

РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА – ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А.А. Пестрикова*

*к.ю.н., г. Самара, Россия

Аннотация: Актуальность исследования определяется необходимостью учета рисков редактирования генома человека (соматического, зародышевого и наследуемого редактирования генома человека), возможностями внедрения редактирования генома человека в клиническую практику. Редактирование генома человека (соматического, зародышевого и наследуемого редактирования генома человека) обладает существенным потенциалом для человечества и систем здравоохранения, медицины и науки. Вместе с тем редактирование генома человека требует изучения рисков и преимуществ такого редактирования для формирования правового регулирования.

Ключевые слова: генетические риски, соматическое редактирование, редактирование зародышевой линии человека, геном, генетическое редактирование.

Технологии генетического редактирования в настоящее время приобретают все большее развитие и показывают большой потенциал для терапевтического применения. С открытием технологии CRISPR-Cas появилась реальная возможность упростить и удешевить процедуру редактирования генома, что позволяет прогнозировать возможность использования технологии при лечении бесплодия, в поисках новых способов повышения устойчивости к болезням, при разработке вакцин и расширении знаний в области биологии, физиологии, генетики человека. Потенциальные области применения технологии CRISPR/Cas включают редактирование генома для лечения моногенетических заболеваний (например, муковисцидоз), для лечения полигенетических и многофакторных заболеваний (например, деменция Альцгеймера), снижение риска полигенетических и многофакторных заболеваний (например, снижение предрасположенности к раку молочной железы и яичников). Например, CRISPR успешно реиндуцировал нормально функционирующие гены в геном живого животного, что привело к улучшению функции мышц [1, Р. 933-937]. Данная технология была использована для улучшения функции печени и индуцирования изменений в метаболизме холестерина у мышей [1, Р. 933-937], успешно исправила генетические мутации и восстановила генетические состояния на животных моделях [2, Р. 15]. В Китае ученые успешно отредактировали гены в человеческих эмбрионах, заменив вызывающий талассемию ген [3, Р. 289-290]. США проводят клинические испытания технологии CRISPR для лечения заболевания крови, вызванного бета-талассемией [4].

Биотехнологические компании занимаются получением и продажей информации о взаимосвязи между конкретными генетическими последовательностями и заболеваниями, а не разработкой лекарств. Большую популярность приобретает разработка генетического тестирования. Фармакологические компании используют образцы для анализа молекулярной основы заболевания, стратификации заболевания и для проведения клинических исследований лекарственных препаратов (определение побочных эффектов, дозировки и пр.).

В 2022 году были опубликованы первые международные рекомендации Всемирной организации здравоохранения по внедрению редактирования генома человека (соматического, зародышевого и наследуемого редактирования генома человека), как одного из способов лечения в системе общественного здравоохранения, исходя из принципов безопасности, эффективности и этики. Генеральный директор ВОЗ Тедрос Адхан Гебрейесус обозначил, что «редактирование генома человека потенциально может повысить способность лечить и излечивать болезни, но полное воздействие будет достигнуто только в

том случае, если использовать данную технологию на благо всех людей, а не с целью усугубить неравенство между странами и внутри стран» [5, с. 50]. В опубликованных отчетах содержатся рекомендации по управлению и надзору за редактированием генома человека в девяти отдельных областях, включая реестры редактирования генома человека, международные исследования, незаконные, незарегистрированные, неэтичные небезопасные исследования, аспекты интеллектуальной собственности, образование, расширение прав и возможностей использования генетического редактирования. Рекомендации предлагают системное обеспечение безопасного, эффективного и этичного использования редактирования генома человека, необходимого для мирового сообщества.

Потенциальные преимущества редактирования генома человека включают более быструю и точную диагностику, целенаправленное лечение и профилактику генетических нарушений. Соматическая генная терапия, включающая модификацию ДНК пациента для лечения или излечения заболевания, сегодня успешно используется для лечения ВИЧ, серповидно-клеточной анемии и транстиретинового амилоидоза. Этот метод может значительно улучшить лечение различных видов рака. Однако, существуют некоторые риски, связанные с редактированием зародышевой линии и наследуемого генома человека, которые изменяют геном человеческих эмбрионов и передаются по наследству последующим поколениям, изменяя черты потомков.

На основе анализа существующих в правовой науке подходов к риску можно сформулировать ряд положений об их сущности применительно к генетическому редактированию: неопределенный, вероятностный характер наступления неблагоприятных последствий. Предметом многих научных исследований [6] является риск, определяемый, как нецелевое редактирование генома. Нецелевое редактирование один из самых опасных рисков при генетическом редактировании, поскольку даже при максимальной точности редактирования генома, избежать последствий, которые станут результатом изменения генома невозможно, так как могут проявляться нежелательные и даже негативные последствия, влияющие на здоровье или жизнь. При редактировании генома в зиготе или эмбрионе на ранней стадии развития, есть вероятность того, что некоторые клетки в полученном организме не будут иметь желаемого редактирования, что связано с генетическим мозаицизмом. Наличие двух или более различных генетических наборов клеток в организме может привести к проблемам со здоровьем [7, Р. 307]. Так же, некоторые гены, которые вызывают серьезные генетические заболевания, обеспечивают их носителям защиту от инфекционных заболеваний (например, наследование генов от обоих родителей неизменно приводит к заболеванию серповидноклеточной анемией, однако, при наследовании гена от одного родителя - приводит к появлению естественного иммунитета от малярии) [5, Р. 50].

