinimas, kad vėžį sukelia tokie aplinkos veiksniai, kaip teršalai, nuodai, radiacija ir kt. Iš tiesų, šių veiksmų poveikis dažnai *paskatina* įvairių navikų vystymąsi (pavyzdžiui, saulės spinduliai sukelia odos vėžį). Visgi to, kad vėžys yra DNR liga ir kad visas pirmiau minėtas aplinkos poveikis navikus sukelia todėl, kad pažeidžia DNR, mokslininkai XX a. septintajame dešimtmetyje dar nežinojo. Jie negalėjo suprasti ir to, kad iš kartos į kartą perduodamos DNR mutacijos taip pat gali būti vėžio priežastis.

Prisimindamas tuos laikus Lynchas sakė: „Manimi niekas netikėjo. Labai stengiausi, bet taip ir nesugebėjau gauti dotacijos giminės vėžiui tyrinėti.“

Jis pasakojo, kad norėdamas tirti šeimas, kuriose pasireiškia paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas, pateikė paraišką dėl finansavimo vienam iš Nacionalinių sveikatos institutų. Šiandien žinoma, kad minėtą sindromą sukelia garsiųjų genų BRCA1 ir BRCA2, taip pat keleto kitų genų mutacijos. Tuo metu norint pasiekti, kad panašaus pobūdžio projektas būtų finansuojamas valstybės lėšomis, keli recenzentai turėjo atvykti ir asmeniškai pasikalbėti su pareiškėju, o vėliau pateikti palankią išvadą.

Aplinkos epidemiologija – mokslas apie aplinkos veiksnių įtaką ligos susidarymo rizikai, pavyzdžiui, apie tai, kaip tabako dūmai arba asbesto poveikis didina tikimybę susirgti plaučių vėžiu. Nacionaliniai sveikatos institutai į Lyncho laboratoriją Omahoje nusiuntė ekspertų komisiją – tris žymius epidemiologus.

Lynchas parengė skaidres ir pateikė išankstinius duomenis, kuriais grindė savo paraišką. Jis pasakojo: „Demonstruodamas šį pristatymą pastebėjau, kaip vienas kviestinis ekspertas nekantriai žvilgčioja į laikrodį. Išklausęs pusę pranešimo jis atsistojo ir, man kalbant, priėję prie mano padėjėjos paprašė pakeisti lėktuvo bilietą į ankstesnį skrydį iš Omahos. Jis jai, o vėliau ir man pasakė išgirdęs pakankamai, kad suprastų, jog visiškai neišmanau epidemiologijos!“

Kai komisija lankėsi dėl kitos dotacijos, Lynchas pristatė jos nariams savo tirtas šeimas, sirgusias liga, kuri vėliau buvo pavadinta FAMM sindromu (paveldima piktybinė melanoma ir kasos vėžys, kuriuos, kaip dabar žinoma, sukėlė geno CDKN2A mutacija).

„Šie Nacionalinių sveikatos institutų ekspertai buvo bent jau mandagūs ir mano pranešimą išklausė iki galo“, – pasakojo Lynchas. Po to komisijos nariai papietavo, baigė laboratorijos, kuri kreipėsi dėl dotacijos, patikrinimą, ir Lynchas pats juos nuvežė į oro uostą.

Jis atmena, kaip prieš išlipdamas iš automobilio vienas žymus vėžio epidemiologijos specialistas papurtė galvą ir, lyg atsiprašydamas, atsiduso: „Žinote, tai, kad šie giminaičiai sirgo įvairiomis vėžio formomis – tik sutapimas. Kad ir ką sakytumėte, netikiu vėžiu, kuris kankina ištisas gimines.“

Vėliau jis pasiūlė Lynchui pamėginti pertvarkyti tyrimų programą ir sutelkti dėmesį į aplinkos taršą, su kuria susidūrė minėti pacientai, arba į tai, kaip jie maitinasi.

Knygoje *The Structure of Scientific Revolutions (Mokslinių revoliucijų struktūra)* mokslo istorikas Thomas Kuhnas aprašė, kaip mokslininkai ir visuomenė į pasaulį žvelgia per vyraujančios vertybių ir įsitikinimų sistemos prizmę. Klasikinis pavyzdys to, kaip sunku atsakyti klaidingos paradigmos, gali būti Koperniko ir Galilėjaus istorijos – įrodymų, kad Žemė sukasi aplink Saulę, šie mokslininkai pateikė tais laikais, kai visi buvo įsitikinę, jog Saulė (taip pat visos žvaigždės ir planetos) sukasi aplink Žemę. Po Galilėjaus mokslinės revoliucijos žvaigždės naktiniu dangaus skliautu judėjo taip pat, kaip ir anksčiau. Jų trajektorijos, kurias dangaus kūnų stebėtojai dar žiloje senovėje pavaizdavo papirusuose, nepasikeitė. Tačiau pasikeitė paradigma – Žemė ir žmogus daugiau nebebuvo visatos centre. Turimi dangaus kūnų stebėjimo rezultatai buvo permąstyti atsižvelgiant į naują ir kur kas tikslesnę visatos sandaros versiją.

Šiandien biologija ir medicina yra ant genominės revoliucijos bangos, kuri panašiai keičia mūsų požiūrį į ligas ir jų atsiradimo priežastis. Pažvelgus į Warthino ir Lyncho laikus per mūsų dabartinės paradigmos prizmę atrodo labai kvaila, jog jų amžininkai buvo apimti kolektyvinės *psichozės* ir tuoj pat atmetė mintį, kad genetiniai mechanizmai, kurie buvo ištirti atlikus bandymus su vaisinėmis muselėmis ir kitais gyvūnais, gali paaiškinti ir kai kurias genetines žmogaus ligas.

Visgi šiuolaikiniai žmonės (įskaitant mokslininkus, gydytojus ir, nebijau pripažinti, genetikos specialistus) ne taip jau labai skiriasi nuo ankstesnių kartų ar net maždaug prieš 2000 metų gyvenusio Ptolemajo amžininkų. Nepaisant milžiniškos dabartinės technologinės pažangos ir gausių mokslinių žinių apie visatos sandarą, psichologiškai mums vis dar būdingas *bandos mąstymas*. Toks mąstymas labai plačiai paplitęs. Jis pasireiškia tada, kai mūsų prielaidoms apie pasaulį pernelyg greitai pritaria aplinkiniai, kurie tokias idėjas ima laikyti neginčytina tiesa bei atmeta bet kokias abejones ir skepticizmą. Mes, savo ruožtu, stengiamės stiprinti aplinkinių tikėjimą mumis.

Net aš, visa širdimi atsidavęs genetikai ir tiesiog ją įsimylėjęs, matau pakankamai įrodymų to, kad šiandien švytuoklė gerokai nukrypo į kitą pusę – ėmėme tikėti, kad genetika ir DNR sekoskaita gali išspręsti visas asmenines sveikatos problemas.

Pamenu vieną pacientą vardu Julesas, kuris dirbo gydytojo padėjėju. Jam buvo diagnozuotas retas genetinis sindromas, kuris gali sukelti *porfiriją*. (Porfirijos – tai ligų grupė, kuriomis sergant organizme kaupiasi *porfirinai* vadinami junginiai.) Apskritai kalbant, porfirinai yra labai svarbios medžiagos, būtinos sintetinant hemoglobina, kuris iš plaučių po visas mūsų organizmo ląsteles išnešioja deguonį. Visgi kai dėl porfirijos šių junginių susikaupia pernelyg daug, pacientui ima reikštis įvairūs nemalonūs simptomai – nuo skausmų iki nervų sistemos pažeidimų ir net ir ūminio paralyžiaus. Be to, žmonėms su tokiomis genetinėmis savybėmis simptomai pasireiškia ne visada. Porfirija pasitaiko maždaug vienam iš aštuonių tūkstančių žmonių.

Julesas papasakojo, kodėl kreipėsi į mane – jis norėjo atlikti savo genomo sekoskaitą, nes manė, kad serga *dar viena* reta genetinė liga, dėl kurios ant jo kūno atsirado „balintos kavos“ dėmės (tamsūs, netaisyklingos formos apgamai). Julesas sakė informacijos apie savo simptomus ieškojęs internete. Jis kreipėsi į mane, nes atsižvelgdamas į paieškos internete rezultatus nusprendė, kad serga genetinė liga – *I tipo neurofibromatoze* (kuria sukelia *neurofibromino* baltymo geno mutacija). Šia liga serga vienas iš trijų ar keturių tūkstančių asmenų.

Tačiau tai dar buvo ne viskas. Jis man pasakė, kad serga dar viena genetinė liga, nors apie ją ir nėra informacijos jo sveikatos dokumentuose, t. y. *hemochromatoze*, viena iš dažniausių recesyvių ligų, kuri pasireiškia vienam iš

200 žmonių. Sergant šia liga, organizmas iš maisto pasisavina pernelyg daug geležies.

Taigi Julesas nusprendė, kad jo „genetinių ligų trijulė“ yra naujas metabolinis sindromas – tai paaiškintų pilvo skausmo priepuolius, dėl kurių jis kas keletą mėnesių kreipdavosi skubios medicininės pagalbos.<sup>8</sup>

Ši istorija man pasirodė neįtikėtina! Kaip vienas pacientas gali sirgti trimis retomis Mendelio tipo genetinėmis ligomis? Tai taip pat neįmanoma, kaip ir per vieną dieną gauti tris žaibo smūgius. Atlikus greitąją medicininės literatūros paiešką „Medline“ duomenų bazėje, nepavyko rasti nė vienos užuominos apie tokį trigubą genetinį susirgimą. Trumpam pamaniau, kad gal šiam žmogui būdingas niekada neaprašytas sindromas, susijęs su mutaciją sukeliančiu genu, dėl kurio viename organizme gali išsivystyti kelios genetinės ligos. Gal man pavyko aptikti visiškai naują sindromą? Susijaučiau – Julesas gali tapti pirmuoju Lipkino sindromu sergančiu pacientu! Keletą akimirkų įsivaizdavau šį puikų, naują mano vardu pavadintą sindromą.

Visgi kažką įtarti pradėjau jau tada, kai paklausiau Juleso, ar galėčiau gauti laboratorinių tyrimų duomenis, kurie buvo atlikti jam dėl skausmo priepuolių kreipusis į kitų ligoninių skubios pagalbos skyrius – tai padėtų man geriau suprasti aptariamas ligas. Pradžioje toks entuziastingas mano pacientas kažkodėl sutriko, vos pradėjus kalbėti apie medicininių dokumentų perdavimą iš kitų ligoninių. Tai buvo keista, nes šis žmogus, kalbant apie jo sveikatos istoriją ir įtariamas ligas, atrodo, buvo linkęs bendradarbiauti.

Mano abejonės vis stiprėjo, tad įdėmiai apžiūrėjau netaisyklingos formos apgamus ant jo odos ir rimtai paklausiau: „Ar pasitaiko, kad šių balintos kavos dėmių centrai pamėlynuoja, o likusi dalis tampa rožinė?“

„Taip! – patvirtino pacientas išplėtęs akis. – Tikrai! Būtent taip ir būna!“

Na jau ne, tokio dalyko negali būti, čia aš truputėlį gudravau. Balintos kavos spalvos dėmės nemėlynuoja ir jų kraštai niekada netampa rožiniai, nesvarbu, kokia genetinė ar negenetinė liga sirgtų jas turintis asmuo. Ir nors Julesas tikrai sirgo porfirija, apie visas kitas ligas jis sakė netiesą.

