



ODISEEA GENOMULUI

MISTERE MEDICALE ȘI
AVENTURA INCREDIBILĂ
A DEZLEGĂRII LOR

Traducere
din limba engleză de
Bogdan Ghiurco

Lifestyle

DR. EUAN ANGUS ASHLEY



**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale
a României**

ASHLEY, EUAN ANGUS

**Odiseea genomului : mistere
medicale și aventura incredibilă
a dezlegării lor / dr. Euan Angus**

Ashley ; trad. din lb. engleză de
Bogdan Ghiurco. - București : Lifestyle
Publishing, 2022

Conține bibliografie

ISBN 978-606-789-304-5

I. Ghiurco, Bogdan (trad.)

61

Titlul original: *The Genome Odyssey*

Autor: Euan Angus Ashley

Copyright © 2021 by Euan Angus

Ashley

All rights reserved.

Copyright © Lifestyle Publishing, 2022

pentru prezenta ediție

Lifestyle Publishing face parte

din Grupul Editorial Trei

O.P. 16, Ghișeu 1, C.P. 0490, București

Tel.: +4 021 300 60 90 ;

Fax: +4 0372 25 20 20

e-mail: comenzi@edituratrei.ro

www.lifestylepublishing.ro

ISBN 978-606-789-304-5

► **EDITORI:** Silviu Dragomir, Magdalena Mărculescu

► **DIRECTOR:** Crina Drăghici

► **REDACTARE:** Raluca Hurduc

► **DESIGN:** Alexe Popescu

► **DIRECTOR PRODUCȚIE:** Cristian Claudiu Coban

► **DTP:** Dan Crăciun

► **CORECTURĂ:** Dana Anghelescu, Irina Mușătoiu

C U P R I N S

Prefață -----	9
----------------------	---

PARTEA I

Primele genomuri

Capitolul 1: Pacientul Zero -----	21
Capitolul 2: Echipa echipelor -----	41
Capitolul 3: Nepotul de văr -----	67
Capitolul 4: Iluminarea genomului -----	78
Capitolul 5: Prima familie -----	87
Capitolul 6: Buffalo Buffalo Buffalo -----	94
Capitolul 7: Întemeierea companiei și primele relații --	108

PARTEA A II-A

Detectivii bolilor

Capitolul 8: Fără diagnostic -----	129
Capitolul 9: Norocul irlandezului -----	143
Capitolul 10: Livrare în 24 de ore -----	155
Capitolul 11: Tropot de copite în Central Park -----	165

PARTEA A III-A

Problemele inimii

Capitolul 12: Whisky à Go-Go -----	191
Capitolul 13: Câte genomuri avem? -----	206

Capitolul 14: Zbaterile inimii -----	222
Capitolul 15: Râul din Ținutul Pinilor -----	253
Capitolul 16: Cântece în cheia muzicală a vieții -----	285

PARTEA A IV-A

Medicina de precizie

Capitolul 17: Supraoameni -----	311
Capitolul 18: Medicina de precizie -----	335
Capitolul 19: Chirurgia genomului -----	368
Capitolul 20: Drumul care ne așteaptă -----	402

Mulțumiri -----	421
------------------------	-----

Note -----	427
-------------------	-----

Prefață

Nu-mi amintesc exact când a început fascinația mea pentru genom, dar știu destul de bine de ce nu m-a părăsit niciodată: deslușirea genomului, a „codului vieții“, este captivantă. Zi de zi, încercăm să descifrăm acest cod care ne dezvăluie, pe de o parte, esența umanității noastre și, pe de altă parte, destinația aventurii noastre de căutare a unor soluții pentru familiile afectate de bolile genetice grave. Pur și simplu, nu există o satisfacție mai mare în viață.

Am copilărit în vestul Scoției, în anii 1970, și toate acestea erau de neimaginat pentru mine. Era în perioada în care a fost decodat primul genom al unui organism mic¹. De atunci, am aflat că genomul uman este un cod care ne leagă de toate ființele de pe pământ; un cod care încorporează istoria speciei noastre; un cod în care este întipărită istoria familiei fiecăruia dintre noi, începând de acum câteva sute sau chiar mii de ani. Este un

cod unic: nimeni în viață și nimeni care a trăit vreodată nu are același cod (nici măcar geamănul tău identic)². Codul tău conține informații despre orice, de la înălțimea pe care, foarte probabil, o vei avea, la greutatea ta, culoarea părului, culoarea ochilor și până la predispoziția la una dintre miile de boli posibile. Totodată, codul tău îți poate prezice viitorul: cum vei trăi și cum s-ar putea să mori.

