А. А. Пестрикова*

Риски геномных исследований¹

Аннотация. Статья рассматривает основные достижения в области генной инженерии и биомедицины с позиции формирования концепции правового регулирования отношений. Освещаются вопросы использования технологии редактирования ДНК человека, рассмотренные британским Советом Наффилда по биоэтике в июле 2018 г. Обосновывается необходимость определения правового статуса эмбриона для использования его в клинических испытаниях генных модификаций. Рассматриваются некоторые риски использования генной инженерии в отношении человека, связанные с возможностью возникновения социального неравенства в обществе, с использованием евгенистических подходов, а также вероятность отбора качественных характеристик эмбрионов родителями при использовании экстракорпорального оплодотворения. Делается вывод о важности формирования национального и международного законодательства, которое обеспечит защиту прав и законных интересов всех субъектов, исключит обход закона и злоупотребление правом. Кроме того, важно обеспечить международный и общественный контроль за использованием последних достижений генной инженерии и биомедицины до проведения клинических испытаний на человеке.

Ключевые слова: правовой статус эмбриона, генная инженерия, биомедицина, биомедицинские технологии, генные модификации, евгеника, ДНК, геном человека, клеточные технологии.

DOI: 10.17803/1994-1471.2019.105.8.055-061

аучные достижения в области генетики, биомедицины и биомедицинских технологий разных стран за последние несколько лет приводят к повышенному вниманию со стороны международного правового сообщества. Интерес связан с возможностями использования достижений науки в отношении генома человека и возникающими в связи с этим рисками. Поэтому в настоящее время важно выработать правовые основы, концептуальное международное правовое обоснование и регулирование отношений в столь сложном и этически противоречивом аспекте. Международные

правительственные и неправительственные организации, национальные организации разных стран пытаются сформировать правовые принципы регулирования и использования результатов последних достижений медицины и генетики в отношении человека. Данная работа должна осуществляться в рамках тесного международного сотрудничества, чтобы предотвратить злоупотребления со стороны наиболее развитых в этой сфере стран, максимально возможными правовыми способами защитить права и законные интересы всех участвующих субъектов. Блага, которые могут быть получены

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта «Этико-правовые принципы геномных исследований: пределы вмешательства в права человека», проект РФФИ № 18-29-14015/18.

[©] Пестрикова A. A., 2019

^{*} Пестрикова Анастасия Александровна, кандидат юридических наук, доцент кафедры гражданского права и процесса Самарской гуманитарной академии Anastasia801@yandex.ru 443045, Россия, г. Самара, ул. Дыбенко, д. 21

в результате генных модификаций, должны быть оправданны с точки зрения права, должны исключать способы обхода закона, злоупотребление правом и любые формы дискриминации.

Совет Наффилда по биоэтике (Nuffield Council on Bioethics)² в июле 2018 г. отметил возможность использования технологии редактирования ДНК человека³. Данное заявление вызвало широкий общественный резонанс. В свете последних достижений науки в области генной инженерии и биомедицины Совет высказал позицию, что изменение ДНК человеческого эмбриона может быть «морально допустимым» при условии осуществления генных модификаций в интересах будущего ребенка и при отсутствии возможности возникновения нового социального неравенства. В докладе не содержится призыв к изменению законодательства Великобритании, разрешающего проводить генетические изменения, но настоятельно прослеживается позиция — исследовать безопасность и эффективность генетических модификаций в отношении человека, общественное воздействие и широко распространенную дискуссию о положительных и негативных последствиях применения генной инженерии. «Мы считаем, что редактирование генома не является морально неприемлемым само по себе. В принципе нет оснований исключать его», — сказала Карен Юнг (Karen Yeung), председатель рабочей группы Совета и профессор права, этики и информатики в Бирмингемском университете⁴.

Недавние достижения в области генной инженерии и генетических технологий дали ученым инструменты для изменения ДНК. Ученые могут в принципе изменить генетический код в соматических клетках, сперматозоидах, яйцеклетках и непосредственно в эмбрионах и тем самым изменить и спрогнозировать развитие будущего плода.