Pasak seno gero gydytojų priežodžio, „dažniausiai vyksta įprasti dalykai“. Taigi, jeigu esate gydytojas, labiau tikėtina, kad aptiksite neįprastą žinomos ligos atmainą, negu visiškai naują ligą. Tada staiga supratau, kuo iš tiesų sirgo Julesas – atrodo, be pirmojo reto genetinio sutrikimo, jis turėjo dar vieną pro-

blemą, kurią dažnai mini gydytojai ir psichologai – Miunhauzeno sindromą.

Šis psichikos sutrikimas pavadintas pagerbti XVIII a. gyvenusį vokiečių baroną fon Miunhauzeną, kuris garsėjo perdėtais ekstravagantiškais pasakojimais apie savo nuotykius kariuomenėje. Minėtu sindromu (kurio genetinės priežastys kol kas nenustatytos) sergantys asmenys elgiasi, lyg sunkiai sirgtų, nors iš tiesų taip nėra. Manoma, kad iš dalies šį susirgimą gali sukelti noras atkreipti į save dėmesį.

Spėju, jog pirmosios genetinės ligos diagnozė padarė Julesui didelį įspūdį, tad jis panorio atlikti papildomus tyrimus manydamas, kad jeigu daugiau sužinos apie savo genus, tai padės jam išspręsti visas sveikatos problemas, nesvarbu, genetinės jos, ar ne. Žinoma, neturėdamas rimto pagrindo atlikti šio asmens genomo sekoskaitą, nepanorau to daryti nuogaustaudamas, kad po to jis dar labiau stengsis atkreipti į save dėmesį.

Prisimenu dar vieną pacientę, kurią pavadinkime Angela. Angela buvo puikios sportinės formos, labai protinga ir sėkmingai dirbo vadovaujamą darbą. Sulaukusi trisdešimties ji neturėjo sveikatos problemų, nieko ypatingo nebuvo ir jos sveikatos istorijoje. Visgi pasidomėjęs jos giminaičių sveikata sužinojau, kad jos dėdė, būdamas vos keturiasdešimties, patyrė insultą. Egzomo sekoskaita dėdei buvo atlikta vykdant mokslinį tyrimą laboratorijoje, kurios darbuotojus labai įkvėpė genetikos galimybės aptikti anksčiau nenustatytas ligas. Vis dėlto galbūt jie buvo nepakankamai patyrę ir nesugebėjo suprasti, ar aptiktas genetinis variantas yra nepavojingas polimorfizmas, ar ligą sukelianti mutaciją. Atlikus genomo sekoskaitą, nepavyko nustatyti Angelos dėdės insulto priežasčių, tačiau buvo aptikti du atskiri genetiniai variantai, kurių klinikinė reikšmė nežinoma. Šie pokyčiai nustatyti genuose, kurie anksčiau buvo siejami su įgimtomis vaiko širdies ydomis (nesusijusiomis su insulto rizika), nors niekas giminėje tokia liga nesirgo. Be to, dėdei buvo nustatyti dar keli neaiškios reikšmės genetiniai variantai, kurių ryšys su vėžiu gerai žinomas (trys variantai buvo susiję su paveldimu krūties vėžiu ir vienas – su paveldimu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu), nors artimiesiems vėlgi nebuvo pasireiškusios šios vėžio formos. Taigi Angela, sveika ir darbšti moteris, daug dėmesio skyrusi savo karjerai ir šeimai, kreipėsi į mane tokia nusiminusi ir sunerimusi, lyg jai staiga būtų nustatyta didesnė širdies ligos arba įvairių vėžio formų išsivystymo riziką, kurią ji gali perduoti savo vaikams. Po to, kai ją apžiūrėjau,

susipažinau su jos sveikatos istorija ir nusiunčiau atlikti genetinius tyrimus į daugiau patirties turinčią molekulinės diagnostikos laboratoriją, tapo aišku, kad minėtos ligos jai negresia. Visgi reikia nepamiršti, kad tokia pernelyg „kruopšti“ diagnostika anksčiau sveiką ir laimingą moterį galėjo paversti žmogumi, kuris jaučiasi ligoniu ir nepagrįstai baiminasi dėl savo ateities.

Mano kolega – Mičigano universitetinės ligoninės onkologas, papasakojo man dar vieną atvejį apie tai, kas gali atsitikti dėl pernelyg didelio susižavėjimo genetika. Maždaug dvidešimties metų moteris, kuri buvo kurčia ir turėjo raidos sutrikimų, todėl gyveno slaugos namuose, buvo nugabenta į ligoninę dėl neįprastų traukulių. Ši moteris buvo prižiūta prie medicininio vežimėlio – kad nesusižalotų. Moteris negalėjo kalbėti ir suprasti gydytojų klausimų, tad tiesiog lėtai raitėsi. Ji nevienodu ritmu blaškėsi lovoje, sukiojo galvą į šonus, o kojas judino aukštyn ir žemyn, lyg gulėdama bandytų vaikščioti. Laboratoriniai tyrimai ir apžiūra nepadėjo paaiškinti jos paslaptingos būklės. Gydantis gydytojas pagalvojo, kad galbūt pacientę ištiko netipinis epilepsijos priepuolis, ir nusiuntė ją neurologo konsultacijos. Šis apžiūrėjo pacientę, tačiau nieko ypatingo neaptiko. Vėliau jai buvo padaryta elektroencefalograma, tačiau ji nerodė traukulių.

Atrodė, kad ši pacientė yra juodoji dėžė, į kurios vidų tiesiog neįmanoma patekti. Vienas gydytojas iškėlė prielaidą, kad galbūt ji serga kokiu nors retu genetiniu sindromu, todėl kreipėsi į klinikinės genetikos skyrių, prašydamas padėti nustatyti diagnozę. Labai gerbiamas ir žymus medicininės genetikos specialistas (jis paprašė neminėti jo pavardės, nes nenori perdėti dėmesio, kuris trukdytų jam ramiai dirbti savo darbą), peržiūrėjo pacientės kortelę ir pasikalbėjo su kitais gydytojais. Po to priėjo prie jos lovos, atsisėdo šalia ir tiesiog stebėjo, kaip ji blaškosi. Tada atsistojo, nuėjo prie slaugytojų posto ir paprašė pinceto bei indelio. Kiek nustebusi viena slaugytoja nuėjo ieškoti pinceto tarp chirurginių reikmenų. Grįžusi ji atidavė instrumentus genetikui, ir šis grįžo į moters palatą. Visi, kurie matė šiuos jo veiksmus, buvo suglumę. Po kelių minučių genetikas išėjo rankoje laikydamas indelį ir sėdo prie mikroskopo. Jis greitai paruošė mėginį ir per mikroskopą pamatė erkutę *Sarcoptes scabiei*, dar vadinamą niežų erkute. Šie parazitai perduodami iš žmogaus žmogui arba per nešvarią patalynę ir drabužius. Žinoma, kad medicinos įstaigose esantiems žmonėms pavojus užsikrėsti šiomis erkutėmis yra didesnis. Parazitai prasi-

skverbia į žmogaus odą ir sukelia stiprų alerginį niežulį, dažniausiai ant riešų ir kulksnių.

Taigi įprasti dalykai dažnesni, o tarp arklių nebuvo vienaragio. Pacientė nesirgo retu genetiniu sindromu, kuris būtų paaiškinęs jos raidos sutrikimą, kurtumą ir traukulius. Tiesiog ji buvo gydoma slaugos namuose ir sirgo niežais. Galbūt ji ir serga kokia nors raidos sutrikimą sukeliančia genetinė liga, tačiau ši liga nesusijusi su minėtu konkrečiu atveju. Genetinių priežasčių negalima nagrinėti neatsižvelgiant į aplinką, o pacientė į skubios pagalbos skyrių pateko ne dėl genetinių ypatybių.

XX a. pradžioje ir vėliau, septintajame dešimtmetyje, daug kompetentingų gydytojų ir mokslininkų psichologiškai tiesiog nepajėgė atsisakyti visuotinai pripažintų įsitikinimų (kurie, kaip šiandien matome, buvo klaidingi) dėl genetikos svarbos medicininai ir suprasti informacijos, kurią skelbė tokie pradininkai kaip Warthinas ir Lyncas.

Tačiau praėjo šiek tiek laiko, ir dabar matome, kad žiniasklaida skiria didžiulį dėmesį atskiriems genams, tariamai galintiems paaiškinti tam tikras asmens savybes, kurių paveldėjimo mechanizmas neaiškus – nuo homoseksualumo iki kairiarankystės ar net nusikalstamų polinkių. Gali būti, kad būtent dėl tokio žiniasklaidos spaudimo į mane kaip pacientai kreipiasi daug protingų, išsilavinusių žmonių, kurių protuose jau susidėliojo modelis: genai = likimas. Kai kuriems iš jų genetika tapo standartiniu ir kartais lemtingu jų medicininių ir net gyvenimiškų problemų paaiškinimu, ir jie nesupranta, kad likimas daugiausia priklauso nuo to, kokį gyvenimo būdą jie pasirenka ir kaip stengiasi racionaliai paaiškinti pasirinkimus, dėl kurių vėliau tenka gailėtis.

Ne kartą buvo taip, kad į mane kreipėsi pacientai tiesiog maldavo atlikti jų genomo sekoskaitą dar prieš papasakodami, dėl kokių sveikatos problemų jie nerimauja. Galbūt dėl amerikiečiams būdingo įsitikinimo, kad technologijos gali išspręsti visas jų problemas, man tenka skirti nemažai laiko ir jėgų bandant paaiškinti, jog genomo seka negali papasakoti to, ką jie nori žinoti apie su sveikata susijusią savo ir savo palikuonių ateitį. Tokiais atvejais man atrodo, kad tikėjimas genetika kaip ateities spėjimo priemone primena tikėjimą astrologija. Akivaizdu, kad turime laikytis labiau subalansuoto požiūrio, t. y. pripažinti genetikos svarbą taikant individualius gydymo metodus. Tačiau tuo

pat metu nedarykime klaidos teigdami, kad genetika – tai medicinos panacėja, leidžianti tiksliai numatyti ateitį ir išspręsti visas su gydymu ir diagnostika susijusias giminės problemas. Šis klausimas gali tapti labai aktualus, nes dėl pernelyg sudėtingos diagnostikos medicinos paslaugų išlaidos gali nevaldomai augti, o kai kurių labai brangių genetinės medicinos metodų taikymas gali paskatinti socialinę nelygybę.

Ir paskutinis priminimas pacientams: genetinės medicinos paskirtis – tiksliau nustatyti galimo susirgimo riziką. Ji visada susijusi su tikimybe, o ne su tikrumu. Net tada, kai kalbama apie retas genetines ligas, kurių pasireiškimo tikimybė labai didelė (t. y. kai esant tam tikrai mutacijai, pavyzdžiui, Huntingtono ligos, tikimybė, kad liga pasireikš, yra 99 proc.), jeigu gydytojas arba genetikas tvirtina tiksliai *žinąs*, kas jūsų laukia ateityje – susiraskite kitą gydytoją!