Toate aceste informații sunt înscrise de o moleculă, acidul dezoxiribonucleic — ADN —, care a intrat în vocabularul nostru în așa măsură, încât s-a transformat din moleculă în metaforă. Spunem că o anumită trăsătură se găsește „în ADN-ul” unei companii sau al unei instituții, în ciuda faptului că niciuna dintre ele nu este o ființă organică. Prin aceasta, vrem să spunem că o trăsătură este întipărită atât de profund, atât de strâns legată și de ireversibil legitimă, încât *reprezintă*, de fapt, însăși esența existenței sale. Când spunem despre un seamăn de-ai noștri că anumite caracteristici par a fi înscrise „în ADN-ul său”, transmitem ideea că aceste trăsături sunt implicite, înrădăcinate și naturale.

Împărțit în două lanțuri care alcătuiesc o elice spiralată spre dreapta³, ADN-ul este alcătuit din doar patru baze, aranjate în diferite tipare pe toată lungimea sa. Aceste nucleotide sunt alfabetul vieții: A, T, G și C — patru litere care alcătuiesc un cod unic, încuiat în seiful aproape tuturor celulelor din corpul tău. Genomul conține trei miliarde de perechi de litere, șase miliarde de unități de informație, doi metri de moleculă compactată în douăzeci și trei de perechi de cromozomi care, dacă i-ai pune cap la cap cu ADN-ul din cele treizeci de bilioane de celule din corpul tău, ar acoperi de câteva mii de ori distanța de la Lună și înapoi⁴: o parte materializată a ceea ce înseamnă să fii om.

Prima descifrare (secvențiere) a genomului uman — Proiectul Genomului Uman — a fost o inițiativă multinațională care a durat zece ani și a costat mai multe miliarde de dolari, în efortul de a decoda o combinație ADN de la zece oameni (de fapt, până la urmă, s-a descifrat ceva mai mult de o jumătate de genom de la vreo două persoane, dar mai multe despre aceasta mai târziu). Iar dacă primul genom a costat câteva miliarde, iată că, după nici douăzeci de ani, putem secvenția un genom uman la un preț mai mic decât cel al bicicletei cu care merg la serviciu în fiecare zi. Această reducere uimitoare a costurilor a alimentat un tsunami de descoperiri științifice și a oferit profesiei medicale ocazia de neegalat de a schimba în bine viețile oamenilor. Iată un instrument pentru redefinirea bolii, pentru rezolvarea misterele medicale, pentru a oferi speranță familiilor care au pierdut pe cineva drag și a-i proteja pe cei rămași în viață. Acest microscop molecular ne-a permis să înțelegem boala la un nivel mai profund și să începem să personalizăm practica medicinei.

Descoperirile spectaculoase despre care vei citi în această carte — care ne-au condus de la o înțelegere teoretică a ADN-ului la primul genom uman și la o schimbare de paradigmă în medicină, devenită posibilă prin secvențierea a milioane de genomuri — se datorează progreselor revoluționare înregistrate în privința capacității noastre de a descifra ADN-ul, evoluției programelor informatice și colaborării dintre oamenii care ne-au ajutat să înțelegem acest proces.

Cred că în copilărie aș fi fost surprins să aflu că îmi voi dedica viața înțelegerii genomului uman, deși, într-o anumită măsură, mi-am dorit întotdeauna să fiu medic. Până pe la vârsta de zece ani, eu eram tipul pe

care colegii de școală îl rugau să le șteargă sângele de pe genunchii juliți (eu eram alegerea logică, întrucât tatăl meu era medicul local, în vreme ce sora mea, care declarase că vrea să devină medic veterinar, se alegea cu toate păsările moarte). Dar mi-a plăcut acest rol. Am învățat pe la doisprezece ani să acord primul ajutor și am devenit expert printre cei de vârsta mea, la capitolul funcții corporale. Mi-am consolidat cunoștințele vizitând cabinetul medical al tatălui meu, analizându-i instrumentarul și învățându-mă pe scaunul de doctor. Eram fascinat de trusa lui medicală. Era o cutie neagră, care îmi ajungea până la genunchi și mi se părea ca un spital în miniatură — un cufăr cu tot felul de sertărașe care conțineau ace, suturi și instrumente metalice ciudate, despre care nu-mi puteam imagina la ce folosesc. Îmi amintesc că, odată, tata a cusut fruntea unui prieten în bucătăria noastră. A fost ceva extrem de interesant. Uneori, mă lua în consultațiile la domiciliu. Țin minte că, într-o zi de Crăciun, a petrecut ore întregi alimentând cu oxigen un pacient bolnav de plămâni, ca să nu ajungă la spital. Mama era moașă și uneori mă lua și ea la intervenții. Am învățat de la amândoi ce înseamnă dăruirea, compasiunea și că medicina nu este o meserie și nici măcar o „simplă” profesie. Este un mod de viață, o stare de a fi. Acest lucru m-a atras într-un mod visceral: a avea grijă de oameni mi s-a părut destinul meu pe această planetă.

