

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА: РИСКИ, ПРОБЛЕМЫ, ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

А. А. Пестрикова ✉

Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

В статье рассмотрены аспекты правового регулирования применения технологий генетического редактирования генома человека (соматического, зародышевой линии, наследуемого). Указываются основные риски и проблемы процесса допуска данных технологий к применению их в клинической практике. Проанализирован опыт использования технологий генетического редактирования и рекомендации ВОЗ 2022 г. Особое внимание уделяется конфликтам интересов и конфликтам обязательств при формировании концепции правового регулирования генетического редактирования генома человека. Делаются выводы о необходимости раскрытия информации о проводимых научных исследованиях и полученных результатах на международном уровне для формирования принципов и норм правового регулирования генетического редактирования генома человека. Крайне важно, несмотря на имеющиеся противоречия между научными сообществами и странами, способствовать развитию международного диалога, поскольку генетическое редактирование генома человека касается каждого из нас и будущих поколений, многообразия человеческого социума и безопасности жизни и здоровья.

Ключевые слова: геном человека, технология CRISPR/Cas, генетическое редактирование, эмбрион человека, редактирование зародышевой линии человека, соматическое редактирование

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Александровна Пестрикова
ул. Мичурина, 154–165, г. Самара, 443086, Россия; anastasia801@yandex.ru

Статья поступила: 21.04.2022 **Статья принята к печати:** 27.05.2022 **Опубликована онлайн:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.048

PERSPECTIVES OF GENOME EDITING IN HUMANS: RISKS, PROBLEMS AND LEGAL REGULATION

Pestrikova AA ✉

Toliat State University, Toliatti, Russia

The article deals with aspects of legal regulation of human (somatic, germline, heritable) gene editing techniques. Principal risks and problems of implementing these techniques in clinical practice are mentioned. The experience of using the techniques of genome editing and recommendations of WHO 2022 are analyzed. Special attention is paid to conflicts of interests and conflicts of liabilities while creating the concept of legal regulation of genome editing in humans. The conclusions are drawn concerning the necessary disclosure of data about the conducted research and results obtained globally to create the principles and standards of legal regulation of genome editing in humans. In spite of the existing controversies between the scientific communities and countries, it is extremely important to promote an international dialogue, as human genome editing concerns everyone and future generations, variety of human community and safe life and health.

Keywords: human genome, CRISPR/Cas technologies, genetic editing, human embryo, human germline engineering, somatic editing

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasia A. Pestrikova
ul. Michurina, 154–165, Samara, 443086, Russia; anastasia801@yandex.ru

Received: 21.04.2022 **Accepted:** 27.05.2022 **Published online:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.048

В 2022 г. были опубликованы первые международные рекомендации Всемирной организации здравоохранения по внедрению редактирования генома человека (соматического, зародышевого и наследуемого) в качестве одного из способов лечения в систему общественного здравоохранения, исходя из принципов безопасности, эффективности и этики. Отчеты ВОЗ были сформулированы на основе двухлетнего периода работы, в которой принимали участие сотни ученых, исследователей, пациентов, представителей различных религиозных конфессий, общественных организаций и коренных народов со всего мира.

Как заявил генеральный директор ВОЗ Тедрос Адхан Гебрейесус [1], 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.

Потенциальные преимущества редактирования генома человека включают более быструю и точную

диагностику, целенаправленное лечение и профилактику генетических нарушений. Соматическая генная терапия, которая включает в себя 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.

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 в данной области. Рекомендации сосредоточены на усовершенствованиях на

системном уровне, необходимых для создания потенциала во всех странах мира для обеспечения безопасного, эффективного и этичного использования редактирования генома человека.

В отчетах также представлена новая структура управления, в которой определены конкретные инструменты, сценарии, практические проблемы при осуществлении, регулировании и контроле за исследованиями в области редактирования генома человека. В том числе предложены конкретные рекомендации, например, проведение клинических испытаний соматического редактирования генома человека при серповидно-клеточной анемии в Западной Африке. Использование соматического или эпигенетического редактирования генома человека для повышения спортивных результатов.