## PASTABOS

### PIRMAS SKYRIUS. PARYŽIETĖ NAMŲ ŠEIMININKĖ

1. Gošė liga gali būti trijų pagrindinių tipų. Pirmojo tipo liga pirmiausia pasireiškia kauluose, kepenyse, blužnyje, plaučiuose ir kraujo ląstelėse. Antrojo ir trečiojo tipo liga paveikia dar ir smegenis. Šioje knygoje kalbama apie pirmojo tipo Gošė ligą, kuri pasitaiko dažniausiai.
2. Nors draudikas teigė, kad Hermansky'io ir Pudlako sindromas neturės įtakos Napoleono gydymui, tai netiesa. Net jei šiai ligai kol kas netaikoma pakaitinė fermentų terapija, kaip sergant Gošė liga, nustatčius diagnozę galima gauti svarbios informacijos apie ankstyvus vidinio kraujavimo simptomus, kitokią ligos raidą ir ją gydyti.
3. Retųjų vaistų įstatyme retoji liga apibrėžiama kaip liga, kuria Jungtinėse Amerikos Valstijose serga mažiau negu du šimtai tūkstančių žmonių.
4. D. W. Haslam and W. P. James, „Obesity“, *Lancet* 366, no. 9492 (2005): 1197-209.
5. W. Yang, T. Kelly, and J. He, „Genetic Epidemiology of Obesity“, *Epidemiology Review* 29 (2007): 49-61.

### ANTRAS SKYRIUS. NEIŠGYDOMIEJI

1. Paradoksas, tačiau šis metodas vis labiau populiarėja tarp vienišų dirbančių moteriškosios lyties niujorkiečių.
2. Robert C. Green et al., „Disclosure of APOE Genotype for Risk of Alzheimer's Disease“, *New England Journal of Medicine* 361 (July 16, 2009): 245-54.
3. Dena Davis, „Alzheimer Disease and Pre-Emptive Suicide“, *Journal of Medical Ethics* 40 (2014): 550–51, doi:10.1136/medethics-2013-101615, <http://jme.bmj.com/content/40/8/550>
4. „Scientists Isolate ‘Crown Jewel’—Huntington's Disease Gene“, press release, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, March 23, 1993, <http://www>.

- ninds.nih.gov/news\_and\_events/news\_articles/pressrelease\_huntingtons\_032393.htm.
5. US Huntington's Disease Genetic Testing Group, *Genetic Testing for Huntington's Disease: Its Relevance and Implications*, revised (New York: Huntington's Disease Society of America, 2003), <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/Genetic-Testing-for-HD.pdf>.
6. Simon C. Warby et al., „Huntington Disease“, *Gene Reviews* (last update December 11, 2014), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
7. Margaret R. McLean, „When What We Know Outstrips What We Can Do“, *Issues in Ethics* 9, no. 2 (Spring 1998), Mark Kula Center for Applied Ethics, Santa Clara University, <http://www.scu.edu/ethics/publications/iie/v9n2/outstrips.html>.

## TREČIAS SKYRIUS. AUKŠTUMŲ LIGA

1. Kitas pavadinimas – *vegetacinė nervų sistema*.
2. Edine W. Tiemersma et al., „Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review“, *PLOS One* 6, no. 4 (2001): e17601, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070694/>.
3. „Breeding Out Disease“, transcript, CBS News, October 26, 2014, <http://www.cbsnews.com/news/breeding-out-disease-with-reproductive-genetics/>.
4. David Baltimore et al., „A Prudent Path Forward for Genomic Engineering and Germline Gene Modification“, *Science* 348, no. 6230 (March 19, 2015): 36-38, doi:10.1126/science.aab1028.
5. Shailaja Gada Saxena and Dhananjaya Saranath, „Single-Cell Polymerase Chain Reaction-Based Pre-Implantation Genetic Diagnosis Using Fragment Analysis for B-Thalassemia in an Indian Couple with B-Globin Gene Mutations“, *Journal of Human Reproductive Sciences* 5, no. 3 (September–December 2012): 289–92, PMC3604838.
6. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, „Use of Preimplantation Genetic Diagnosis for Serious Adult Onset Conditions: A Committee Opinion“, *Fertility and Sterility* 100, no. 1 (July 2013): 54–57, [http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Ethics\\_Committee\\_Reports\\_and\\_Statements/PGD\\_for\\_adult\\_onset\\_2013.pdf](http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Ethics_Committee_Reports_and_Statements/PGD_for_adult_onset_2013.pdf).
7. Ten pat.
8. American Academy of Pediatrics, „Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children“, *Pediatrics* 131, no. 3 (March 2013), <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/131/3/620.full.pdf>.
9. K. Sermon, „Preimplantation Genetic Diagnosis for Huntington's Disease with Exclusion Testing“, *European Journal of Human Genetics* 10, no. 10 (2002): 591–98.

10. S. Baruch, „Preimplantation Genetic Diagnosis and Parental Preferences: Beyond Deadly Disease“, *Houston Journal of Health Law & Policy* 8 (2008): 245–70.
11. N. Lewis, „Papyrus Oxyrhynchus 744“, *Life in Egypt Under Roman Rule* (orig. 1983; Oxford, UK: Clarendon Press, 1985), 54.
12. Catrina Banks Whitley and Kyra Kramer, „A New Explanation for the Reproductive Woes and Midlife Decline of Henry VIII“, *Historical Journal* 53, no. 4 (2010): 827.
13. W. Dondorp et al., „ESHRE Task Force on Ethics and Law 20: Sex Selection for Non-Medical Reasons“, *Human Reproduction* 28 (2013): 1448.
14. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, „Use of Preimplantation Genetic Diagnosis for Serious Adult Onset Conditions.
15. Select the Gender of Your Next Baby“, Fertility Institutes, <http://www.fertility-docs.com/programs-and-services/gender-selection/select-the-gender-of-your-baby-using-pgd.php>, prieiga 2015 m. spalio 14 d.
16. Emily Bazelon, „New Study Exposes Sex-Selective Abortion Bans for What They Are: Just Another Way to Restrict Abortion“, *Slate*, June 3, 2014, [http://www.slate.com/blogs/xx\\_factor/2014/06/03/sex\\_selective\\_abortion\\_new\\_study\\_debunks\\_the\\_myth\\_that\\_it\\_is\\_widespread.html](http://www.slate.com/blogs/xx_factor/2014/06/03/sex_selective_abortion_new_study_debunks_the_myth_that_it_is_widespread.html).
17. K. Madan, „Impact of Prenatal Technologies on the Sex Ratio in India“, *Genetics in Medicine* (June 2014): 425-32.
18. Ten pat.
19. Ten pat.
20. Ten pat.
21. Ten pat.
22. Gallup News Service, „Family Values Differ Sharply Around the World“, November 7, 1977, <http://www.gallup.com/poll/4315/family-values-differ-sharply-around-world.aspx>.
23. „National Health Expenditures 2013 Highlights“, Centers for Medicare & Medicaid Services, <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/downloads/highlights.pdf>.

## KETVIRTAS SKYRIUS. „AKLASIS“ POKERIS IR RŪKYTA LAŠIŠA

1. European Commission, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons—Occurrence in Foods, Dietary Exposure and Health Effects* (Brussels: European Commission Scientific Committee on Food, December 4, 2002), [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out154\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out154_en.pdf).
2. K. O. Honikel, „The Use and Control of Nitrate and Nitrite for the Processing of Meat Products“, *Meat Science* 78, nos. 1–2 (January 2008): 68–76, doi:10.1016/j.

## PASTABOS

- meatsci.2007.05.030. Taip pat žr. Food Safety and Inspection Service, *Processing Inspectors' Calculations Handbook*, revised ed. (Washington, DC: US Department of Agriculture, 1995), <http://www.fsis.usda.gov/OPPDE/rdad/FSISDirectives/7620-3.pdf>.
3. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, „IARC Monographs Evaluate Consumption of Red Meat and Processed Meat“, pranešimas žiniasklaidai 2015 m. spalio 26 d., [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240_E.pdf).
  4. Cathy C. Laurie et al. „Detectable Clonal Mosaicism from Birth to Old Age and Its Relationship to Cancer“, *Nature Genetics* 44, no. 6 (2012): 642-50.
  5. „PubMed“ prieinama šiuo adresu: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
  6. D. M. Eddy, „Practice Policies: Guidelines for Methods“, *JAMA* 263, no. 13 (1990): 1839–41, doi:10.1001/jama.263.13.1839, PMID 2313855.

## PENKTAS SKYRIUS. BLOGASIS ANTRININKAS

1. Stephen S. Raab et al., „The ‘Big Dog’ Effect: Variability Assessing the Causes of Error in Diagnoses of Patients with Lung Cancer“, *Journal of Clinical Oncology* 24, no. 18 (June 20, 2006): 2808-14.
2. Robert Bazell, *HER-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer* (New York: Random House, 1998).
3. Labai naudinga JAV Nacionalinių sveikatos institutų interneto svetainė, kurioje galima atlikti su įvairiomis genetinėmis ligomis ir mutacijomis, įskaitant ir vėžį, susijusių klinikinių tyrimų paiešką: <https://clinicaltrials.gov>.

## ŠEŠTAS SKYRIUS. MADONA SU KŪDIKIU, MŪRAS IR SKIEDINYS

1. Massimo Calabresi, „Is Osama bin Laden Dying... Again?“ *Time*, June 30, 2008, <http://content.time.com/time/nation/article/0.8599.1819280.00.html>.
2. D. Viljoen, „Congenital Contractural Arachnodactyly (Beals Syndrome)“, *Journal of Medical Genetics* 31, no. 8 (1994): 640–43, PMC 1050028.
3. Tam tikrų rūšių jungiamasis audinys atlieka svarbų vaidmenį užkertant kelią vėžio ląstelių dauginimuisi ir plitimui. Taigi reakcijos, kuriose dalyvavo transformuojantis beta augimo faktorius, pradžioje buvo aprašytos vėžio gydymo kontekste, ir tik vėliau paaiškėjo, kad jos susijusios ir su Loeyso ir Dietzo sindromo, Marfano sindromo ir kitų jungiamojo audinio ligų išsivystymu.
4. Visas geno pavadinimas – *Mothers Against DPP Homolog 4 (Motinos prieš DPP Homolog 4)*, SMAD3 tėra santrumpa. Kaip ir daugelis genų, įskaitant pirmiau aprašytą transformuojantį beta augimo faktorių, SMAD3 šis vaizdingas pavadinimas suteiktas ne dėl jo biologinių funkcijų, o dėl istorinių priežasčių, susijusių su pradiniu atradimu ir genetinių vaisinių muselių tyrimu.

## SEPTINTAS SKYRIUS. PAŽINK SAVO GENOMĄ

1. American College of Medical Genetics and Genomics, „Points to Consider in the Clinical Application of Genomic Sequencing“, politikos pareiškimas, 2012 m. gegužės 15 d. [https://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical\\_Application\\_of\\_Genomic\\_Sequencing.pdf](https://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical_Application_of_Genomic_Sequencing.pdf).
2. Robert C. Green et al., „ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing“, *Genetic Medicine* 15, no. 7 (July 2013): 565-74.
3. „Wilson Disease“, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. liepos 23 d., <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/digestive-diseases/wilson-disease/Pages/facts.aspx#sec6>.
4. Erika Check, „Scientists to Sequence Genomes of Hundreds of Newborns“, *News-blog (Nature blog)*, September 4, 2013, <http://blogs.nature.com/news/2013/09/scientists-to-sequence-hundreds-of-newborns-genomes.html>.

