

Редактирование генома – как, зачем, и что впереди?

[Надежда Маркина](#)

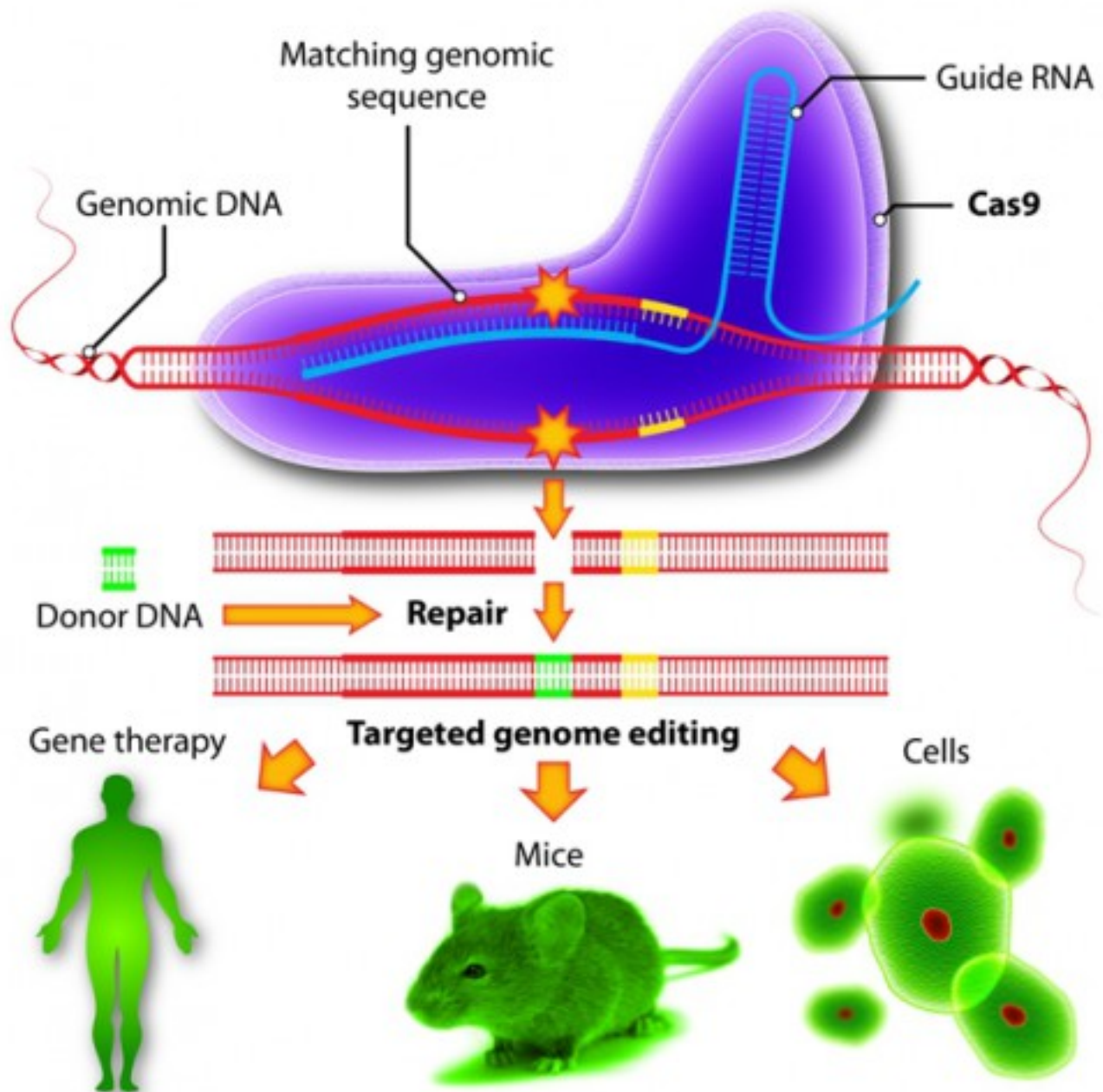
Этические проблемы вокруг технологий редактирования генома человека стали предметом обсуждения на философском семинаре

Участники философского семинара в Медико-генетическом научном центре обсудили тему, которая из области научной фантастики и футурологических прогнозов переходит в реальность современной науки, — редактирование генома человека. Поскольку она становится реальностью, ее общественное обсуждение необходимо: как подчеркнул директор МГНЦ, д.м.н. Сергей Иванович Куцев, «ученые живут в социуме и в своей работе должны следовать нормам социума». Присутствует ли социум возможность редактирования генома со всеми морально-этическими проблемами, которые при этом возникают?