Эти новые доклады ВОЗ представляют собой большой шаг вперед в области редактирования генома, по мере того, как глобальные исследования все больше углубляются в геном человека, необходимо минимизировать риски и использовать на практике только те способы, которые научно и практически доказали свои положительные результаты.

Ведущие эксперты по редактированию генома человека на основе CRISPR/Cas, лауреаты Нобелевской премии Дженифер Даудна и Эммануэль Шарпантье, являются не только специалистами в области редактирования генома человека, но и общественными защитниками создания нормативно-правовой базы в области редактирования генома. Ученые создают необходимую моральную и этическую основу для формирования законодательства в области геномной инженерии.

Технология CRISPR/Cas изменила ландшафт биомедицинских исследований и геномной инженерии, благодаря значительным преимуществам перед альтернативными технологиями ZEN и TALEN появился способ более экономичный, точный и широко применимый для редактирования генома.

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).

Следует упомянуть о технических проблемах и рисках, которые возникают при использовании данной технологии редактирования генома человека, что и приводит к дебатам о введении моратория на клиническое применение редактирования наследуемого генома человека (редактирование зародышевой линии человека и гамет — яйцеклеток и сперматозоидов).

Первый риск или техническая проблема — это нецелевое редактирование, что является предметом многих научных исследований [2, 3]. Вторая проблема — генетический мозаицизм — 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. Наличие двух или более различных генетических наборов клеток в организме может привести к проблемам со здоровьем [4]. Третья проблема заключается в том, что некоторые гены, которые вызывают серьезные генетические заболевания, обеспечивают их носителям защиту от инфекционных заболеваний (яркий пример — наследование генов от обоих

родителей при серповидноклеточной анемии приводит к заболеванию у ребенка, однако при наследовании гена от одного родителя результатом является появление естественного иммунитета от малярии) [5].

Еще одна техническая проблема — это неспособность в настоящий момент выбирать подходящие для редактирования гены с максимальной точностью. Поскольку знания в настоящее время о генах человека, генетических вариациях и взаимодействиях между генами и окружающей средой все еще ограничены, невозможно гарантировать, что будут выбраны подходящие гены для проведения генетического редактирования.

Эти и другие проблемы технического и этического свойства приводят к нерешительности и в отношении редактирования генома человека и к торможению правового регулирования.

Однако перспективы использования данного инструмента при наследуемом редактировании поднимают ряд сложных биоэтических и юридических вопросов. Решение этих вопросов стало неотложной проблемой после исследовательского скандала вокруг биофизика Хэ Цзянькуя в 2018 г. [6, 7]. Он был ответственен за эксперимент, в котором генетическая мутация в человеческих эмбрионах была индуцирована с помощью CRISPR/Cas9, чтобы вызвать иммунитет против ВИЧ-инфекции.

Стоит заметить, что он основал, по меньшей мере, две компании: компанию *Direct Genomics*, которая занимается разработкой устройства для секвенирования одной молекулы (технология, разработанная Стивеном Квейком и лицензированная *Helicos Biosciences* [8]), и компанию *Vienomics Biotech* в 2016 г., предлагающую секвенирование генома и скрининг для онкологических больных и групп риска. После эксперимента, о котором он рассказал на Втором международном саммите по редактированию генома в Гонконге, его приговорили к трем годам тюремного заключения и оштрафовали на 3 миллиона юаней (465 тыс. долларов США).

Этот эксперимент привел к возобновлению дебатов о нормативно-правовом регулировании исследований, связанных с редактированием генома человека, и призывами ввести мораторий на редактирование зародышевой линии человека. При этом некоторые эксперты выступали против моратория [9], другие предлагали ввести временный мораторий на клинические исследования, чтобы дать время для формирования международных рамок и разработки этических и правовых руководящих принципов на национальном уровне [10].

Возражения относительно данного эксперимента можно сформулировать по трем направлениям: отсутствие прозрачности в отношении научных и организационных аспектов дела; отсутствие медицинской необходимости, поскольку есть альтернативные методы зачатия здорового потомства и неправильная классификация эксперимента как способа лечения; незаконность эксперимента и пренебрежение протоколов проведения биомедицинских исследований.