## AŠTUNTAS SKYRIUS. XX–XY KARTA

1. Christine Rosen, „Eugenics—Sacred and Profane“, *New Atlantis* 2 (Summer 2003): 79–89.
2. Anoniminis aštuoniasdešimt šešerių metų amžiaus Tay’aus ir Sachso mutacijos nešiojojo laiškas. Anonymous, „Tay-Sachs Test“, *Jewish Chronicle*, September 28, 2012.
3. Gina Kolata, 2012 m. spalio 3 d.
4. Ši frazė pavartota 1921 m. vykusios Antrosios tarptautinės eugenikos konferencijos logotipe. Žr. įrašą *Eugenics* svetainėje <http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Eugenics>.
5. Theodore'o Roosevelto laiškas Charlesui Davenportui, 1913 m. sausio 3 d. Paskelbta svetainėje *Letters of Note*, <http://www.lettersofnote.com/2011/03/society-has-no-business-to-permit.html>.
6. Joshua A. Kirsch, „When Racism Was a Science: Haunted Files: The Eugenics Record Office Recreates a Dark Time in a Laboratory's Past“, *New York Times*, October 13, 2014, [http://www.nytimes.com/2014/10/14/science/haunted-files-the-eugenics-record-office-recreates-a-dark-time-in-a-laboratorys-past.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2014/10/14/science/haunted-files-the-eugenics-record-office-recreates-a-dark-time-in-a-laboratorys-past.html?_r=0).
7. Victoria Brignell, „The Eugenics Movement Britain Wants to Forget“, *New Statesman*, December 9, 2010, <http://www.newstatesman.com/society/2010/12/british-eugenics-disabled>.
8. Lutz Kaelber, „Virginia“, *Eugenics: Compulsory Sterilization in 50 American States*, <http://www.uvm.edu/~lkaelber/eugenics/VA/VA.html>, prieiga 2015 m. spalio 14 d.
9. Holmso citatos skelbtos šaltinyje: National Human Genome Research Institute, „Cases of Genetic Discrimination“, April 2, 2012, <http://www.genome.gov/12513976>.
10. JAV Holokausto memorialinis muziejus, „Final Solutions: Murderous Racial Hygiene, 1939–1945“, *Holocaust Encyclopedia*, <http://www.ushmm.org/wlc/en/article.php?ModuleId=10007064>, prieiga 2015 m. balandžio 5 d.
11. Daniel Kevles, *In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity* (New York: Knopf, 1985).
12. Deborah Josefson, „Oregon's Governor Apologises for Forced Sterilisations“, *British Medical Journal* 325, no. 7377 (December 14, 2002): 1380, <http://www.bmj.com/content/325/7377/1380.3>.
13. Peter Irons, „Forced Sterilization: A Stain on California“, *Los Angeles Times*, February 16, 2003, <http://articles.latimes.com/2003/feb/16/opinion/oe-irons16>.
14. Josefson, „Oregon's Governor Apologises for Forced Sterilisations.“
15. Kevles, *In the Name of Eugenics*; Bill Sizemore, „Virginia to Compensate Victims of Forced Sterilizations“, Associated Press, February 26, 2015, <http://bigstory.ap.org/article/5d68578493664c9b945dc5e0ecdecff2/virginia-compensate-victims-forced-sterilizations>.
16. Sizemore, „Virginia to Compensate Victims of Forced Sterilizations“.

17. Cahal Milmo, „Fury at DNA Pioneer's Theory: Africans Are Less Intelligent Than Westerners“, *Independent*, October 17, 2007, <http://www.independent.co.uk/news/science/fury-at-dna-pioneers-theory-africans-are-less-intelligent-than-westerners-394898.html>.
18. Tarptautinė žmogaus genetinių duomenų deklaracija, UNESCO, 2003 m. spalio 16 d., [http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
19. M. A. Hall and S. S. Rich, „Patients' Fear of Genetic Discrimination by Health Insurers: The Impact of Legal Protections“, *Genetics in Medicine* 2, no. 4 (July–August 2000): 214–21, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252705>.
20. National Human Genome Research Institute, „Cases of Genetic Discrimination“, paskutinį kartą atnaujinta 2012 m. balandžio 2 d., <http://www.genome.gov/12513976>.
21. Klausimas apie daugelio paveldimų ligų genetinius tyrimus žmonėms, kurių giminėje nenustatyta sunkių ligų, taip pat buvo aptartas 7 skyriuje.
22. JAV Lygių užimtumo galimybių komisija prieš geležinkelio bendrovę *Burlington Northern Santa Fe*, <http://www.eeoc.gov/eeoc/litigation/briefs/bnsf.txt>.
23. Mandy Carranza, „Genetic Tests May Bring Hope, Inspire Fear“, CNN.com, January 31, 2007, <http://www.cnn.com/2007/HEALTH/01/18/genetic.testing/>.
24. Ronas Paulas komentavo: „Daug geresnis būdas pašalinti neracionalią diskriminaciją yra pasitikėti valstijos ir vietiniu teisiniu reglamentavimu.“ Žr. Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymą *SourceWatch*, [http://www.sourcewatch.org/index.php?title=Genetic\\_Information\\_Non-Discrimination\\_Act](http://www.sourcewatch.org/index.php?title=Genetic_Information_Non-Discrimination_Act), prieiga 2015 m. lapkričio 30 d.
25. „Genetic Discrimination“, *Genetic Alliance*, <http://www.geneticalliance.org/advocacy/policyissues/geneticdiscrimination>, prieiga 2015 m. spalio 15 d.
26. Atsakingos genetikos tarybos svetainė, *Resources*, 2015 m., <http://www.councilforresponsiblegenetics.org/Help/Resources.aspx>.
27. E. T. Matloff et al., „What Would You Do? Specialists' Perspectives on Cancer Genetic Testing, Prophylactic Surgery, and Insurance Discrimination“, *Journal of Clinical Oncology* 18, no. 12 (2000): 2484–92; E. T. Matloff et al., „Changes in Specialists' Perspectives on Cancer Genetic Testing, Prophylactic Surgery, and Insurance Discrimination: Then and Now“, *Journal of Genetic Counseling* 23, no. 2 (April 2014): 164–71.
28. Amanda Cuda, „Fairfield Woman Claims Genetic Testing Led to Firing“, *CTPost*, April 29, 2010, <http://www.ctpost.com/local/article/Fairfield-woman-claims-genetic-test-led-to-firing-466136.php>.
29. Robert Klitzman, „Views of Discrimination Among Individuals Confronting Genetic Disease“, *Journal of Genetic Counseling* 19 (2010): 68–83, <http://link.springer.com/article/10.1007/s10897-009-9262-8#page-2>.
30. M. A. Hall et al., „Concerns in a Primary Care Population About Genetic Discrimination by Insurers“, *Genetics in Medicine* 7, no. 5 (May–June 2005): 311–16; Kyle Bro-

thers and Mark A. Rothstein, „Ethical, Legal and Social Implications of Incorporating Personalized Medicine into Healthcare“, *Future Medicine* 15, no. 12 (December 15, 2014): 43–51, <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/pme.14.65>.

## DEVINTAS SKYRIUS. NELYGIOS GALIMYBĖS LAIKANT VAIRAVIMO EGZAMINĄ

1. Dalya Marks et al., „Comparing Costs and Benefits over a 10 Year Period of Strategies for Familial Hypercholesterolaemia Screening“, *Journal of Public Health Medicine* 25, no. 1 (March 2003): 47–52, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12669918>.
2. *Information for Parents on U.S. Citizenship and DNA Testing*, <http://travel.state.gov/content/travel/en/legal-considerations/us-citizenship-laws-policies/citizenship-and-dna-testing.html>.

## DEŠIMTAS SKYRIUS. PIRŠTŲ ATSPAUDAI KRAUJO LAŠELYJE

1. Šiame skyriuje patiekiamos Bloodswortho citatos paimitos iš *You Tube* paskelbtos jo kalbos, nukreiptos prieš mirties bausmę, vaizdo įrašo. Kalbą Bloodsworthas sakė Vašingtono Amerikos universitete 2014 m. balandžio 17 d. Įrašą galite peržiūrėti čia: [https://www.youtube.com/watch?v=l0\\_aRaTN3LI](https://www.youtube.com/watch?v=l0_aRaTN3LI).
2. Alec J. Jeffreys, „The Man Behind the DNA Fingerprints: An Interview with Professor Sir Alec Jeffreys“, *Investigative Genetics* 4, no. 21 (November 18, 2013), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831583/>.
3. Interviu su Jeffreysu, paskelbti DNR tyrimų centro laboratorijos *Cold Spring Harbour* interneto svetainėje <https://www.dnalc.org/>.
4. Daugiau informacijos apie šią Ugandos bylą pateikta laboratorijos *Cold Spring Harbour* interneto svetainės dalyje *DNA Interactive*, <http://www.dnai.org/d/index.html>.
5. Peter Gill, *Misleading DNA Evidence: Reasons for Miscarriages of Justice* (London: Academic Press, 2014), xi. Šį ypač svarbų DNR taikymo kriminalistikoje tyrimą Gillas pagrindė daugybe pavyzdžių. Jis rašė apie tai, kaip išpainioti galvosūkį, susijusį su susimaišiusia įvairių asmenų DNR, apie atsitiktinio mėginių užteršimo problemas, taip pat apie pirmosios nacionalinės Jungtinės Karalystės genetinių duomenų bazės sukūrimą 1995 m. 2014 m. išėjusios Gillo knygos apie DNR tyrimų problemas kriminalistikoje pratarmėje JAV Nacionalinio standartų ir technologijų instituto ekspertas

- dr. Johnas Butleris rašė: „Kalbant apie DNR tyrimų taikymo kriminalistikoje plėtrą ir jų aiškinimą, per pastaruosius tris dešimtmečius niekas nenuveikė daugiau negu Peteris Gillas. Jis prisidėjo prie kiekvieno svarbaus šios srities atradimo.“
6. Kirk Noble Bloodsworth, „I Was on Death Row, and I Was Innocent“, March 10, 2014, <http://www.cnn.com/2014/03/07/opinion/bloodsworth-death-penalty/>. Taip pat žr. Susan Levine, „Ex-Death Row Inmate Hears Hoped-for Words: We Found Killer“, *Washington Post*, September 6, 2003, available at <http://www.truthin-justice.org/bloodsworth.htm>.
  7. 2015 m. rugpjūčio 28 d. pokalbis telefonu su Ray'umi Krone'u.
  8. Gill, *Misleading DNA Evidence*.
  9. Andrew Keshner, „Judge Rejects Medical Examiner's DNA Technique“, *New York Law Journal*, July 15, 2015, <http://www.newyorklawjournal.com/id=1202732139126/Judge-Rejects-Medical-Examiners-DNA-Technique?slre turn=20150725144359>.
  10. Carla Vecchiotti and Silvia Zoppis, „DNA and the Law in Italy: The Experience of The Perugia Case“, *Frontiers in Genetics* 4 (2013): 177, doi: 10.3389/fgene.2013.00177, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770918/>.
  11. Gill, *Misleading DNA Evidence*.
  12. Ten pat.
  13. Ten pat.
  14. Justin Wm. Moyer, „Amanda Knox Verdict Explained by Top Italian Court in Final, Final Word on Epic Case“, *Washington Post*, September 8, 2015, [https://www.washingtonpost.com/news/morning-mix/wp/2015/09/08/top-italian-court-explains-amanda-knox-release-in-final-final-word-on-epic-case/?tid=hybrid\\_experimentrandom\\_2\\_na](https://www.washingtonpost.com/news/morning-mix/wp/2015/09/08/top-italian-court-explains-amanda-knox-release-in-final-final-word-on-epic-case/?tid=hybrid_experimentrandom_2_na).
  15. „Former FBI Agent: Amanda Knox Is Innocent“, *Today*, NBC, September 2, 2010. Srautinį tekstą rasite čia: [http://www.today.com/id/38969942/ns/today-today\\_news/t/former-fbi-agent-amanda-knox-innocent/#.VkYp\\_rwmXzI](http://www.today.com/id/38969942/ns/today-today_news/t/former-fbi-agent-amanda-knox-innocent/#.VkYp_rwmXzI).
  16. Innocence Project, „National Academy of Sciences Urges Comprehensive Reform of US Forensic Sciences“, pranešimas žiniasklaidai, 2009 m. vasario 18 d., <http://www.innocenceproject.org/news-events-exonerations/press-releases/national-academy-of-sciences-urges-comprehensive-reform-of-u-s-forensic-sciences>.
  17. Gill, *Misleading DNA Evidence*.