Dar pe de altă parte eram, fără discuție, un împătimit al tehnologiei. Îmi amintesc că, pe la vârsta de zece ani, am câștigat 150 de dolari și am fost obligat, în buna tradiție a zgârceniei scoțiene, să „investesc” banii într-un cont de economii, în loc să-mi cumpăr o pereche de ochelari cu ștergătoare. Legătura dintre mine și tata s-a consolidat în jurul vârstei de doisprezece

ani, când am învățat să rezolv un cub Rubik (cred că recordul meu a fost de treizeci de secunde, dar deși s-ar putea acum să văd detaliile un pic în roz). Îmi amintesc limpede acea vară în care, în loc să ies afară, să mă bucur de „vremea bună” scoțiană, m-am concentrat pe scrierea unui program informatic cu care să calculez impozitele pe salarii la cabinetul medical al tatei. Evident, în anul următor, s-a modificat codul fiscal și am învățat astfel o lecție importantă despre administrație și impozite. Oricum, nu aveam vocație de contabil (fratele meu este genul de om căruia poți să-i încredințezi banii), dar mi-am imaginat că mă voi îmbogăți din profitul unui joc cu curse de cai pe care l-am programat la paisprezece ani pentru computerul Sinclair ZX Spectrum. Trebuia să faci calul să alerge mai tare, apăsând alternativ tastele de cauciuc cât mai repede posibil. Nu m-am îmbogățit, dar prietenilor mei tocilari li s-a părut un joc minunat. Sau cel puțin așa mi-au spus.

În adolescență, la școală, tocilarul de mine a fost atras nu numai de fizică și matematică, ci și de lingvistică și muzică. La șaisprezece ani, profesorul de biologie, care le-a spus o dată părinților mei că eram un bufon, a aprins în mine fără să vrea pasiunea pentru genetică în momentul în care mi-a dat un exemplar din *Gena egoistă* de Richard Dawkins.⁵ (Același profesor m-a întrebat odată, glumind doar pe jumătate, dacă nu cumva scăpasem pe jos aparatul experimental înainte să-l desenez în caietul științific. În apărarea lui, desenul nu a fost niciodată punctul meu forte.) Noua mea distracție au devenit cărțile de popularizare a științei — Dawkins, Gould, Lewontin, Sacks, Diamond, Pinker și, desigur, Darwin. Am continuat această pasiune și la facultatea de medicină. Unul dintre primele

▼
1 4
cursuri de fiziologie mi-a pecetluit soarta. Împărțiți în grupuri de patru, stăteam într-un laborator în dreptul unor bănci joase, pe niște scaune incomode din lemn, așteptând cu nerăbdare să primim încă o inimă de iepure abia excizată, care încă mai bătea. O împungeam, îi simțeam moliciunea, o ridicam, ne minunam de bătaile ei spontane și o atârnam cu un ac de aortă, vasul de sânge din partea superioară. Sarcina noastră era să o alimentăm, să o îngrijim și să o menținem în viață cât mai mult posibil. Mă uitam la acea inimă ore întregi. Eram transfigurat de frumusețea ei — o mașinărie biologică elegantă, minunat sincronizată. Acest miracol al evoluției avea o calitate magică. Avea ritm și, prin sunetele sale, crea muzică. Eram fascinat.

Și așa mi-am descoperit vocația medicală. Cardiologia era o specializare plină de vitalitate, entuziasmant de actuală: administrarea de șocuri electrice pacienților cu stop cardiac mi s-a părut un mod de mare impact de a-ți petrece ziua. Și, în plus, mulți membri ai familiei mele aveau boli de inimă. Poate că urma să-i ajut într-o zi.