Законы Великобритании и некоторых других стран, включая фрагментарное правовое регу-

лирование данных отношений в Российской Федерации, в настоящее время запрещают создание генетически измененных младенцев. Несколько экспериментов по всему миру показали, что редактирование ДНК в принципе может предотвратить наследование серьезных заболеваний, вызванных дефектными генами. Перспектива изменения генов у эмбрионов человека уже давно вызывает противоречивые споры и суждения. Стоит прежде всего отметить, что процедура генетических модификаций в отношении человека еще не доказана полностью и окончательно клиническими испытаниями. Поэтому есть время разработать правовые основы регулирования данных правоотношений на уровне как международного, так и национального законодательства. Разработка международных правовых принципов в области генной инженерии находится в активной стадии в США, Великобритании, поэтому необходимо стимулировать участие РФ в данном процессе формирования национального законодательства.

Последний и наиболее перспективный метод, который привлек широкое внимание ученых и врачей, — CRISPR/Cas9. Он сделал редактирование генома более точным, эффективным, гибким и менее дорогим по сравнению с предыдущими методами. В 2012—2013 гг. в области генной инженерии произошел поистине революционный прорыв в связи с открытием данной технологии. Метод открыл принципиально новые возможности для манипуляций на уровне генома высших организмов: он чрезвычайно прост, обеспечивает точное воздействие на заданные участки ДНК и может быть использован практически в любой современной молекулярно-биологической лаборатории. С помощью CRISPR/Cas9 можно осуществлять все виды модификаций генома: вносить точечные мутации, встраивать в определенные места новые гены либо, наоборот, удалять крупные участки ну-

² Совет Наффилда по биоэтике — созданная в 1991 г. британская независимая благотворительная организация, которая исследует этические проблемы, вызванные новыми достижениями в биологии и медицине.

³ Genetically modified babies given go ahead by UK ethics body // URL: https://www.theguardian.com/science/2018/jul/17/ (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).

⁴ Genetically modified babies given go ahead by UK ethics body.

клеотидных последовательностей, исправлять или заменять отдельные генетические элементы и фрагменты генов.

Технологически стратегия генной инженерии с помощью CRISPR/Cas9 включает в себя следующие этапы: выбор целевой последовательности и определение вида необходимого воздействия; создание геннонаправленной конструкции и доставка ее в клеточное ядро; анализ участка генома, подвергнутого воздействию.

Благодаря своей простоте, эффективности и широким возможностям метод CRISPR/Cas9 за короткое время нашел применение в самых различных областях фундаментальной и прикладной биологии, биотехнологии и медицины. Внося модификации в различные элементы генома клеток животных и растений и изучая результаты, ученые получают возможность исследовать роль генов в функционировании отдельных клеток и всего организма. С помощью CRISPR/Cas9 уже получен ряд мутантных лабораторных животных (мышей, крыс, лягушек, рыб). Все эти модельные организмы открывают новые перспективы для исследований в области биологии развития, иммунологии и изучения генетических заболеваний человека и животных.

Уникальная способность комплекса CRISPR/ Cas9 — избирательно связываться с определенными участками ДНК — позволила разработать на ее основе регуляторы активности генов. Еще одним интересным биотехнологическим направлением применения CRISPR/Cas9 является получение линий животных или растений, способных синтезировать белки человека, например инсулин, необходимый больным сахарным диабетом, или альбумин, использующийся при лечении геморрагического шока, ожогов и цирроза печени. Сейчас альбумин получают из плазмы крови человека — весьма ограниченного источника, однако мировая потребность в этом препарате постоянно растет и сегодня составляет 500 т в год. С помощью методов генной инженерии ген альбумина человека уже введен в геном риса и крупного рогатого скота. Такой белок может быть выделен из растительных и животных тканей, где он синтезировался, и после очищения использован для медицинских целей⁵.

С этими достижениями пришел взрыв интереса к возможностям использования инструментов редактирования генома — как при проведении фундаментальных исследований, так и потенциально в целях повышения здоровья человека с помощью новых методов генной инженерии. Последние возможности варьируются от редактирования соматических клеток для восстановления нормальных функций больных органов и до редактирования зародышевой линии человека для предотвращения генетических заболеваний у детей и их потомков.