О научной составляющей редактирования генома рассказал к.б.н. **Михаил Юрьевич Скоблов** (зав. лаб. функциональной геномики МГНЦ), о том, что означает и как работает загадочная аббревиатура CRISPR, о которой в последнее время много говорят. Но свой доклад он начал с того, зачем это надо, каков масштаб мутационного груза человечества. Общая частота генетических заболеваний в популяции составляет около 3%, каждый человек является носителем в среднем трех аутосомно-рецессивных аллелей. Уже разработанный метод генной терапии состоит в том, что в организм вводят здоровую копию гена, чаще всего при помощи вирусного вектора доставки. Метод достиг определенных успехов, и сегодня в мире проходят 1312 клинических исследований генотерапевтических лекарств (правда 2/3 всех клинических исследований проходят в США, а Россия в этом не участвует вовсе).

Состав редакции: РНК-гид плюс эндонуклеаза-ножницы

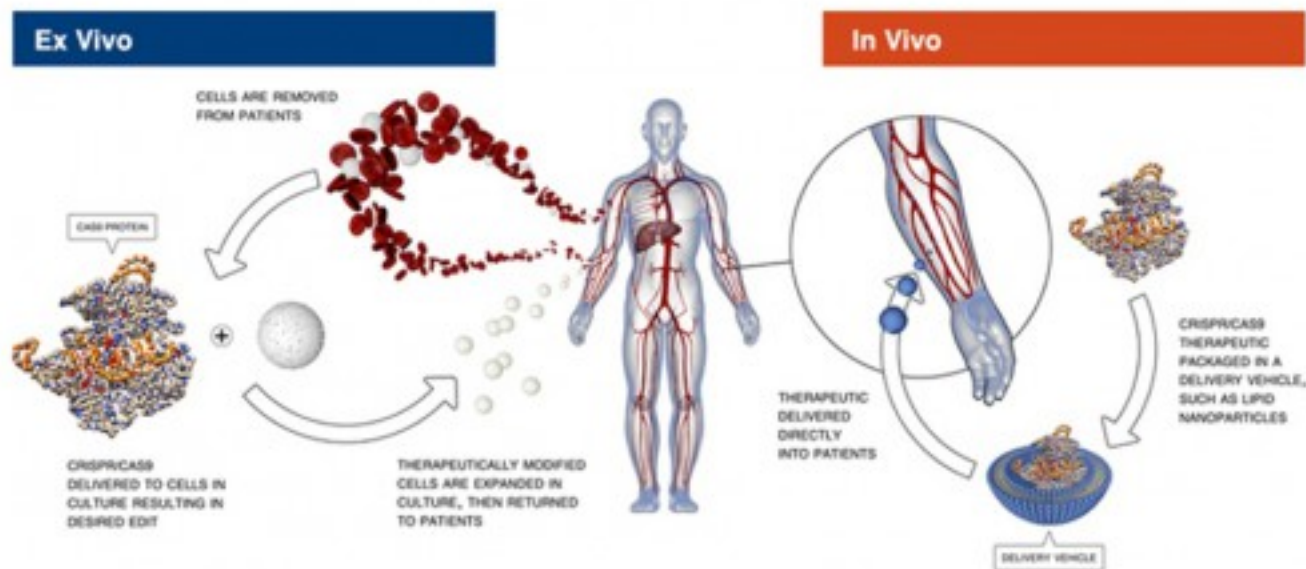
Второй подход состоит в том, чтобы направленно изменять строение ДНК в заданном месте, это технологии редактирования генома. На сегодня существует три таких технологии: Talen_R, ZEN_R и CRISPR. Последняя получила наибольшую популярность, ее полное название CRISPR/Cas9. Эту систему ученые позаимствовали у бактерий, последние используют ее для защиты от вирусов. Тот же механизм можно применять и для редактирования ДНК. Система CRISPR/Cas9 включает направляющую молекулу РНК, она комплементарно связывается с тем кусочком ДНК, который нужно отредактировать, и фермент-эндонуклеазу Cas9, которая разрезает ДНК. Поскольку направляющую РНК мы можем синтезировать любую, она направит процесс на любой ген, который нужно «починить». Если в момент разрезания в систему добавить нормальную копию гена, то она встроится в нужное место.