Кроме того, необходимо учитывать и другие нарушения медицинской и научной этики проведения исследований, которые были допущены в результате проведения данного генетического редактирования и рождения близнецов.

Форма информированного согласия на 23 страницах была написана очень техническим языком и не содержала обсуждения побочных эффектов или нежелательного нецелевого воздействия на геном. Не был упомянут

распространенный метод экстракорпорального оплодотворения, применяемый в случаях, когда один из партнеров ВИЧ-положительный. А редактирование представлялось как благоприятная альтернатива для лечения. Форма согласия не была одобрена институциональным наблюдательным советом, где работал Хэ Цзянькуй. Ученый обошел и экспертную оценку, объявив о результатах эксперимента в видео, размещенном на youtube.com 25 ноября 2018 г., не была представлена ни исследовательская работа, ни результаты эксперимента. Таким образом, до настоящего времени еще не понятны последствия, а кроме того, стало известно о рождении и третьего ребенка в 2020 г. от другой пары, которая также участвовала в эксперименте. Эксперимент не был ни зарегистрирован, ни проверен или одобрен независимым советом по этике. Документы об этической экспертизе были подделаны, чтобы привлечь добровольцев, и эксперимент проводился за счет собственных средств ученого, что позволило избежать контроля [11].

В рамках данного эксперимента как раз можно увидеть нецелевые последствия редактирования генома: отредактированный ген играет защитную роль в иммунных реакциях против вируса Западного Нила, который распространен в Европе, Африке и Северной Америке, а его отсутствие может привести к летальному исходу при инфекциях, вызванных вирусом гриппа [12].

Еще один важный аспект в данном эксперименте, который важно учесть для формирования правовых норм, это различие понятий «лечение» и «улучшение состояния организма». Отредактированный в эксперименте ген, помимо создания устойчивости к ВИЧ-инфекции, может привести к улучшению определенных когнитивных способностей (например, было доказано улучшение функций памяти у мышей в ходе экспериментов, а также улучшение восстановительного процесса после инсультов и черепно-мозговых травм у людей [13]). Поэтому при проведении данного эксперимента нельзя в строгом смысле слова говорить о медикаментозной терапии для устранения или минимизации заболевания, а скорее об улучшении состояния организма, приводящего к снижению риска.

В настоящее время этот случай неразрывно связан с разработкой технологии CRISPR/Cas и является парадигматическим примером ученого, который из-за огромной заинтересованности в научной репутации и корыстных коммерческих интересов обходил законы и биоэтические нормы. Но именно поэтому данный эксперимент показал срочность установления правового регулирования, как на международном, так и на национальном уровне.

Поиски лечения и профилактики генетических нарушений с помощью редактирования зародышевой линии должны соотноситься с принципами благополучия, целью их применения является облегчение или предотвращение человеческих страданий. Данные этические принципы были сформулированы еще до эпохи генетического редактирования человеческого генома (в 1992 г. Флетчером и Андерсеном) и положили начало развитию биоэтики [14].

В настоящее время обсуждается множество научных, юридических, этических и административных вопросов, связанных с редактированием генома человека. Ведущие ученые склоняются к введению моратория в отношении клинических испытаний по редактированию зародышевой линии человека, но оставляют открытой возможность для

проведения фундаментальных исследований [10]. Данные исследования рассматриваются как необходимая научная практика для проведения анализа соотношения рисков и пользы, которая является необходимой стадией для последующего клинического испытания клинического применения технологий генетического редактирования.

Очевидно, что невозможно применить глобальный мораторий, поскольку доступность технологии CRISPR/Cas не позволяет отследить ее использование, например, в частных компаниях или странах, где отсутствует национальная нормативно-правовая база по редактированию генома человека. С философской точки зрения возникают вопросы, насколько мораторий совместим с общепринятыми ценностями научной свободы и какова может быть актуальность любого фактического препятствия научному прогрессу, особенно в таких быстро развивающихся сферах, как генетика и биомедицина [15].