Однако в исследовании, опубликованном в Nature Biotechnology в июле 2018 г., британские исследователи обнаружили, что CRISPR/ Cas9 вызывает больший вред ДНК, чем это представлялось ранее. Если ученые правы и это будет доказано клиническими испытаниями, то редактирование генов, связанное с устранением или корректировкой неисправных генов, нарушает работу здоровых генов. Другая гипотеза заключается в том, что любые изменения, внесенные в ДНК эмбрионов, затронут все его клетки, включая сперматозоиды или яйцеклетки, что означает, что генетические модификации будут переданы всем будущим поколениям. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев для скрининга эмбрионов с целью выявления «вредной» ДНК могут использоваться альтернативные процедуры, такие как генетическое тестирование предимплантации⁶.

Редактирование ДНК также повышает вероятность заказа «дизайнерских младенцев», где генетический код эмбрионов, созданных с помощью стандартного экстракорпорального оплодотворения, переписывается так, чтобы у детей были черты, которые родители находят желательными или необходимыми. Отчет

⁵ HIV can develop resistance to CRISP/Cas9 // Science News. April 7, 2016. URL: https://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407132307.htm (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).

⁶ См. подробнее: *Пестрикова А. А.* Правовое регулирование предимплантационной и пренатальной диагностики в США // Наука в современном мире. 2016. № 1. С. 58—63.

Совета Наффилда по биоэтике не исключает каких-либо конкретных применений редактирования генома, но для того, чтобы соблюдать моральные и этические принципы, любые предложения должны следовать принципам соблюдения интересов ребенка и не иметь никаких негативных последствий для общества.

Джеки Лич Скалли (Jackie Leach Scully), профессор социальной этики и биоэтики в Университете Ньюкасла и соавтор доклада, заявила, что наследственное редактирование генома может в один прекрасный день стать вариантом для родителей «попытаться обеспечить то, что они считают лучшим в жизни» их будущих детей⁷. Но в результате генной инженерии могут иметь место непреднамеренные последствия, и если закон будет разрешать редактирование генов человеческих эмбрионов, необходимо быть полностью уверенными в положительном влиянии научных достижений на дальнейшее развитие общества, науки и медицины. Хотя технология редактирования генов потенциально может сократить число людей с определенными генетическими нарушениями, она может привести к социальному неравенству.

В докладе содержится настоятельный призыв к правительству Великобритании создать новый государственный орган для обеспечения участия в публичных дискуссиях о допустимости и недопустимости определенных генетических модификаций в отношении человека. «Мы совершенно ясно понимаем, что нам нужно провести широкую дискуссию по этой проблеме», — сказал Лич Скалли. В случае изменения закона каждый конкретный случай редактирования генов человеческих эмбрионов должно рассматривать Управление по вопросам оплодотворения человека и эмбриологии, отмечается в докладе.

Джордж Черч (George Church), генетик из Гарвардского университета, который не участвовал в докладе, согласен с его руководящими принципами: редактирование гена «не должно увеличивать дискриминацию или социальное

разделение в обществе». Внесение изменений в гены сперматозоидов и яйцеклеток, по его мнению, может спасти примерно 5 % младенцев от болезненных генетических заболеваний, что не является абсолютным основанием для разрешения генных манипуляций без правового обоснования.

Марси Дарновский (Marcy Darnovsky) из Центра генетики в Калифорнии сказал, что, если разрешено репродуктивное генное редактирование, есть риск, что оно будет использоваться не только для улучшения состояния здоровья, но и в косметических целях. В этом случае благое начало использования генной инженерии в целях борьбы с генетическими заболеваниями, в целях улучшения состояния здоровья человечества, использования достижений генетики для выращивания органов и тканей может привести к злоупотреблениям. Если использование генной инженерии будет направлено на отбор лучших качественных характеристик эмбрионов, на формирование евгенистических подходов, косметических процедур, то в конечном итоге это только увеличит социальное и экономическое неравенство.

В октябре 2018 г. были опубликованы результаты исследования генетических модификаций у мышей, которые еще на один шаг приблизили к возможности генного редактирования человека. Исследователи использовали CRISPR/ Cas9 как инструмент для редактирования генов, чтобы избежать летальной печеночной недостаточности у мышей⁸. Новизна научного эксперимента заключалась в том, что редактирование проводилось до рождения, а не после, как это было показано ранее в ходе ряда лабораторных экспериментов. Ученые особо подчеркнули, что должно пройти достаточно времени, прежде чем такой подход будет готов к использованию в организме человека. «Это очень экспериментальное предварительное исследование, необходимо провести достаточное количество опытов на мышах и других животных, прежде чем говорить о потенциальной возможности

⁷ Genetically modified babies given go ahead by UK ethics body.