## VIENUOLIKTAS SKYRIUS. GENOMO „PUOŠMENOS“

1. *Traces of Dutch 'Hunger Winter' in Genetic Material*, Universiteit Leiden News and Events, 2011, <http://www.news.leiden.edu/news/dutch-hunger-winter.html>.
2. Ten pat.
3. ETH Zurich, „Epigenetics: DNA Isn't Everything“, *ScienceDaily*, April 13, 2009, <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/04/090412081315.htm>.
4. G. L. Wolff et al., „Maternal Epigenetics and Methyl Supplements Affect Agouti Gene Expression in Aya/a Mice“, *FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Journal* 12, no. 11 (August 1998): 949–57, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707167>.
5. University of Haifa, „Exposure to Stress Even Before Conception Causes Genetic Changes to Offspring“, *ScienceDaily*, July 8, 2013, <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/07/130708114441.htm>.
6. Washington State University, „Today's Environment Influences Behavior Generations Later: Chemical Exposure Raises Descendants' Sensitivity to Stress“, *ScienceDaily*, May 21, 2012, <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/05/120521163853.htm>.

## DVYLIKTAS SKYRIUS. GENOCENTRIŠKUMO AMŽIUS

1. James Tobin, „The Rounded Life of Aldred Warthin“, *Medicine at Michigan* 11, no. 3 (Fall 2009), <http://www.medicineatmichigan.org/magazine/2009/fall/lookingback>.
2. Horace Willard Davenport, *Not Just Any Medical School: The Science, Practice, and Teaching of Medicine at the University of Michigan, 1850–1941* (Ann Arbor: University of Michigan Press, 1999), 125.
3. A. Warthin, „Recreations for Physicians“, *Annals of Internal Medicine* 5, no. 5 (November 1926).
4. Aldred Scott Warthin obituary, *Detroit Times*, May 24, 1931.
5. Brian J. Bansidhar, „Extracolonic Manifestations of Lynch Syndrome“, *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 25, no. 2 (June 2012): 103–10, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423888/>.
6. Aldred Scott Warthin, „Heredity with Reference to Carcinoma: As Shown by the Study of the Cases Examined in the Pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895–1913“, *Archives of Internal Medicine* 12 (November 1913): 546–55.
7. Eugenikos judėjimas išsamiai aprašytas aštuntame šios knygos skyriuje „XX–XY karta“.
8. Siekdamas užtikrinti paciento, tvirtinusio, kad jį vargina kelios retos genetinės ligos, konfidencialumą, nurodau ne tas problemas, dėl kurių jis į mane kreipėsi.

## RODYKLĖ

- AAT (alfa-1 antitripsino) stoka, 154–157  
ACADM genas, 137–138  
adaptvyvioji imuninė sistema, 86–88  
adenomos, riebalinės, 88  
*agouti* genas, 200  
AKT1 genas, 95–96  
albinosas, 23  
alfa-1 antitripsino (AAT) stoka, 155–156  
alkaptonurija, 206  
Alzheimerio liga:  
    ankstyva pradžia, 34–39  
    ir APOE  $\epsilon 4$  genas, 35, 38–39  
    ir baltymo pirmtako beta amiloido ( $\beta$ -amiloido) (A4) genas, 36  
    ir genai presenilinas 1 ir presenilinas 2, ir TREM2 genas, 35  
    jos demografija, 34  
    jos pradžia ir eiga, 34  
    jos rizika, 36  
    jos stadijos, 34–35  
    paveldima, 34–39  
Amerikos reprodukcinės medicinos draugija (ARMD), 50, 62  
amniocentezė, 66–67  
Ancona, Kim, 186–188  
angioedema, įgimta, 168–170  
angiotenzino receptorių II antagonistai, 113  
anonimiškumo užtikrinimas, 144  
antigenų ląstelės, 87  
antinksčių paragangliomos, 45, 50–51  
aortos aneurizma dėl Loeyso ir Dietzo sindromo, 114–115  
aortos plyšimas dėl Marfano sindromo, 110–111, 113  
apgamai, atipiniai, 124–125  
aplinkos cheminių medžiagų pažeistos DNR atkūrimo sistema, 70  
aplinkos veiksnių poveikis, 208  
APOB genas, 128  
APOE  $\epsilon 4$  genas, 35, 39–40  
apofenija, 176  
apskaiciuoti visaverčio gyvenimo metai (QALY), 167–168  
ARID1a genas, 128  
ARMD (Amerikos reprodukcinės medicinos draugija), 58, 62  
Ashworth, Dawn, 180  
asmens genomai, 9–10, 14–15, 119–139  
aspartoachilazės (ASPA) genas, 135  
atipiniai apgamai, 124–125  
ATP7B genas, 136  
Atsakingos genetikos taryba, 136  
atsitiktinė diagnozė, 123  
atsitiktiniai radiniai, 112, 123  
atvirkštinė genetinė diskriminacija ir viso genomo sekoskaita be medicininės būtinybės, 121–122  
aukštis virš jūros lygio:  
    ir paragangliomos, 47–48, 49–50  
    ir tuberkuliozė, 48  
aukštumų liga, 48–49  
autizmo spektro sutrikimas, 65–66  
autoimuniniai antikūnai, 123  
autoriteto poveikis, 85

## RODYKLĖ

- B limfocitai, 87–88  
 bakteriofagai, 176  
 bakterijos Bartonella, 124  
 balintų kavos spalvos dėmės, 210, 211  
 baltymo pirmtako beta amiloido ( $\beta$ -amiloido) (A4) genas, 36  
 bandos mąstymas, 210  
 Barker, David J. P., 197  
 Barkerio teorija, 197  
 Bazelon, Emily, 63  
 Bealso sindromas, 111  
 Bell, Alexander Graham, 148  
 Berkeley, Samantha K., 107–108  
 Berkshire Hathaway, 152  
 beta amiloidas ( $\beta$ -amiloidas), 36  
 beta hemoglobinas, 55, 57–58  
 bin Ladenas, Osama, 108–109  
 biologinė motina, 172  
 biologinė pakaitinė motinystė, 170  
 biologinis tėvas, 172  
 Blake, Ed, 184  
 blogai diferencijuotos vėžio ląstelės, 85  
 Bloodsworth, Kirk Noble, 175, 182–185  
 Bloomo sindromas, 131  
 blūznies padidėjimas, 18–19  
     Booth, John Wilkes, 110  
 Brady, Roscoe, 19  
 Braedenberger, Michael X., 67, 72–80  
 BRAF genas, 95  
 BRCA1 ir BRCA2 genai:  
     Amerikoje ir Europoje, 32, 33  
     genai, kurių mutacijų pasekmės gali būti gydomos, 11  
     ir genetinė diskriminacija, 158–159  
     ir kasos vėžys, 102–104  
     ir paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas, 207–208  
     šių genų mutacijos žydamas aškenaziams, 103–104, 127–128  
     šių genų mutacijų genetiniai tyrimai, 126  
     žydų pradininkų mutacijos juose, 25–26  
 Britanijos eugenikos draugija, 148  
 Brobst, Ann, 185  
 Buck prieš Bellą (1927 m.), 148–149, 150  
 Buck, Carrie, 149  
 Buckland, Richard, 180  
 Buffett, Warren, 152  
 Burlington Northern Santa Fe Railroad, 152–155  
 Bush, George W.), 155  
 Butler, John M., 225p5  
 Canavan (Kanavan) liga, 135  
 Carrión, Daniel, 124  
 Cas9 genas, 54  
 CBS (cistationino beta-sintazės) genas, 109  
 CCA (igimta kontraktūrinė arachnodaktilija), 111–112  
 CCR5 alelis, 77  
 CDKN2A genas, 208  
 chelatoriai, 57  
 chemoterapija, 90–92, 102–103:  
     tikslinė, 97–98  
 chirurginė patologija, 84–86  
 cholesterolis, 128, 135–136  
 choriono gaurelių biopsija, 64  
 cistationino beta-sintazės (CBS) genas, 109  
 cistinė fibrozė (CF), 14, 15  
 Coffino ir Siris sindromas (CSS), 128–130  
*Cold Spring Harbor*, laboratorija, 148, 152  
 Conti, Stefano, 191  
 Copernicus, Nicolaus, 208  
 Crews, David, 201  
 CRF-1 genas, 200  
 CRISPR (taisyklingai pertraukti trumpi susitelkę palindrominiai pasikartojimai), 53–55  
 CSS (Coffino ir Siris sindromas), 128–131  
 C1 inhibitoriai, 169  
 Čingischanas, 76, 134

## RODYKLĖ

- Danazol (vaistas), 170
- Darwin, Charles), 147
- daugybinė endokrininė 2B tipo neoplazija, 109–110
- Davenport, Charles, 148
- Davis, Dena S., 39
- Davis, Gray, 149
- De Jong, J. G. Y., 153
- deguonies katastrofa, 68–69
- deguonies radikalai, 47, 69
- deguonies sukeltos mutacijos, 68–69
- deguonis, atmosferoje, 68–69
- delecijos (iškritos) arba dubliavimo tipo mutacijos, 97
- delta hemoglobino genas, 55
- DHCR7 genas, 135–136
- diagnostikos šiuokšliadėžė, 19
- didelis aukštis virš jūros lygio:  
ir paragangliomos, 48, 49–50  
ir tuberkuliozė, 48–49
- didieji duomenys, 78
- didysis dvylikapirštės žarnos spenelis, 85
- didžioji beta talasemija, 54–55
- dirbtinis (*in vitro*) apvaisinimas (IVF), 51–52, 57–59, 117, 170, 171
- DNR,
- DNR „pirštų atspaudai“, 175–194:  
Aleco Jeffreyso atradimas, 177–180  
DNR pėdsakų mėginiai, 187–178.  
189–190, 192–193  
DNR profilio sudarymas iš mažo kopijų skaičiaus, 189–191  
DNR tyrimai po nuosprendžio, 86–187  
ir Kirko Bloodswortho išteisinimas, 175  
ir kryžminė tarša, 191  
ir organizacija *Innocence Project*, 186  
ir Ray’aus Krone’o išteisinimas, 185–188  
jų svarba, 175–176  
masinis galimų įtariamųjų tyrimas, 181–182  
neteisingas pritaikymas, 187–188  
tėvystei nustatyti, 180–181  
tiriant Meredith Kercher nužudymą, 188–194  
tiriant žmogžudystes Lesterio regione, 181–182
- DNR atkūrimo sistema, pažeistos aplinkos cheminių medžiagų, 70
- DNR bazės, 10, 11, 24–25
- DNR ekstrakcijos metodas, 181–182
- DNR naudojimas kriminalistikoje.  
Žr. DNR „pirštų atspaudai“
- DNR pažeidimas dėl deguonies ir kitų cheminių medžiagų poveikio, 68–70
- DNR pėdsakų mėginiai, 178–188, 189–190, 192–193
- DNR polimerazės, 24
- DNR profilio sudarymas iš mažo kopijų skaičiaus, 190–191
- DNR sekoskaita, 24–25, 94–96, 99–100
- dominantinės genetinės ligos, 53–54
- 23andMe, 131
- dvigubos grandinės pertrūkiai, 103–104
- džiova, 48
- Eddy, David M., 79
- egzomas, 120–121, 133
- egzomo sekoskaita be medicininės būtinybės, 121–122
- egzonai, 120–121
- ekscizinė DNR bazių reparacija, 69
- Ekstein, Joseph, 143
- ekstraląstelinė matrica, 112
- elektroforezė, 178
- embriono iš donorės kiaušialąstės įsodinimas, 171
- embriono kamieninės ląstelės, 54
- embriono nervinis vamzdelis, 45
- endoskopinis ultragarsas (EUS), 83–84
- epidemiologija, 208–209
- epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) genas, 97–98, 103–104
- epigenetika, 197–201:  
apibrėžtis, 197,  
ir metilo grupės, 197, 198–199