Еще один аспект, который необходимо принимать во внимание, говоря о клиническом применении редактирования генома человека, это определение точных критериев для 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. В связи с возможностью клонирования эмбрионов *in vitro*, которое призвано обеспечить возможность получения органов и тканей из стволовых клеток, возник вопрос, признавать ли равный статус за эмбрионами, созданными искусственно и полученными естественным путем. В докладе Совета Европы от 19 июня 2003 г. «Защита эмбриона человека *in vitro*» [16] был затронут очень интересный и имеющий большое значение в настоящее время аспект: есть ли различие между эмбрионом, созданным естественным и искусственным путем. Эмбрион, созданный таким путем (то есть путем перенесения ядра соматической клетки в яйцеклетку с удаленным ядром — как и в случае создания клона — овечки Долли), по мнению докладчиков, нельзя считать тождественным эмбриону, полученному путем слияния яйцеклетки и сперматозоида. Поэтому, как отмечают сторонники данной позиции, у эмбрионов разный статус, независимо от потенциала развития, т. е. клонированный эмбрион не наделяется теми же правами, что и эмбрион, полученный естественным путем, пусть даже и с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий. 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.

Необходимо отделить человеческие партеноты от человеческих эмбрионов, не давая им статусной правовой защиты, и определить критерии отграничения, не ссылаясь только на тотипотентность и потенциал развития, чтобы защитить человеческие эмбрионы от коммерческого использования. Важно учитывать не только потенциал развития, но и цель использования эмбрионов и иных клеточных субстанций. Критерий происхождения клеточного материала — оплодотворение, SCNT (соматическое клонирование путем переноса ядра в соматические клетки человека), партеногенез. Критерий конечной цели развития — рождение или доведение до определенной стадии эмбрионального развития.

Ученые и комитеты по этике многих стран склоняются к тому, чтобы не использовать редактирование зародышевой линии человека до тех пор, пока риски и преимущества не будут в достаточной мере изучены. Требуется еще время для создания правовой базы по редактированию хромосомной и митохондриальной генетической информации. Важно постепенно сформировать общественное признание возможностей использования генетического редактирования. Например, возможно использовать генетическое редактирование зародышевой линии человека при лечении моногенетических заболеваний, учитывая, что на сегодняшний день соотношение риска и пользы в этих случаях является положительным.

При этом следует отметить, что усложняет дебаты и формирование единых стандартов и принципов тот факт, что технология CRISPR/Cas является очень ценным сектором на быстрорастущем рынке биотехнологий [17]. Поэтому сегодня многие ведущие эксперты в данной области связаны с биомедицинскими и фармацевтическими компаниями и получают финансирование для своих проектов, либо самостоятельно основали компании, работающие с данной технологией, либо входят в состав научно-консультативных советов, то есть имеют заинтересованность в разрешении и продвижении данной технологии на рынок, в том числе глобальный рынок биотехнологий.

Таким образом, возникает конфликт интересов в контексте общественной пропаганды и разработки государственной политики в области редактирования наследуемого генома человека. Конфликт интересов в данном случае — это набор условий, при которых профессиональное суждение относительно первичных интересов (таких как благополучие пациента или достоверность исследования) имеет тенденцию зависеть от вторичных интересов (таких как финансовая выгода) [18]. Как правило, конфликт интересов в биомедицинских исследованиях и медицинской практике возникает из-за финансовых связей между учеными, медицинскими работниками и представителями коммерческих организаций, таких как фармацевтические компании. Влияние коммерческих интересов на биомедицинские исследования широко обсуждается в настоящее время в области редактирования генома человека [19, 20].

При этом важно разделять конфликт интересов и конфликт обязательств. Последний возникает из-за профессиональных обязательств, а не из-за конфликтов между первичными интересами (профессиональными обязательствами) и вторичными интересами (финансовые стимулы и признание). Например, конфликтом обязательств будет профессиональное обязательство уделять равное и определенное контрактом распределение времени и внимания исследованиям, преподаванию, административным обязанностям, научному общению и общественной пропаганде. Легко представить себе конфликт обязательств ученого, который стремится понять определенный аспект развития человеческого эмбриона и одновременно входит в комитет по этике, которому поручено разработать руководящие принципы для исследований человеческих эмбрионов. В этом случае может оказаться, что исследовательские интересы могут негативно сказаться на моральной оценке приемлемости экспериментов с человеческими эмбрионами.