⁸ Gene editing in human embryos takes step closer to reality // URL: https://www.theguardian.com/science/2018/oct/08 (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).

использования технологии в отношении человека», — сказал доктор Уильям Перанто (William Peranteau), хирург-педиатр детской больницы Филадельфии, который и проводил эксперименты. Даже если в конечном итоге этот метод будет применен в отношении человека, он не может использоваться для большинства генетических расстройств, уточнил Перанто. «Идеальным заболеванием для проведения клинических испытаний на человеке с помощью данного подхода было бы заболевание, которое приводит к смерти до или вскоре после рождения и для которого в настоящее время не существует абсолютного лечения».

Команда исследователей из США сообщает, что они провели серию экспериментов по изучению использования технологии редактирования генов в плодах мыши с использованием модифицированной формы CRISPR, которая может изменять одиночные «пары оснований» — молекулы, которые, соединяясь, формируют ступени двойной спирали ДНК. Ученые предложили новый механизм — разрезать одну нить ДНК для внесения изменений; «теоретически это безопаснее и позволяет избежать многих проблем, которые недавно были опубликованы в отношении стандартного использования CRISPR», — сказал Перанто.

После того, как было показано, что можно сделать изменение в определенном месте ДНК клеток печени у эмбрионов мышей, команда сосредоточилась на состоянии, известном как наследственная тирозинемия типа 1. Это генетическое заболевание, которое не позволяет организму расщепить аминокислоту тирозин и, как следствие, может привести к смерти, если не проводить лечение. «Частота заболевания у людей составляет 1 из 100 000», — сказал Перанто. — «И даже при наличии терапии заболевание чаще всего приводит к смерти». Для проведения эксперимента команда взяла эмбрионы мышей с такой генетической мутацией, как наследственная тирозинемия типа 1, и подсадила их к матери, которой давали лекарственный препарат «нитизион». Затем команда произвела корректировку генов у части эмбрионов. После рождения мыши не получали препарат, и ученые наблюдали за тем, что произошло. Все генетически не скорректированные мыши погибли в течение 21 дня. Однако те, которым было произведено генетическое редактирование, дожили до конца эксперимента, который длился на протяжении трех месяцев. У мышей-матерей не наблюдалось никакого изменения генов.

Робин Ловелл-Бейдж (Robin Lovell-Badge), pyководитель отдела биологии стволовых клеток и генетики развития Института Фрэнсиса Крика в Лондоне (Francis Crick Institute), одобрил результаты исследования: «Это важные принципиальные эксперименты, которые доказывают, что генетически наследственных заболеваний печени можно избежать, исправив дефект до того, как последствия мутации нарушат функции печени у новорожденного ребенка». Он добавил: важно, чтобы лечение проводилось до того, как иммунная система достаточно созреет для распознания вирусов как чужеродных и заблокирует их. Ловелл-Бейдж также сказал, что базовые методы редактирования «особенно интересны, потому что до 50 % наследственных моногенетических заболеваний (где дефект вызван мутацией в одном гене) связаны с заменами одной пары оснований». Но стоит понимать, что лабораторные эксперименты с мышами это только начальный этап исследований, и проведение испытаний на человеческих эмбрионах еще невозможно.

Использование редактирования генома в контексте исследований на человеческих эмбрионах вызывает, по существу, те же проблемы, которые долгое время обсуждаются в правовом аспекте: нравственный и правовой статус эмбриона, приемлемость использования эмбрионов для исследований или использование эмбрионов, которые в противном случае были бы утилизированы, а также правовые ограничения использования эмбрионов в научных исследованиях.