Слайд из презентации М.Ю.Скоблова

Редактирование снаружи и внутри

Использование данной технологии редактирования генома в медицинской генетике возможно в нескольких вариантах. Первый – *ex vivo*: у пациента берут клетки, содержащие мутантный ген, редактируют их «в пробирке», размножают до нужного количества и вводят исправленные клетки пациенту. Второй способ – *in vivo*: редактирование происходит в теле пациента, систему CRISPR/Cas9 вводят в его организм с помощью вектора, например, наночастиц. Это вариант гораздо более сложный и пока практически не разработан. Наконец, самый неоднозначный по числу сопровождающих его проблем, эмбриональный подход — редактирование генома эмбриональных клеток.



Слайд из презентации М.Ю.Скоблова

Один из пионеров редактирования генома Джордж Чёрч (George Church) использовал эту технологию для избавления клеток от вируса ВИЧ. Вирус заражает клетки, связываясь с мембранным рецептором CCR5. Идея состоит в том, чтобы методом CRISPR/Cas9 «испортить» рецептор и лишить ВИЧ возможности проникать в клетку. Это удалось сделать в культуре Т-лимфоцитов. Известен случай, когда в клинике одного пациента удалось вылечить от ВИЧ при помощи трансплантации клеток костного мозга от донора с мутацией в рецепторе CCR5 (не пришлось даже редактировать ДНК), но это был исключительный случай, так как у пациента был одновременно ВИЧ и рак. Но теоретически можно и отредактировать взятые у пациента клетки (Т-лимфоциты), чтобы инактивировать в них рецептор CCR5, сделать невосприимчивыми к вирусу и ввести пациенту.

Технология CRISPR/Cas9 была применена и для редактирования генов в клетках, взятых у пациента, больного бета-талассемией. Есть работа, в которой ее попытались применить *in vivo*, чтобы редактировать нужный ген во всем организме. Это было сделано на мышах с моделью болезни Хангтингтона, и удалось показать, что технология достаточно эффективна и приводит к образованию нормальных тканей. Третий вариант ее применения – эмбриональный подход, был также опробован на мышах. У мыши с каким-то заболеванием берут клетки, в них редактируют нужный ген, отредактированные клетки перепрограммируют, чтобы сделать из них индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), их подсаживают суррогатной матери, которая рождает здоровое потомство. Такая схема теоретически может быть применена, чтобы у человека, имеющего мутации, связанные с заболеваниями, с помощью ЭКО родились здоровые дети.

Наконец, недавно вышла работа китайских ученых ([Puping Liang et al.](#)), широко обсуждаемая и даже скандальная, проведенная на человеческих эмбрионах (нежизнеспособных) для редактирования гена, связанного с бета-талассемией. И показано, что технология CRISPR/Cas9 работает, правда ее эффективность невелика, и получающиеся после редактирования эмбрионы оказываются мозаичными по ключевому гену.

Так что перспективы этого направления колоссальные. Хотя, как добавил М.Ю.Скоблов, для любой технологии переход от клеточной культуры на уровень целого организма, даже животного, не говоря уж о человеке, невероятно сложен. Поэтому очень многие разработки остаются на первых этапах и не доходят до клинических исследований.