В рамках дискуссий о применении генетического редактирования в клинической практике особое влияние имеют экспертные и научные советы. Эксперты участвуют

в научном общении, предоставляя непрофессионалам эмпирические данные и знания о технологиях генетического редактирования для решения этических проблем. Но проблема в том, что на экспертов могут повлиять конфликты интересов и конфликты обязательств, как это было показано на примере китайского ученого.

Так, в частности, если ученые (эксперты) организовали биомедицинские компании, они проявляют большой интерес к признанию научных достижений коллег, поэтому разрешение использовать генетические технологии может быть связано с их личной финансовой или иной заинтересованностью. Важно учитывать, что формирование концепции правового регулирования происходит в итоге обсуждений на всевозможных научных конференциях и саммитах (например, третий Международный саммит по редактированию генома человека состоится в марте 2023 г.). Решения принимаются группой ученых и экспертов, многие из которых могут иметь конфликт интересов и обязательств, что представляет серьезную угрозу эпистемологической и моральной целостности процессов принятия решений в этом контексте.

В контексте регулирования технологии CRISPR/Cas в настоящее время уделяется мало внимания коммерческим конфликтам интересов и конфликтам обязательств среди биомедицинских исследователей. Тем более что пример китайского ученого не единственный, возможно, что другие ученые попробуют свои возможности в редактировании генома человека. Так, российский ученый Денис Ребриков также заявил о работе над редактированием гена, связанного с глухотой [12].

Важно принять и тот факт, что сосредоточение внимания на перспективах использования редактирования генома человека в клинической практике в течение следующих 10 лет игнорирует тот факт, что разработки в других областях биомедицинских исследований предполагают, что потребуется гораздо больше времени для одобрения клинического применения. Например, после нескольких десятилетий исследований к настоящему времени FDA одобрена только одна клиническая терапия, основанная на стволовых клетках человека — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [21].

Таким образом, важно урегулировать вопросы при проведении исследований, принять более строгие меры предосторожности в отношении раскрытия информации о конфликтах интересов и конфликтах обязательств ведущих экспертов в области редактирования генома человека. Надо принять во внимание, что сегодня информация о коммерческих конфликтах ведущих экспертов недоступна или минимальна, обычно конфликты интересов не раскрываются при проведении исследований, что затрудняет понимание реальных экономических интересов при отстаивании некоторых исследовательских позиций для участников публичных и общественных дискуссий. Тем самым, при формировании законодательства невозможно будет опираться на объективные данные и результаты, свободные от влияния вторичных факторов, чтобы сформулировать нормы, регулирующие использование генетических модификаций с геномом человека.

Следует принять во внимание меры, которые могут способствовать целостности и политической легитимности процессов принятия решения по правовому регулированию технологий генетического редактирования генома человека.

Необходимо, чтобы ученые раскрывали информацию о конфликтах интересов и конфликтах обязательств

публично и более детально. Например, проект «Доллары для профессоров» [22] стартовал 01.09.2021, в нем отражаются данные о коммерческих конфликтах интересов, но база на сегодняшний день недостаточно полная, хотя сам проект стоит признать положительной практикой. Данную практику следует расширять, можно создать на базе ВОЗ общедоступный реестр конфликтов интересов для исследователей. Кроме того, можно установить правило, согласно которому агентства и компании, финансирующие исследования, должны будут предоставлять информацию о конфликтах интересов и обязательствах.

Случай с Хэ Цзянькуем показывает неспособность науки эффективно предвидеть опасность использования технологий генетического редактирования генома человека и необходимость организованной работы по формированию национального и международного законодательства. Поэтому важно, несмотря на многие противоречия между научными сообществами и странами, желание многих стран стать лидерами в области биомедицинских и генетических технологий, формировать международный диалог, поскольку генетическое редактирование генома человека касается каждого из нас и будущих поколений, многообразия человеческого социума и безопасности жизни и здоровья.