Одним из важных аспектов, требующих легального закрепления, является сама возможность использования эмбрионов в научных и исследовательских целях и правомерность такого использования. Важно понимать, что закон должен не тормозить научный прогресс, а устанавливать четкие границы для ученых, исследователей и врачей, причем эти грани-

цы должны быть очерчены международными правовыми актами, чтобы не допустить злоупотребления правом и обход закона в разных национальных правопорядках. Одним из таких вопросов являются как раз исследования с эмбрионами на ранней стадии развития, тем более что в настоящий момент очень острой остается проблема утилизации эмбрионов, которые не были использованы, например, при применении вспомогательных репродуктивных методов и которые потенциально могут стать объектом научных исследований, что должно

быть четко урегулировано на законодательном уровне.

Таким образом, в настоящее время научные открытия в области генной инженерии ставят перед правоведами и законодателями развитых в данной области стран необходимость формирования механизмов правового регулирования отношений. Причем формулирование концептуального подхода необходимо завершить до того, как ученые приступят к клиническим испытаниям достижений генной инженерии на человеке.

БИБЛИОГРАФИЯ

- 1. *Пестрикова А. А.* Правовое регулирование предимплантационной и пренатальной диагностики в США // Наука в современном мире. 2016. № 1. С. 58—63.
- 2. Citing biomedical documents National Library of Medicine (NLM) style // URL: http://www.gfmer.ch (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).
- 3. Ethical Guidelines and Regulations. National Institute of health // URL: http://humansubjects.nih.gov/ethical-guidelines-regulations (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).
- 4. Gene editing in human embryos takes step closer to reality // URL: https://www.theguardian.com/science/2018/oct/08 (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).
- 5. Revision of CIOMS ethical guidelines for biomedical research // URL: http://www.eupati.eu (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).
- 6. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm // Nature. 10.10.2018. URL: www.nature.com (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).
- 7. HIV can develop resistance to CRISP/Cas9 // Science News. April 7. 2016. URL: https://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407132307.htm (дата обращения: 11 ноября 2018 г.).

Материал поступил в редакцию 13 ноября 2018 г.

RISKS OF GENOMIC RESEARCH9

PESTRIKOVA Anastasia Aleksandrovna, PhD in Law, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Civil Law and Process of Samara Humanitarian Academy
Anastasia801@yandex.ru
443045, Russia, Samara, ul. Dybenko, d. 21

Abstract. The article considers the main achievements in the field of genetic engineering and biomedicine in the context of formation of the concept of legal regulation of relations in question. The article considers the issues

The study has been carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the project "Ethical and legal principles of genomic research: Limits of intervention in human rights," RFBR project No. 18-29-14015/18.

of applying the human DNA editing technology considered by the Nuffield Council on Bioethics in July 2018. The author substantiates the necessity of determining the legal status of the embryo for its use in clinical trials of gene modifications. The paper considers the risks regarding the use of genetic engineering in relation to the person associated with the possibility of social inequality in the society, application of eugenistic approaches, and the probability of selecting the quality characteristics of embryos by parents resorting to in vitro fertilization. The author concludes that it is necessary to form national and international legislation that will protect the rights and legitimate interests of all subjects and will exclude circumvention of the law and abuse of the right. In addition, it is important to ensure international and public control over the use of the latest advances in genetic engineering and biomedicine prior to conducting clinical trials on humans.

Keywords: legal status of embryo, genetic engineering, biomedicine, biomedical technologies, gene modifications, eugenics, DNA, human genome, cellular technologies.

REFERENCES (TRANSLITERATION)

- 1. Pestrikova A. A. Pravovoe regulirovanie predimplantacionnoj i prenatal'noj diagnostiki v SShA // Nauka v sovremennom mire. 2016. № 1. S. 58—63.
- 2. Citing biomedical documents National Library of Medicine (NLM) style // URL: http://www.gfmer.ch (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).
- 3. Ethical Guidelines and Regulations. National Institute of health // URL: http://humansubjects.nih.gov/ethical-guidelines-regulations (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).
- 4. Gene editing in human embryos takes step closer to reality // URL: https://www.theguardian.com/science/2018/oct/08 (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).
- 5. Revision of CIOMS ethical guidelines for biomedical research // URL: http://www.eupati.eu (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).
- 6. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm // Nature. 10.10.2018. URL: www.nature.com (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).
- 7. HIV can develop resistance to CRISP/Cas9 // Science News. April 7. 2016. URL: https://www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160407132307.htm (data obrashcheniya: 11 noyabrya 2018 g.).