Научное сообщество – место для дискуссий

Морально-этическим проблемам редактирования генома человека был посвящен доклад члена-корр. РАН, представителя России в Комитете по биоэтике Совета Европы **Бориса Григорьевича Юдина**. Большая часть проблем возникает не тогда, когда редактируют соматические клетки, а тогда, когда пытаются вмешиваться в эмбрион человека. Эта область неоднозначно воспринимается не только обществом, но и научным сообществом. Так, упомянутая статья китайских исследователей о применении технологии CRISPR/Cas9 на человеческих эмбрионах вышла в малоизвестном журнале *Protein and Cell*, но в

Nature и Science статью не приняли к публикации по этическим причинам.

После этой статьи в научном сообществе разгорелась дискуссия. Специалисты Калифорнийского университета Беркли призвали остановить такие эксперименты. Нобелевский лауреат Дэвид Бэлтимор и 17 его коллег написали открытое письмо, в котором призывают исследователей во всем мире жестко отвергнуть попытки модификации генома человеческих эмбрионов. В этой дискуссии, отмечает Б.Г.Юдин, выявились две группы этических проблем, которые, собственно, возникли еще в конце 90-х годов, когда обсуждалась возможность клонирования человека. Первая группа проблем связана с неэффективностью технологий, но можно ожидать, что рано или поздно они будут решены. Вторая группа проблем более сложна – если технологии приведут к успеху, каким статусом будет обладать «редактированный» человек, и как его будут воспринимать окружающие?

Вскоре появляется заявление директора Национальных институтов здравоохранения США (*National Institutes of Health*) Френсиса Коллинза о том, что работы по изменению генома эмбрионов человека не будут финансироваться. В нем сформулировано предостережение о редактировании эмбрионов человека как о черте, которую не стоит пересекать.

А в декабре 2015 года Комитет по Биоэтике Совета Европы опубликовал заявление о технологиях редактирования генома, в котором обращается к Конвенции, принятой 20 лет назад. Ст.13 этой Конвенции запрещает такие вмешательства в геном человека, которые могут передаваться потомкам. А ст. 18 запрещает создание эмбрионов человека в исследовательских целях.

Тогда же, в Китае, состоялся Международный саммит по редактированию генома человека. И на нем было принято, что технология CRISPR/Cas9 может использоваться для изменения генов, связанных с заболеваниями. Более того, высказано, что эту технологию можно было бы использовать и для улучшения свойств человека, если бы удалось выявить гены, ответственные за желательные свойства: толерантность к той или иной пище или среде обитания, преодоление возрастной деградации, долголетие, повышение ментальных способностей.

Проблемы в этой области также были сформулированы на саммите:

- Риск неточного редактирования;
- Трудность предсказания последствий изменений генов, с которыми столкнется человеческая популяция;
- Необходимость изучения последствий в ряду поколений носителей измененных генов;
- Распространение измененного гена невозможно ограничить отдельным сообществом или страной;
- Возможность того, что генетические улучшения в отдельных популяциях могут становиться источником социального неравенства;
- Проблемы направленного изменения эволюции человека с помощью технологий.

На саммите выявились две точки зрения. Одна — жесткий мораторий на редактирование генома эмбрионов. Наиболее яркий ее оппонент – Джон Харрис, напротив, считает, что эти исследования надо поощрять, так как человечество скоро столкнется с такими проблемами, для решения которых не хватит нынешних способностей *Homo sapiens*.

События развиваются дальше. В феврале в Великобритании было разрешено использование технологий редактирования генома на здоровых эмбрионах человека, при условии, что в течение семи дней эксперимент должен быть завершен, а эмбрионы разрушены. Великобритания вообще проводит наиболее либеральную политику в отношении исследований. Она не подписывает Конвенцию, возражая против запрета создания эмбрионов для исследовательских целей.

И, наконец, последнее достижение — на днях Nature сообщил <http://www.nature.com/news/hiv-overcomes-crispr-gene-editing-attack-1.19712>, что в апреле группа китайских исследователей смогла с помощью технологии CRISPR/Cas9 модифицировать ген рецептора к ВИЧ используя нежизнеспособные эмбрионы, которые разрушаются через три дня после эксперимента.