Литература

1. WHO expert advisory committee on developing global standards for governance and oversight of human genome editing: report of the sixth meeting. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-expert-advisory-committee-on-developing-global-standards-for-governance-and-oversight-of-human-genome-editing-report-of-the-sixth-meeting>.
2. Park S, and Beal PA. Off-target editing by crispr-guided dna base editors. *Biochemistry*. 2019; 58: 3727–3734. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00573
3. Zhang X-H, Tee, L Y, Wang X-G, Huang Q-S, and Yang S-H. Off-target effects in crispr/cas9-mediated genome engineering. *Mol Ther Nucleic Acids*. 201; 4: e264. DOI: 10.1038/mtna.2015.37
4. Biesecker LG, and Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet*. 2013; 14: 307–320. DOI: 10.1038/nrg3424
5. Archer NM, Petersen N, Clark MA, Buckee CO, Childs LM, and Duraisingh MT. 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. DOI: 10.1073/pnas.1804388115
6. Baylis F, Darnovsky M, Hasson K, and Krahn TM. Human germline and heritable genome editing: the global policy landscape. *CRISPR J*. 2020; 3: 365–377. DOI: 10.1089/crispr.2020.0082
7. Macintosh KL. Heritable genome editing and the downsides of a global moratorium. *CRISPR J*. 2019; 2: 272–279. DOI: 10.1089/crispr.2019.0016
8. Helicos went bankrupt in 2012 and SeqLL bought all its intellectual property and hardware // <http://seqll.com>
9. Konig H. Germline-editing moratorium — why we should resist it. *Nature*. 2019; 458 p. DOI: 10.1038/d41586-019-01292-6
10. Lander ES, Baylis F, Zhang F, Charpentier E, Berg P, Bourgain C, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*. 2019; 567: 165–168. DOI: 10.1038/d41586-019-00726-5
11. Normile D. Shock greets claim of crispr-edited babies. *Science*. 2018; 362: 978–979. DOI: 10.1126/science.362.6418.978
12. Cyranoski D. What crispr-baby prison sentences mean for research. *Nature*. 2020; 577: 154–155. DOI: 10.1038/d41586-020-00001-y
13. Joy MT, Assayag EB, Shabashov-Stone D, Liraz-Zaltsman S, Mazzitelli J, Arenas M, et al. Ccr5 is a therapeutic target for recovery after stroke and traumatic brain injury. *Cell*. 2019;176: 1143–1157.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.044
14. Fletcher JC, and Anderson WF. Germ-line gene therapy: a new stage of debate. *Law Med Health Care*. 1992; 20: 26–39. DOI: 10.1111/j.1748-720X.1992.tb01171.x
15. Wilholt T. Die Freiheit Der Forschung: Begründungen Und Begrenzungen. Berlin: Suhrkamp, 2012.
16. The protection of the human embryo in vitro. Report by the Working Party on the Protection of the Human Embryo and Fetus (CDBI-CO-GT3). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/04_human_embryo_and_foetus_en/GT3%20\(2003\)13%20](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/04_human_embryo_and_foetus_en/GT3%20(2003)13%20).
17. Brinegar K, Yetisen AK, Choi S, Vallillo E, Ruiz-Esparza GU, Prabhakar A M, et al. The commercialization of genome-editing technologies. *Crit Rev Biotechnol*. 2017; 37: 924–932. DOI: 10.1080/07388551.2016.1271768
18. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993; 329: 573–576. DOI: 10.1056/NEJM199308193290812
19. Lieb K, Klemperer D, Kolbel R, and Ludwig W-D, (eds.). Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 2018.
20. Krinsky S. Conflicts of Interest in Science: How Corporate-Funded Academic Research Can Threaten Public Health. New York: Skyhorse, 2018.
21. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol*. 2016; 1–24. DOI: 10.1155/2016/6940283
22. Dollars for Profs. Dig Into University Researchers' Outside Income and Conflicts of Interest By Sisi Wei, Annie Waldman and David Armstrong, ProPublica. Published December 6, 2019. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://projects.propublica.org/dollars-for-profs>