Вышеназванные и другие проблемы технического и этического характера приводят к нерешительности и в отношении редактирования генома человека и к торможению правового регулирования. Однако перспективы использования данного инструмента при наследуемом редактировании поднимают и другие сложные биоэтические и юридические вопросы, такие как получение информированного согласия, проведение генетического редактирования в рамках системы здравоохранения, генетическое редактирование для улучшения состояний организма и другие.

Одной из проблем клинического применении редактирования генома человека является определение точных критериев его клинического использования. Эти вопросы связаны, в том числе, с использованием эмбриональных стволовых клеток человека и продуктов синтетической биологии, таких как клеточные модели эмбрионов и эмбриоидов. Разграничение различных клеточных субстанций и эмбриона человека с правовой точки зрения имеет значение для правового регулирования получения, хранения, использования, передачи и утилизации эмбриона человека и иных клеточных субстанций эмбрионального происхождения. Потенциальный краткосрочный и долгосрочный вред от редактирования

генома эмбриона человека, потенциальные последствия генетического мозаицизма, непреднамеренные побочные эффекты и нежелательные побочные эффекты должны быть изучены и понятны, прежде чем система здравоохранения любой страны примет данную технологию в клиническую практику. Нельзя забывать и о долгосрочных рисках. Сохранение генетического разнообразия человечества будет под угрозой, если наследуемое редактирование генов человека будет противодействовать естественному отбору в популяциях и это может привести к непредвиденным последствиям для разнообразия человеческих генотипов в генофонде.

Однозначно, при правовом регулировании отношений важно учитывать специфику этих отношений, в том числе с медицинской точки зрения. С развитием науки и технических возможностей многие заболевания диагностируются и лечатся согласно новым достижениям и возможностям, вводятся новые определения болезни и заболеваний (иногда с полным удалением прежних определений). То есть процесс определения понятий «болезнь» и «здоровье» находится в постоянной динамике, кроме того данные понятия подвержены влиянию социокультурных, правовых, этических и моральных норм. Границы запретов и разрешений постоянно меняются в области здравоохранения и науки, что не позволяет устанавливать единые правила и стандарты. Особенно в такой области как генетическое редактирование. Яркий пример тому, недавнее снятие ограничений на культивирование человеческих эмбрионов после 14 дней [8, Р. 18–19.].

В Российской Федерации необходимо сформировать законодательные нормы, обозначить возможности применения генетического редактирования, обозначить понятие и различие соматического редактирования и редактирования зародышевой линии. Закрепить условия применения генетического редактирования, а именно обозначить «серьезное заболевание или расстройство организма» и «улучшение функций организма», при котором использование генетического редактирования должно быть ограничено. Определить понятия «эмбрион» и «иные субстанции эмбрионального происхождения», а также возможности использования эмбрионов в научных и медицинских целях.

Список литературы

1. Barrangou R. & Doudna J. A., Applications of Crispr Technologies in Research and Beyond // *Nature & biotechnology*. 2016. 34. P. 933-937.
2. Savić N. & Schwank G., Advances in Therapeutic Crispr/Cas-9 Genome Editing // *Translational res*. 2016. 168. P. 15.
3. Callaway E., Embryo-Editing Research Gathers Momentum // *Nature* 2016. 532 P. 289-290.
4. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia, clinicaltrials.gov, URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678> [<https://perma.cc/XRP4-EPRC>].
5. Archer N. M., Petersen N. et al. Resistance to plasmodium falciparum in sickle cell trait erythrocytes is driven by oxygen-dependent growth inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. 115, 7350–7355.
6. Wilholt T. *Die Freiheit Der Forschung: Begründungen Und Begrenzungen*. Berlin: Suhrkamp. 2012
7. Biesecker L. G., and Spinner, N. B. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2013. 14, 307–320.
8. Subbaraman N. Limit on lab-grown human embryos dropped by stem-cell body. *Nature*. 2021;594:18–19.

EDITING OF THE HUMAN GENOME – LEGAL ASPECTS OF CLINICAL APPLICATION

A.A. Pestrikova*

*Candidate of Law, Samara, Russia

Abstract: The relevance of the study is determined by the need to take into account the risks of editing the human genome (somatic, embryonic and inherited editing of the human genome), the possibilities of introducing human genome editing into clinical practice. Editing of the human genome (somatic, germinal and inherited editing of the human genome) has significant potential for humanity and health systems, medicine and science. At the same time, editing of the human genome requires studying the risks and advantages of such editing for the formation of legal regulation.

Keywords: genetic risks, somatic editing, human germ line editing, genome, genetic editing.

References

1. Barrangou R. & Doudna J. A., Applications of Crispr Technologies in Research and Beyond // *Nature & biotechnology*. 2016. 34. P. 933-937.
2. Savić N. & Schwank G., Advances in Therapeutic Crispr/Cas-9 Genome Editing // *Translational res*. 2016. 168. P. 15.
3. Callaway E., Embryo-Editing Research Gathers Momentum // *Nature* 2016. 532 P. 289-290.
- 4 A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia,clinicaltrials.gov,URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678> [<https://perma.cc/XRP4-EPRC>].
5. Archer N. M., Petersen N. et al. Resistance to plasmodium falciparum in sickle cell trait erythrocytes is driven by oxygen-dependent growth inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. 115, 7350–7355.
6. Wilholt T. *Die Freiheit Der Forschung: Begründungen Und Begrenzungen*. Berlin: Suhrkamp. 2012
7. Biesecker L. G., and Spinner, N. B. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2013. 14, 307–320.
8. Subbaraman N. Limit on lab-grown human embryos dropped by stem-cell body. *Nature*. 2021;594:18–19.