Mulți ani mai târziu, printr-o mare doză de noroc, mi s-a ivit șansa să combin aceste pasiuni în calitate de cardiolog practician și director fondator al Centrului pentru Boli Cardiovasculare Ereditare al Universității Stanford din California. Tocilarul din mine se bucură să conducă un laborator care se axează, în înțelegerea biologiei, pe computere puternice și pe experimente de laborator, având norocul, alături de colegi talentați, să întemeiez mai multe companii de biotehnologie. Pe lângă start-up-uri, am avut șansa să colaborez cu companii precum Google, Apple, Amazon și Intel, precum și cu guverne din mai multe țări, consiliindu-le în privința locului genomului în medicină. Mă consider privilegiat

că trăiesc într-o eră de transformări tehnologice în genetică și sănătate.

În prezent, secvențierea genomului se poate face cu doar câteva sute de dolari. În urmă cu câțiva ani, am hotărât să mă dedic cauzei înțelegerii genomului. Mi s-a părut că, dacă putem analiza semnificația acestuia, atunci poate că vom putea începe să decodificăm viitorul nostru genetic — să prezicem și să prevenim bolile înainte să se producă. M-am întrebat dacă acest demers îmi va dezvălui, într-un fel, ce înseamnă cu adevărat să fii om.

În cartea de față, voi povesti aventura primilor ani care au urmat acestei decizii. Te voi plimba prin paginile sale într-o călătorie în știința și medicina genomului uman. Îți voi dezvălui istoria pacienților a căror îngrijire s-a schimbat grație cunoașterii genomului lor. Îți voi face cunoștință cu echipele științifice pe care le-am condus și le-am admirat și voi urmări traseul de la informațiile conținute în genom la acțiunea medicală.

În capitolele de început („Primele genomuri“) îți voi prezenta echipa și eforturile noastre de a decoda din punct de vedere medical primele genomuri care au fost secvențiate. Voi povesti despre cum, într-o zi a anului 2009, am intrat în biroul unui coleg de la Stanford și l-am găsit studiindu-și atent propriul genom și despre importanța aceluia moment edificator, care ne-a determinat să folosim toate metodele cunoscute de observare genetică pentru a-i analiza genomul și a înțelege care erau factorii lui de risc. Voi povesti despre fiul vărului său, care a murit brusc în adolescență, și despre modul în care am folosit post-mortem secvențierea genetică a țesutului său cardiac pentru a încerca să oferim răspunsuri familiei lui. Voi vorbi despre originile secvenței umane de referință din Buffalo, New York și despre

elevul de liceu care a adus la școală pentru un proiect științific secvențele genetice ale întregii familii. Voi descrie modul în care am extins aceste eforturi la clinicile noastre din Stanford și cum am întemeiat o companie pentru a duce impactul dincolo de aceste ziduri.

În a doua parte a cărții („Detectivii bolilor“), voi încerca să te conving că medicina genomică seamănă foarte mult cu activitatea de detectiv. Vom începe cu locul „crimei“, observând cu atenție indiciile și strângând dovezi cu ajutorul tehnicilor medicinei tradiționale, așa cum se practică de mii de ani: vom observa, consulta, documenta, analiza. La aceasta, vom adăuga cea mai nouă tehnică a noastră: descifrarea genomului. Voi spune povestea unor pacienți cu boli nediagnosticate, care au petrecut ani de zile căutând răspunsuri pe care le-am găsit prin miracolul științei genomului. Voi vorbi despre o rețea națională de detectivi ai bolilor a căror misiune este să pună capăt sistematic acestor „odisee“ ale diagnosticului.

În a treia secțiune a cărții („Problemele inimii“), voi povesti despre cei mai dragi pacienți cardiaci pe care i-am avut. Voi vorbi despre o stea în devenire de pe Broadway, care, printr-un accident genetic, a fost nevoită să se confrunte cu consecințele unei inimi mărite și cu perspectiva unui transplant cardiac. Voi descrie cum am încercat să batem recordurile de viteză din istoria genomului pentru a diagnostica și trata o fetiță nou-născută, a cărei inimă s-a oprit de cinci ori în prima zi a fragedei ei existențe. Voi povesti cum am întâlnit un tânăr cu un zâmbet generos și cu multiple tumori ale inimii și cum am identificat cauza bolii într-o secvență lipsă a genomului său. Voi povesti cum am descoperit o fetiță care s-a născut nu cu unul, ci cu două genomuri diferite. În această parte, voi prezenta, de asemenea,

evoluția înțelegerii bolilor de inimă și a morții subite, a condițiilor care le favorizează și a activității unor personaje pline de culoare, grație cărora avem astăzi cunoștințele necesare pentru a le trata.