References

1. WHO expert advisory committee on developing global standards for governance and oversight of human genome editing: report of the sixth meeting. Available from URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-expert-advisory-committee-on-developing-global-standards-for-governance-and-oversight-of-human-genome-editing-report-of-the-sixth-meeting>.
2. Park S, and Beal PA. Off-target editing by crispr-guided dna base editors. *Biochemistry*. 2019; 58: 3727–3734. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00573
3. Zhang X-H, Tee, L Y, Wang X-G, Huang Q-S, and Yang S-H. Off-target effects in crispr/cas9-mediated genome engineering. *Mol Ther Nucleic Acids*. 201; 4: e264. DOI: 10.1038/mtna.2015.37
4. Biesecker LG, and Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet*. 2013; 14: 307–320. DOI: 10.1038/nrg3424
5. Archer NM, Petersen N, Clark MA, Buckee CO, Childs LM, and Duraisingh MT. 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. DOI: 10.1073/pnas.1804388115
6. Baylis F, Darnovsky M, Hasson K, and Krahn TM. Human germline and heritable genome editing: the global policy landscape. *CRISPR J*. 2020; 3: 365–377. DOI: 10.1089/crispr.2020.0082
7. Macintosh KL. Heritable genome editing and the downsides of a global moratorium. *CRISPR J*. 2019; 2: 272–279. DOI: 10.1089/crispr.2019.0016
8. Helicos went bankrupt in 2012 and SeqLL bought all its intellectual property and hardware // <http://seqll.com>
9. Konig H. Germline-editing moratorium — why we should resist it. *Nature*. 2019; 458 p. DOI: 10.1038/d41586-019-01292-6

10. Lander ES, Baylis F, Zhang F, Charpentier E, Berg P, Bourgain C, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*. 2019; 567: 165–168. DOI: 10.1038/d41586-019-00726-5
11. Normile D. Shock greets claim of crispr-edited babies. *Science*. 2018; 362: 978–979. DOI: 10.1126/science.362.6418.978
12. Cyranoski D. What crispr-baby prison sentences mean for research. *Nature*. 2020; 577: 154–155. DOI: 10.1038/d41586-020-00001-y
13. Joy MT, Assayag EB, Shabashov-Stone D, Liraz-Zaltsman S, Mazzitelli J, Arenas M, et al. Ccr5 is a therapeutic target for recovery after stroke and traumatic brain injury. *Cell*. 2019;176: 1143–1157.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.044
14. Fletcher JC, and Anderson WF. Germ-line gene therapy: a new stage of debate. *Law Med Health Care*. 1992; 20: 26–39. DOI: 10.1111/j.1748-720X.1992.tb01171.x
15. Willholt T. *Die Freiheit Der Forschung: Begründungen Und Begrenzungen*. Berlin: Suhrkamp, 2012.
16. The protection of the human embryo in vitro. Report by the Working Party on the Protection of the Human Embryo and Fetus (CDBI-CO-GT3). Available from URL: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/04_human_embryo_and_foetus_en/GT3%20\(2003\)13%20](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/04_human_embryo_and_foetus_en/GT3%20(2003)13%20).
17. Brinegar K, Yetisen AK, Choi S, Vallillo E, Ruiz-Esparza GU, Prabhakar A M, et al. The commercialization of genome-editing technologies. *Crit Rev Biotechnol*. 2017; 37: 924–932. DOI: 10.1080/07388551.2016.1271768
18. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993; 329: 573–576. DOI: 10.1056/NEJM199308193290812
19. Lieb K, Klemperer D, Kolbel R, and Ludwig W-D, (eds.). *Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 2018.
20. Krimsky S. *Conflicts of Interest in Science: How Corporate-Funded Academic Research Can Threaten Public Health*. New York: Skyhorse, 2018.
21. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol*. 2016; 1–24. DOI: 10.1155/2016/6940283
22. Dollars for Profs. Dig Into University Researchers' Outside Income and Conflicts of Interest By Sisi Wei, Annie Waldman and David Armstrong, ProPublica. Published December 6, 2019. Available from URL: <https://projects.propublica.org/dollars-for-profs>