## RODYKLĖ

- ir normalus vystymasis, 198–199, 199–201
- poveikio perdavimas iš kartos į kartą, 199–200
- raiška po Olandijos Bado žiemos, 195–197
- epigenetiniai pokyčiai, jų paveldėjimas, 199–201
- epigenomas, 197
- ERBB2 genas, 97–98, 103–104
- esamos ligos, 155–157
- Etheridge, Melissa, 102–103
- etninėms grupėms būdingi specifiniai genetiniai požymiai, 14–15
- eugenika:
  - apibrėžtis, 147, 221p4
  - Aldredas Scottas Warthinas apie eugeniką, 147, 221
  - ir *Dor Yeshorim*, 145
  - ir genetinė diskriminacija, 161–162
  - ir naciai, 149–150
  - ir priverstinė sterilizacija, 148–149, 150, 151, 152
  - ją įteisinę įstatymai, 150–152
  - jų kilmė, 146–147
  - visuotinis pritarimas eugenikai, 147–148
- eugenikos archyvas, 148, 152
- Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (EŽRED), 62
- eutanazija, 149–150
  
- FAMM sindromas, 124–125, 209
- feochromocitoma, 45, 50–51
- fibriliną-1 sintetinis genas, 111–112
- fibriliną-2 sintetinis genas, 111–112
- fibrinogeniniai baltymai, 56
- fibrozė, 24
- Fink, Pamela, 158
- fizinis indeterminizmas, 32
- FOLFIRINOX, 90, 103
- Forssmann, Werner, 123
- fotosintezė, 68
  
- Fraumeni, Joe, jaun., 100–102
- Fusaro, Ramon, 124
- Fusobacteria, 70
  
- Galilėjus, 208
- Galton, Francis, 146–147
- gamta ar auklėjimas*, 147
- Garrod, Archibald, 205
- gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys:
  - ir Lyncho sindromas, 60–61, 88–90, 97–98
  - ir oksidacinis arba sieros poveikis, 69–71
  - ir perdirbta mėsa, 78–79
  - ir rūkyta lašiša, 80–81, 82
  - ir su MutYH geno mutacija susijusi polipozė, 67, 73–79
  - ir uždegiminė žarnyno liga, 71
- GBA baltymas, 26–28
- GBA genas, 20, 22, 24–25
- gelta, 82
- gemcitabinas, 102
- genai presenilinas 1 ir presenilinas 2, 36
- genas (-ai), 10
- genetika, 203–215:
  - ir bandos mąstymas, 210
  - ir FAMM sindromas, 208–209
  - ir giminės vėžio sindromas, 205–207
  - ir klaidingos paradigmos, 209–210
  - ir Miunhauzeno sindromas, 209–210
  - ir paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio sindromas, 206–209
  - ir per didelis susižavėjimas, 212–213
  - ir žiniasklaida, 213
- Genetikos aljansas, 154
- genetikos išskirtinumas, 122
- genetinė diskriminacija, 146–147, 161:
  - ir genomo sekoskaita be medicininės būtinybės, 121–122
  - numanoma, subtili, 158–160
  - prieš genetinę diskriminaciją nukreipti įstatymai, 126–127, 157–158
  - įmonėje *Burlington Northern*

- Santa Fe Railroad*, 152–156  
 įmonėje *Humana*, 155–157  
 įmonėje *MXenergy*, 157–158  
 JAV kariuomenėje, 126–127  
 vengimas atlikti genetinius tyrimus dėl  
 diskriminacijos baimės, 159–160  
 genetinė motina, 170  
 genetinė sala, 21–23, 36–37  
 genetinė vėžio diagnostika, 94–95  
 genetinės ligos diagnozė, prieš implantaciją,  
 14  
 genetinės mutacijos nešiotojų diskriminacija,  
 155–157  
 genetinės mutacijos nešiotojų tyrimai,  
 145–146  
 genetiniai tyrimai, kurių rezultatus tiesiogiai  
 sužino vartotojas, 130–131, 160  
 genetiniai tyrimai:  
 išsamūs, 154–155, 223p21  
 jų kaina, 154  
 genetinis konsultavimas, 39–40  
 genetinis paveldėjimas, jo principai, 147  
 genetinis tėvas, 170  
 genomas, jo apsauga, 67–70  
 genominis imprintingas, 45–46, 53  
 genomo redagavimas, 53–55  
 genomo sekoskaita be medicininės būtiny-  
 bės, 121–122:  
 ir atsitiktiniai radiniai, 123  
 ir bandymų su savimi istorija, 123–124  
 ir genetikos išskirtinumas, 122–123  
 ir genetinė diskriminacija, 121–122,  
 126–127  
 ir Henry'is Lynchas, 125–126  
 ir interpretomas, 127  
 ir recesyviosios mutacijos, 134–137  
 išankstinė tikimybė, 125  
 jos poveikis, 138–139  
 klaidingai teigiami rezultatai ir kokybės  
 kontrolė, 128–129, 138, 139  
 motyvai ją atlikti, 119–120  
 naujagimiams, 137  
 Niujorko valstijoje, 121–122, 139  
 nustatyti genų pokyčiai, 133–134  
 prieš pastojant, 137–138  
 sekoskaitos rekomendacijos, sutikimas,  
 120–121  
 „už“ ir „prieš“, 125–126  
 genų atkūrimas, 53–56  
 genų mutacijos, 11–15  
 jų pradininkas, 25–26  
 genų mutacijos, kurių sukeliamas ligas gali-  
 ma išgydyti, 11–12, 95–96  
 genų mutacijos, kurių sukeliamos ligos  
 neišgydomos, 31, 32:  
 apibrėžtis, 12–13  
 ir Huntingtono liga, 39–41  
 ir paveldima Alzheimerio liga, 34–39  
 keliančios nerimą, 32, 38–41  
 genų variantai (pokyčiai), 14, 25  
 germinalinė mutacija, 100  
 Gerstmann, Lydia, 33–34, 36–38  
 gestacinė motina, 171  
 gestacinė pakaitinė motinystė, 170  
 gydymas, jo kaina, 164–170  
 gydymo veiksmingumas išgyvenimo atžvil-  
 giu, 167  
 gydymosi variantų vertinimas, 92–93  
 Gill, Peter, 181, 188, 192, 194, 222p5  
 gimdos plyšimas sergant Loeyso ir Dietzo  
 sindromu, 113–114, 116–118  
 giminės vėžio sindromas, 206–207  
 GINA (Nediskriminavimo dėl genetinės  
 informacijos įstatymas, JAV, 2008 m.),  
 126, 157, 159  
 Gynybos departamentas (JAV), 160  
 Ginns, Edward, 20  
 gyvenimo kokybė, 167–168  
 GL-1 genas, 20  
 gliukocerebrozidazė, lizosominė, 20  
 gliukozilceramidas, 20  
 Gorlino sindromas, 12–13  
 Gošė, Filipas Šarlis Ernestas (Gaucher, Phi-  
 lippe Charles Ernest), 18  
 Gošė (Gaucher) liga, 18–25, 26–28:  
 draudimas nuo jos, 25–28, 217p2

## RODYKLĖ

- ir Parkinsono liga, 24
- jos atradimas, 18–19
- jos diagnozavimas, 21–25
- jos gydymas pakaitine fermentų terapija, 19–20
- jos molekulinis pagrindas, 20, 25–26
- jos rūšys, 217p1
- konkretus jos pavyzdys, 20–25, 26–28
- granulocitai ir deguonies radikalai, 69
- Gross, Pauline, 205–207
- Guede, Rudy, 189, 193
  
- Hamilton, Dawn, 180
- Hammersmith*, teisinės pagalbos centras, 180
- Harrington, William J., 123–124
- Harris, Neil Patrick, 171
- HBOC (paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio) sindromas, 208
- Heijmans, Bas, 197
- Heilbrono vaiduoklis, 189
- Helicobacter pylori*, 71
- hemoglobinas, 55, 57–58
- hemochromatozė, 210–211
- Henrikas VIII (karalius), 61
- hepatitas, 82
- hepatitas C, 76, 134
- Hereditary Genius* (Galton), 148
- Hermansky'io ir Pudlako sindromas, 23, 24, 217p2
- hermafroditai, 74
- heterozė, 174
- HEXA genas, 143
- Hyman, Florence, 111
- hipercholesterolemija, 128, 165–167
- hipermutacija, 87
- Hipokratas, 41,
- Hipokrato priesaika, 41
- Hipokrato skalė (svarstyklės), 41
- histonai, 198
- Hitleris, Adolfas, 149–150
- HNPP (paveldima neuropatija su polinkiu į suspaudimo paralyžius), 154–155
- Holmes, Oliver Wendell (Holmsas, Oliveris Vendelis), 148, 149, 150
- homocistinurija, 109
- Humana, Inc., 155–157
- Huntingtono liga, 39–41, 59
  
- į naviką prasiskverbiantys limfocitai (TIL), 87–88, 89
- idiopatinės priežastys, 19
- IGF2 (panašus į insuliną augimo faktorius), 197
- įgimta kontraktūrinė arachnodaktilija CCA),
- įgimtos angioedemos (ĮAE) 168–169
- IL-28B genas, 134
- imigraciniai ginčai, 179–181
- incidentalomos, 99
- Indija, kūdikio lyties pasirinkimas, 64–66
- individualizuota medicina, 141
- individualizuota medicina, 141
- infekcinės ligos, 17–18
- informuoto asmens sutikimas:
  - atlikti genetinius tyrimus, 153, 154
  - atlikti genomo sekoskaitą be medicininės būtinybės, 121–122
- internetinė pokalbių grupė *Alpha-1 Lungs* ir *Life Chat*, 156
- interpretomas, 127
- interseksualūs asmenys, 74
- irinotekanas, 90
- įrodymais pagrįsta medicina (ĮPM), 78
- išankstinė tikimybė, 125–126
- išgyvenusiojo kaltė, 59
  