În partea a patra și ultima a cărții („Medicina de precizie“), voi privi către viitor. Voi discuta despre modul în care analiza supraoamenilor — oameni ale căror genomuri îi protejează de boli — ne poate ajuta să devenim cu toții un pic mai „supra“. Voi descrie câteva dintre demersurile inedite și interesante de a obține informații despre secvențierea genetică a milioane de oameni, inclusiv despre Inițiativa Președintelui Obama pentru Medicina de Precizie și despre UK Biobank. Voi vorbi despre progresele în vindecarea și tratarea bolilor genetice, inclusiv despre terapia genetică, precum și despre metodele de a dezvolta medicamente tradiționale, mult îmbunătățite grație cunoștințelor genomice.

Nicio carte nu ar trebui să încerce de una singură să acopere totul și, prin urmare, există câteva domenii importante ale medicinei despre care nu vei afla prea multe din această carte. De exemplu, nu ne vom ocupa prea detaliat de cancer. Pe lângă faptul că există alții care au scris elocvent despre acest subiect, uimitoarea activitate de testare genetică a pacienților cu cancer și a tumorilor acestora a implicat în mică măsură secvențierea întregului genom (majoritatea testelor oncologice implică secvențierea în detaliu a unui subset al genomului). Deci, subiectul cancerului l-am lăsat pentru o altă ocazie. De asemenea, nu am inclus discuții despre testele genetice din timpul sarcinii. Capacitatea noastră de a preleva fragmente ale ADN-ului bebelușului din fluxul sangvin matern a schimbat spectaculos modul de abordare a acestor testări, însă aceste fragmente nu alcătuiesc un genom întreg, așa că nu mă voi ocupa

deocamdată de aceste exemple. În cele din urmă, există multe progrese importante și povești impresionante ale colegilor mei din întreaga lume, pe care nu am reușit să le relatez în carte. Încerc să redau într-o lumină corectă poveștile pacienților proprii și eforturile noastre de a-i ajuta, dar există multe alte persoane fără de care demersurile noastre ar fi fost imposibile.

Eroii acestei cărți sunt pacienții mei și familiile lor. Ei cară împreună povara eredității lor: copii mici, care zâmbesc și râd sau plâng în timpul programărilor clinice; adolescenți curajoși, care acceptă diagnosticele și își duc existența într-o realitate impredictibilă; părinți care se trezesc zi de zi pentru a îngriji nevoile copiilor lor cu dizabilități. Ei umblă de la un medic la altul, trăind în fiecare zi cu grija unui viitor necunoscut. Ei sunt motivul pentru care mă ridic din pat în fiecare dimineață. Pacienții noștri și familiile lor nu vor scăpa niciodată de ceea ce le-a oferit genomul în viață și noi nu avem dreptul să obosim în efortul nostru de a le înțelege cât mai deplin genomul, de a găsi modalități mai eficiente de a-i trata, iar atunci când tentativele noastre eșuează, de a-i îmbrățișa mai strâns și de a le promite că nu ne vom lăsa până când nu vom descoperi împreună niște zori mai luminoși.



Primele genomuri



Pacientul Zero

Învățăm astăzi limba în care Dumnezeu a creat viața.

— BILL CLINTON, PREȘEDINTELE STATELOR UNITE ALE AMERICII

Împărtășim 51% din genele noastre cu drojdia și 98% cu cimpanzeii — nu genetica ne face oameni.

— DR. TOM SHAKESPEARE, UNIVERSITATEA DIN NEWCASTLE

Lui Lynn Bellomi îi era limpede că ceva nu era în regulă. Se întâmpla în august 2011, iar Lynn, din orașul Arroyo Grande de pe coasta pitorească a Californiei, tocmai născuse un băiețel frumos pe nume Parker. La început, totul părea normal, dar după câteva săptămâni, a intrat la bănuieli. Parker avea în continuare probleme cu lucrurile pe care majoritatea copiilor le învață destul de repede, cum ar fi hrănirea și somnul. Dormea doar câteva ore pe noapte. Plângea mult. În martie 2012, la vârsta de șase luni, încă îi lipseau reperele — nu manifesta curiozitate față de obiectele din jurul său și nu se întorcea singur pe spate, darămite să stea așezat. A fost consultat de un specialist în dezvoltare, apoi de un oftalmolog, apoi de un neurolog, apoi de un genetician. La nouă luni, situația s-a agravat și crizele lui Parker au devenit regulate. A trecut prin mai multe scanări și zeci de analize, inclusiv prelevări