Разговор о прогрессе и этике

В обсуждении доклада в аудитории, состоявшей из сотрудников МГНЦ, Института философии РАН и других институтов, прозвучали полярные мнения. По мнению **Александра Вячеславовича Лаврова** (зав. лабораторией мутагенеза МГНЦ) непонятна причина запрета работать с ранними стадиями эмбриона. По его мнению, это очень важно технологически: для того, чтобы двигаться вперед, надо пробовать работать на эмбриональных клетках. И нет убедительных аргументов за то, что этого делать нельзя.

Как считает **Александр Васильевич Карпухин** (зав. лаб. молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний), «У человечества есть путь научно-технического развития, которым оно движется — автомобили не перестанут ездить, несмотря на то, что на дорогах гибнут люди». Важно то, контролируемое это движение или неконтролируемое. Если мы вносим неконтролируемые изменения, то это плохо. Если мы уверены, что за этим не последуют непредвиденные изменения

генофонда, тогда это нормально и допустимо. А вопрос, можем ли мы менять программу развития человека и подменять собой божий промысел, это вопрос философский.

С ним солидарен **Дмитрий Вадимович Гольдштейн** (зав. лаб. генетики стволовых клеток). Научно-технический прогресс остановить невозможно. А этические же проблемы, с его точки зрения, сводятся к проблемам безопасности: самое главное, чтобы новые технологии не переходили рубеж необратимых последствий. Он приводит пример: совсем недавно в Великобритании было разрешено рождение ребенка «от трех родителей», и это позволяет избавляться от вредных мутаций митохондриальной ДНК. Что же касается законодательных запретов, то мы должны решить – «конвенция для человека или человек для конвенции. Человек, безусловно, первичен».

На противоположной позиции стоит **Любовь Федоровна Курило** (зав. лаб. репродуктивной генетики МГНЦ, член рабочей группы по защите эмбриона человека). Она призывает к осторожности и напоминает известные примеры, когда последствия вмешательства в эмбриональное развитие привели к трагедиям, что стало ясно через много лет. Первый пример – препарат талидомид, который принимали беременные женщины, как потом выяснилось, приводил к рождению детей с врожденными уродствами. Второй пример – диэтилstilбестрол (ДЭС), препарат, использующийся для сохранения беременности, у родившихся мальчиков повышал частоту нарушений половой идентификации – гетосексуализм, транссексуализм, а у девочек – значительно повышал долю рака молочной железы. Пострадавших миллионы. Препараты вроде бы сняли с производства, но то же ДЭС до сих пор используется в животноводстве и все равно поступает к нам с мясом.

Л.Ф.Курило отметила и то, что нашим законодательством эмбрион человека никак не защищен, и вопрос со статусом эмбриона не решен. «Слава богу, что мы – одна из первых европейской стран, в которой было запрещено клонирование человека, особенно сейчас, когда мы знаем об эпигенетических механизмах регуляции работы генов», — подчеркнула она.

С точки зрения **Олега Павловича Балановского** (зав. лаб. геномной географии ИОГЕна), этические вопросы в этой области реально существуют, и каждый исследователь должен их для себя решать. Один из таких вопросов: почему в упомянутых экспериментах считалось допустимым разрушение эмбрионов через три дня, притом что нет принципиального барьера между развитием ребенка от зачатия до рождения и после рождения. Кроме того, — отметил О.П.Балановский «меня удивил такой быстрый переход от лечения болезней к созданию «идеального человека». С технической точки зрения это вещи совершенно разного уровня».

С последним докладом выступил доктор философ. наук **Павел Дмитриевич Тищенко** (Институт философии РАН). Он говорил о том, что одна из ролей философии в нашей жизни – это социогуманитарное обеспечение научных открытий. Говорил о двух контурах науки: один – это собственно, добыча научного знания, а второй — взаимодействие научного знания с бизнесом, культурой и обществом. Говорил о необходимости создания внимания к науке, создания благоприятной общественной среды, иными словами, о необходимости коммуникации между наукой и обществом. Именно такая коммуникация позволит широко обсуждать такие непростые и неоднозначные с этической точки зрения вопросы как редактирование генома.