- Jackson, Napoleon, 20–24, 25–27
- JAV Lygių užimtumo galimybių komisija (LUGK), 154, 158
- JAV nacionalinė krepšinio asociacija (NBA), 110
- Jeffreys, Alex,
- John, Elton,
- Jolie, Angelina,

## RODYKLĖ

- jungiamieji audiniai, 111–115, 221p3
- „jungiantieji gydytojai“, 86
- Jungtinės Amerikos Valstijos:
  - kūdikio lyties pasirinkimas, 61–64
- Jungtinių Tautų švietimo, mokslo ir kultūros organizacija (UNESCO), 152
  
- kaina:
  - genetinių tyrimų, 164
  - gydymo, 164–170
- Kalifornija:
  - priverstinė sterilizacija, 150
  - Kalifornijos genetinės diskriminacijos įstatymai, 157–158
- kalnų sanatorijos, 48–49
- kamieninės ląstelės, 54–55
- kariškiai, jų genetinė diskriminacija, 159
- kasos vėžys, 101–102
- katecholaminai, 45, 48
- kaulų morfogenetinis baltymas, 113
- Keene, Laura,
- Keynes, John Maynard, 148
- Kell antigenas, 61
- kepenų biopsija, 24
- kepenų padidėjimas, 23–24
- keratinai, 133
- Kercher, Meredith, 189–190
- kiaušialąsčių donorytės tarpininkai, 173
- kiaušialąsčių donorės, 172
- kiaušialąsčių donorystė, 172
- kiaušialąstės, jų užšaldymas, 38–39, 221p1
- kiaušidžių hiperstimuliacija (KHS), 56
- kiaušidžių vėžio genai. Žr. BRCA1 ir RCA2 genai
- Kidman, Nicole, 171
- Kinija:
  - abortai joje, 62–63
  - kūdikio lyties atranka joje, 64
- kitoks, nenustatytas vėžys, 19
- Kitzhaber, John, 151
- klaidingi teigiami rezultatai:
  - atliekant genomo sekoskaitą, 128–132, 138, 139
  - be medicininės būtinybės, 121–122
  - atliekant pagalbinio apvaisinimo technologijų tyrimus, 52–53
- klinikinė nauda, 130
- klinikiniai tyrimai, 130
- Klitzman, Robert, 158
- kloninė ekspansija, 87
- Knox, Amanda, 189–190, 192–194
- kokybės kontrolė atliekant viso genomo sekoskaitą be medicininės būtinybės, 121–122
- kolitas, opinis, 119
- kompleksiniai genetiniai požymiai, 28–30
- konversai, 26
- Kotryna Aragonietė, 61
- Kramer, Kyra, 61
- kryžminė tarša, 131–132, 190–191
- Krone, Ray, 185–187, 193–194
- krūties ir kiaušidžių vėžio genai. Žr. kūdikio lyties pasirinkimas
- kūdikio lyties pasirinkimas Europos Sąjungoje, 62
- kūdikių riebalai, 198
- Kuhn, Thomas, 208
- kūno masės indeksas, 29
  
- Larson, Jonathan, 111
- ląstelių atsakas į stresą, 47–48
- Lazzaro, Robert, 185
- LDLR genas, 128
- Lesham, Micah, 200
- Li ir Fraumeni sindromas, 100–101
- Li, Fred, 100–101
- limfocitai, 86–88, 89
- Lynch, Henry, 124–125
- Lyncho sindromas, 59–60, 88–89, 104–110, 124
- Lincoln, Abraham, 108, 109–110
- lizosominė gliukocerebrozidazė, 20
- Loeys ir Dietzo sindromas, 107–109:
  - būdinga juo sergančiųjų išvaizda,

## RODYKLĖ

- 107–109  
 genetinės mutacijos sergant juo, 113, 115–116, 221p3  
 ir daugybinė endokrininė 2B tipo neoplazija, 109–110  
 ir homocistinurija, 108–109  
 jungiamasis audinys juo sergant, 111–113  
 katastrofiški jo padariniai, 111, 113–115  
 nereikšmingas jo poveikis, 110  
 nėštumas juo sergant, 113–114, 16–118  
 pageidaujamos jį turinčiųjų savybės, 110  
 palyginti su įgimta kontraktūrine arachnodaktilija, 111
- Losartan* (vaistas), 113
- LUGK (JAV Lygių užimtumo galimybių komisija), 152, 154, 158,
- Magik, Lawrence Andrew (Laris), 102–104
- Magnini, Giuliano, 189
- maisto konservavimas, 28–29
- makrofagai:  
 ir deguonies radikalai, 69  
 sergant Gošė liga, 19, 24, 27
- Mann, Lynda, 180
- Mann, Thomas, 48
- Marfan, Antoine, 108
- Marfano sindromas, 108–109, 111, 221p3
- marfanoidinis fenotipas, 108–109:  
 būdinga sergančiųjų juo išvaizda, 107–109  
 jo genetinės mutacijos, 113, 115–116, 224p5  
 ir daugybinė endokrininė 2B tipo neoplazija, 109–110  
 ir homocistinurija, 108–109  
 jungiamasis audinys sergant juo, 111–113  
 katastrofiški jo padariniai, 111, 113–115  
 nereikšmingas jo poveikis, 110  
 nėštumas sergant juo, 113–114, 116–118  
 pageidaujamos jį turinčiųjų savybės, 110  
 palyginti su įgimta kontraktūrine arachnodaktilija, 111
- masinė lygiagrečioji sekoskaita, 95, 101–102
- mastektomija, profilaktinė, 158
- MAX genas, 46
- medicinių konsultacijų įmonė, 92–93
- medžiagų apykaitos efektyvumas, 29
- melsvabakterė, 68
- Mendel, Gregor, 147, 205
- Mendelio tipo genetinė liga, 142
- merkaptaninė anosmija, 69
- mėsa, nitratų kiekis joje, 70
- metabolinis sindromas, 196
- metilimas, 198–199
- metilo grupės, 46, 197, 198–199
- mielinas, 135, 154
- mikrobioma, 69, 73
- mikropalydovinės atkarpos, 177–178
- Miller, Erik, 159
- minipalydovinės atkarpos, 177–178
- Misleading DNA Evidence: Reasons for Miscarriages of Justice* (Gill), 188
- mitochondrijos, 47–48
- mitochondrijų donorystė, 178
- Miunhauzeno sindromas, 212
- MLH1 genas, 97
- molekulinės genetikos specialistai, 97–98
- Moore, Steven, 193
- Morgan, Thomas, 147
- Morin, Robert, 184
- Morris, Anne, 137
- mozaikiškumas, 74
- MSH6 genas, 88
- mukolipidozė, 136
- Mullis, Kary, 24–25
- mutacijos, 11–15:  
 germinalinės, 100  
 hipermutacijos, 87  
 kelių genų mutacijos, 28–30  
 pradininko mutacijos, 25–26, 37  
 somatinės, 100  
 sukeltos deguonies, 68–69

## RODYKLĖ

- mutacijos, kurių pasekmės gali būti gydomos, 13–14
- MutYH genas, 67
- muziejus *Final Solution*, 150
- MXenergy*, įmonė, 158–159
  
- N-acetilasparto rūgštis (NAA), 135
- naciai, 149–150
- namų tvarkymo genas, 20, 26
- narkolepsija, šunų, 31
- naujagimiai, viso genomo sekoskaita, 137, 141–142, 146
- naujagimių riebalinis audinys, 198
- neandertaliečiai, 76, 133
- Nediskriminavimo dėl genetinės informacijos įstatymas (GINA, 2008 m.), 126, 155
- Neigalių JAV piliečių teisių apsaugos įstatymas (1990 m.), 154
- nervinis vamzdelis, 45
- nėštumas sergant Loeyso ir Dietzo sindromu, 113–114, 116–118
- netiesioginiai įrodymai, 176
- neu* genas, 97–98
- NEU1 genas, 136
- neuraminidazė, 136
- neurofibromatozė, I tipo, 210
- neurofibromino genas, 210
- nevisiška penetracija, 129–130
- niežai, 213
- niežų erkutė (*Sarcoptes scabiei*), 213
- nitratų druskos, 71, 79
- nitratų kiekis mėsoje, 70
- nitrozaminai, 70
- nuo ŽIV apsaugantis alelis, 77
- nutukimas, 28–29
  
- oksaliplatina, 90
- oksidacinis stresas, 68
- olandų Bado žiema, 195–197
- oocitų dauginimas, 178
- ooplazmos transplantacija, 178
- opinis kolitas, 119
- Oregonas, valstijos eugenikos įstatymai, 150–152
- Oregono socialinės apsaugos taryba, 151
- organizacija *Dor Yeshorim*, 142
- organizacija *Innocence Project*, 194
- organizacija *Witness to Innocence*, Osbourne, Sharon, 103
- Osler, William, 204
  
- pagalbinio apvaisinimo technologijos, 51, 52:
  - jų esmė ir istorija, 51–52
  - jų kaina, 55–56
  - jų taikymas „projektuojant“ kūdikius, 60–61
  - jų taikymas lyties atrankai, 60–62
  - jų taikymo rizika ir komplikacijos, 52–53, 56–57
  - padedančios išvengti Loeyso ir Dietzo sindromo, 116–118
  - padedančios nustatyti genetines ligas, pasireiškiančias tik suaugus, 56–57
  - padedančios nustatyti genetines vaikų ligas, 57–58
  - padedančios užkirsti kelią mutacijos perdavimui, 51, 57–59
- Paganinis, Nikolo, 108
- pakaitinė fermentų terapija, 19–20, 26–27
- pakaitinė motinystė, 170–173
- palydovinės sekos, 177–178
- panašus į insuliną augimo faktorius (IGF2), 181
- paradigos, klaidingos, 209–210
- paragangliomos, 43–48:
  - ir aukštis virš jūros lygio, 48, 49–50
  - ir genomis imprintingas, 45–46
  - ir pagalbinio apvaisinimo technologijos, 51
  - ir rūkymas, 49–50
  - ir šeimos sveikatos istorija, 43–48

## RODYKLĖ

- jas sukeliančios mutacijos, 44–46, 47, 48
- jų išsivystymas, 48–49
- paragangliomos ląstelės, 47–48
- Parkinsono liga, 24
- Paro, Renato, 199
- PARP inhibitoriai, 104
- pasyvusis rūkymas ir paragangliomos, 49–50
- patvirtinimo šališkumas, 192–193
- Paul, Ron, 155, 223p24
- Pauling, Linus, 148
- paveldėjimas ir fizinis panašumas, 33
- paveldima neuropatija su polinkiu į suspau-  
dimo paralyžius (HNPP), 153–154
- paveldimas krūties ir kiaušidžių vėžio  
(HBOC) sindromas, 208
- PCSK9 genas, 128
- pelės, *agouti* genas, 200–201
- penetracija, nevisiška, 129
- 5-fluorouracilas, 90
- perdirbta mėsa, 69–71
- petechijos, 22
- Phaleno testas, 153
- Phillips, Kenneth, 187
- PinnacleCare, 92–93
- piršlės (*shadchonim*), 144
- Pitchfork, Colin, 180
- plaučių vėžys, 71–72
- polimerazinė grandininė reakcija (PGR), 24,  
183–184
- porfirija, 210
- porfirinai, 210
- poveikio perdavimas iš kartos į kartą,  
199–200
- Powers, Timothy, 165–166
- pradininko mutacijos, 25–26, 37
- praraja tarp turtingųjų ir neturtingųjų, 164
- predeterminizmas, 32
- pridegęs maistas, 69
- priešimplantaciniai genetiniai  
tyrimai (PGT), 53, 56–66:
  - jų kaina, 55
  - jų klaidų dalis, 53
  - jų procedūra, 53
  - jų rizika ir komplikacijos, 53–54, 56–57
  - jų taikymas „projektuojant“ kūdikius,  
60–61
  - jų taikymas lyties atrankai, 60–65
  - padedantys išvengti Loeyso ir Dietzo  
sindromo, 116–118
  - padedantys nustatyti genetines ligas  
pasireiškiančias tik suaugus, 59–61
  - padedantys nustatyti genetines vaikų  
ligas, 58–59
  - padedantys užkirsti kelią mutacijos  
perdavimui, 53
- priešingas šiltnamio efektui poveikis, 68–69
- programėlė *Face2Gene*, 129
- Ptolemajus, 210
- Puccini, Giacomo, 108
- radiodažninė abliacija, 91
- Rasės gerinimo konferencija (1928 m.), 204
- rasinis „valymas“, 150
- Rawson, Ray, 186
- Reagan, Ronald, 151
- reakcija „kovok arba bėk“, 45, 218p1
- recesyvioji genetinė liga, 13, 23, 53,  
134–136, 143
- Reggers, Tim, 81
- Reynolds, Louis, 151
- reprodukcija pasitelkus trečiąjį asmenį,  
170–174
- restrikcijos fermentai, 176
- Retųjų vaisių įstatymas (JAV, 1983 m.), 27,  
217p3
- riebalinės adenomos, 88
- riešo kanalo sindromas  
(RKS), 153–154
- Ringolskij, Lutzas ir Genevieve’a, 119–122,  
126
- Ritter, John, 115
- Rodriguez, Sean, 168
- Roosevelt, Theodor, 148
- Rucaparib* (vaistas), 104

## RODYKLĖ

- Ruffner, Kim, 185
- rūkymas:  
     ir paragangliomos, 49–50  
     ir plaučių vėžys, 71–72
- rūkyta lašiša, 78–79, 80
- rūkyta mėsa, 70–71
- Sachs, Bernard, 143
- salos, genetinės, 22–23, 37
- sanatorijos, 48–49
- sąnaudų ir naudos analizė, 166
- Sarbah, Christiana, 180
- savižina:  
     ir viso genomo sekoskaitos poreikis be  
     medicininės būtinybės, 121–122
- savižinos genai, 14–15
- savimonė, 31–32
- savižudybė, paskatinta genetinių tyrimų dėl  
     nepagydomas ligas sukeliančių mutacijų,  
     38–39, 40
- SDHAF2 genas, 46
- SDHB (sukcinato dehidrogenazės B) genas,  
     46, 47, 51, 66
- SDHD genas, 46–47
- sekoskaitos aprėptis, 131–132
- selekcija, 150
- Shapiro, David, 19
- Shaw, George Bernard, 148
- piršlybos (*shidduch*), 144
- sieros poveikis, 69–70
- sifilis, 18–19
- Silver, Lee, 52
- skydliaukės vėžys ir su MutYH geno muta-  
     cija susijusi polipozė, 73
- Skinner, Michael, 201
- „skiriantieji gydytojai“, 86
- skrandžio vėžys:  
     ir *Helicobacter pylori*, 71  
     ir nitritų lygis, 70–71
- Slagboom, Eline, 197
- SMAD3 genas, 115
- Smith, Michael, 24–25
- Smitho, Lemli ir Opitzo sindromas, 35–136
- socialinė motina, 171
- socialinis tėvas, 171–64
- Sollecito, Raffaele, 189–90
- somatinė mutacija, 100
- statinai, 166–167
- Stefanoni, Patrizia, 190
- sterilizacija, priverstinė, 148–149, 150, 151,  
     152
- stresas, perduodamas tarp kartų, 200–201
- Strode, Aubry, 149
- su MutYH geno mutacija susijusi polipozė,  
     67, 73–79
- sukcinatas, 47
- sukcinato dehidrogenazės B (SDHB) genas,  
     46, 47, 51, 66
- sulfitoksidazės (SUOX) genas, 109
- „suprojektuoti“ kūdikiai, 60
- sveikatos draudimas sergant Hermansky'io  
     ir Pudlako sindromu, 23
- šalutinės mutacijos, 55
- šeimos medicinos istorija, 36–37
- šeimos nariai:  
     ar ir kada juos informuoti, 12  
     genų mutacijos, galinčios jiems turėti  
     įtakos, 13
- Šiaurės Karolinos valstijos eugenikos įstaty-  
     mai, 151
- šiltnamio efektas, priešingas poveikis, 68–69
- širdies priepuolis, jo rizika, 77
- Škotijos karalienė Marija, 108
- šunų narkolepsija, 31
- T limfocitai, 87–88
- tabako dūmai:  
     ir paragangliomos, 49–50  
     ir plaučių vėžys, 71–72
- Tay'aus ir Sachso liga, 142–143
- taisyklingai pertraukti trumpi susitelkę pa-  
     lindrominiai pasikartojimai (CRISPR),

## RODYKLĖ

- 54–56
- talasemijos, 143
- taupusis fenotipas, 198
- Teismo ekspertizės tarnyba, JK (TMT), 181
- Temasek, Rosalind, 44–45, 46, 48–49, 51, 66
- Tendler, Moshe Dovid, 145
- terminacijos (baigmės) kodonai, 133
- tėvystės paneigimas, 14–15
- tėvų mityba, jos poveikis negimusiems vaikams, 195–198
- TGF- $\beta$  (transformuojantis beta augimo faktorius), 113, 217p3
- The Bleeding* (Wambaugh), 183
- tikrinimas dėl šeiminės hipercholesterolemijos, 166–167
- tikslinė chemoterapija, 87–98
- tikslioji medicina, 84, 142
- TIL (į naviką prasiskverbiantys limfocitai), 87–88
- Tinelio simptomas, 153
- tinklainės atšoka dėl Loeyso ir Dietzo sindromo, 115
- tyrimai elektroniniu mikroskopu, 23
- TP53 genas, 99–100
- tradicinė pakaitinė motinystė, 171
- transformuojantis beta augimo faktorius (TGF- $\beta$ ), 113, 114, 221
- trastuzumabas, 98
- TREM2 genas, 35
- tuberkuliozė (TB), 48–49
- jos sanatorijos, 48–49
- tuberkuliozės lazdelė (*Mycobacterium tuberculosis*), 48
- tulžies latakų vėžys, 81–99, 104–105:
- ir Lyncho sindromas, 88–89, 97–98, 104–105
- ir MSH6 geno mutacija, 88–89
- jo chirurginė patologija, 84–86
- jo diagnozavimas, 81–84
- jo gydymas chemoterapija, 90–92, 97–98, 102–103
- limfocitai ir adaptyvioji imuninė sistema, 86–88
- tikslioji medicina jį gydant, 92–99
- Whipple operacija, 83–84, 94
- turtinė nelygybė, 164:
- ir genetinių tyrimų kaina, 164
- ir gydymo kaina, 164–170
- ir heterozė, 174
- ir reprodukcija pasitelkiant trečiąjį asmenį, 170–174
- Tutanchamonas, 108
- ultragarsinis endoskopas (EUS), 85
- universalus gydymo metodas, 91–92
- uoslės receptorių genai, 133
- uraganas *Sendė*, 21–22
- uždegimas ir virškinimo trakto vėžys, 69–70
- uždegiminė žarnyno liga ir virškinimo trakto vėžys, 69–70
- vaikai, kuriuos gali paveikti mutacijos, 13–14
- vaikų žudymas norint tam tikros lyties kūdikio, 61, 64–65
- vaisinė muselė (*Drosophila melanogaster*), informacijos paveldėjimas, 199
- vaisingumo institutai, 63
- vakuolės, 27
- vario metabolizmas, 136
- Vecchiotti, Carla, 191
- vegetacinė nervų sistema, 218
- veido atpažinimo algoritmai, 129
- Venatharamai, Dakshine ir Rama, 57–58
- Venatharam, Vanani, 57–58
- veršelių blauzdų sindromas (CCA), 112
- vėžio genomas, 15, 92–98
- vėžys, genetinės mutacijos juo sergant, 14–16, 40–41
- vidutinio ilgio grandinės acil-KoA dehidrogenazės stoka (MCADD), 137–138
- Virdžinijos valstijos eugenikos įstatymai, 151
- virškinimo trakto vėžys:

## RODYKLĖ

- ir mikrobioma, 71
- ir perdirbta mėsa, 69–71
- ir uždegimas, 71
- viso egzomo sekoskaita, 120–121
- viso genomo sekoskaita be medicininės būtinybės Niujorko valstijoje, 121–122
- viso genomo sekoskaita, naujagimių, 137, 141–142, 146
  - Dar žr. viso genomo sekoskaita be medicininės būtinybės
- vitalizmas, 122–23
- von Hippelio ir Lindau liga (VHL), 159
- Wambaugh, Joseph, 183
- Warthin, Aldred Scott, 203–204
- Warthino ir Starry'o dažai, 203
- Warthino simptomai, 204
- Watson, James, 126, 176
- Weller, Carl, 207
- Wells, H. G. 148
- Werrett, David, 180
- Whipple'o operacija, 83–84, 95
- Whitley, Catrina Banks, 61
- Williams, Heidi, 154
- Wilsono liga, 136
- Winston Churchill, 148
- Wohler, Friedrich, 123
- XX–XY karta: 10, 141–162
  - ir *Dor Yeshorim*, 142–146
  - ir eugenikos judėjimas, 145, 146–152, 161
  - ir genetinė diskriminacija, 152–160, 161
  - ir genetiniai tyrimai, kurių rezultatus tiesiogiai sužino vartotojas, 160
- Zaidan, Hiba, 200
- zigota, 51
- žydai aškenaziai:
  - jiems būdingos BRCA1/2 genų mutacijos, 103–104, 127–128
  - ir Tay'aus ir Sachso liga, 142–146
- žydai ortodoksai:
  - ir Tay'aus ir Sachso liga, 143–146
- žydai:
  - jiems būdingos BRCA1/2 genų mutacijos, 103–104, 127–128
  - pradininko mutacijos tarp jų, 25–26, 37
  - Tay'aus ir Sachso liga tarp jų, 142–146
- žiniasklaida, 214–215
- Žmogaus genomo* projektas, 151–152

Steven Monroe Lipkin, Jon R. Luoma

## **GENOMŲ AMŽIUS**

PASAKOJIMAI APIE GENETINĖS MEDICINOS NAUJIENAS

Projekto vadovė *Vaiva Švagždienė*

Redagavo ir korektūrą atliko *Regina Dobelienė*

Maketo dizainą kūrė ir maketavo *Laimis Kosevičius*

Viršelio dailininkas *Laimis Kosevičius*

Išleido

Leidykla „Eugrimas“, Žalgirio g. 88, LT-09303 Vilnius

Tel./faks. (8 5) 273 3955. el. p. [info@eugrimas.lt](mailto:info@eugrimas.lt), [www.eugrimas.lt](http://www.eugrimas.lt)

Spausdino

AB „SPAUDA“, Laisvės pr. 60, LT-05120, Vilnius