

МОРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А. В. Абрамова, В. О. Абрамова ✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

С развитием геномной инженерии появился шанс одержать победу над смертельными болезнями благодаря открытию инновационных методов лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических. При этом методы должны пройти клинические испытания, и на сегодняшний день они небезопасны. Возникает парадокс: исследования необходимы, но согласно регулятивным требованиям и предписаниям разрешить их нельзя, так как риск для испытуемых в данный момент выше, чем польза. Однако клинические испытания, например, для онкологических больных являются последним шансом на спасение, и это требует дополнительного этического обсуждения в плане разрешения проведения в этих исключительных случаях этических экспертиз соответствующими инстанциями. В этой связи автор статьи дает нравственную оценку последствий использования технологии редактирования генома человека с позиции пользы/риска для отдельной личности и сообщества индивидов, опираясь при этом на такие этические принципы, как «приоритет человека», «принцип предосторожности», «принцип ответственности перед будущими поколениями».

Ключевые слова: мораль, биоэтика, этические принципы, редактирование генома, лечение онкологических заболеваний, принцип предосторожности, принцип ответственности перед будущими поколениями

Финансирование: исследование В. О. Абрамовой подготовлено при финансовой поддержке РФФИ (№ проекта 19-18-00422 «Социогуманитарные контуры геномной медицины»)

Вклад авторов: В. О. Абрамова — анализ источников, подготовка черновика рукописи; А. В. Абрамова — анализ источников, концепция исследования, редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Виктория Олеговна Абрамова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; victoriya.loo@yandex.ru

Статья поступила: 24.04.2022 **Статья принята к печати:** 26.05.2022 **Опубликована онлайн:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.049

ETHICAL ASSESSMENT OF GENOME EDITING APPLICATIONS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Abramova AV, Abramova VO ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Further development of genetic engineering improved the chances to defeat deadly disorders due to discovery of innovative methods of treatment of various diseases, including oncological ones. In doing so, the methods have to go through clinical trials; they are not safe today. In fact, a paradox emerges: the trials are necessary, but they can't be approved in accordance with regulatory requirements, as the risk for the subjects is higher than the benefit. For oncological patients, clinical trials, however, are the last chance for salvation. This requires an additional ethical discussion regarding approval of ethical expertise by the corresponding authorities in these exceptional cases. In this regard, the author of the article provides an ethical assessment of human genome editing applications from the point of view of risk and benefit for a subject and community of subjects, taking into account such ethical principles as 'human priority', 'precautionary principle' and 'principle of responsibility to future generations'.

Keywords: morality, bioethics, ethical principles, genome editing, treatment of cancer patients, the precautionary principle, the principle of responsibility to future generations

Financing: research by Abramova VO is prepared with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00422 'Socio-humanistic outlines of genomic medicine')

Author contribution: Abramova VO — analysis of sources, preparing the manuscript draft; Abramova AV — analysis of sources, trial concept, text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Victoria O. Abramova
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; victoriya.loo@yandex.ru

Received: 24.04.2022 **Accepted:** 26.05.2022 **Published online:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.049

Одной из стратегических задач современной медицины является поиск эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Из традиционных «способов борьбы» с развивающейся опухолью врачами уже достаточно долгое время используются: хирургическое лечение (полное удаление опухоли), лучевая терапия (облучение опухоли), химиотерапия (использование лекарств, сдерживающих быстрое деление клеток). Эти методы не всегда приводят к желаемому результату: хирургическое вмешательство не гарантирует стопроцентного удаления опухоли, а лучевая и химиотерапия могут убивать здоровые

клетки, приводить к снижению иммунитета и другим серьезным исходам, в том числе к смерти пациента. Вот почему врачи и ученые всего мира начали искать альтернативные способы лечения. А расширение знаний о генетических особенностях опухолей и бурное развитие геномной инженерии открыли новые горизонты для лечения онкологических заболеваний.

Так, виротерапия (вирусная онколитическая терапия) как альтернативный метод инновационным не является: его разработка велась еще во второй половине XX в. Однако медицина на тот момент располагала только вирусами природного происхождения, в связи с

чем противоопухолевый эффект наблюдался, но был кратковременным и нестойким. Более того, «отсутствие нормального вирус-специфического иммунного ответа закономерно ухудшало состояние пациента» [1]. Это сильно тормозило развитие виротерапии, вплоть до забвения, и только геновая инженерия открыла для нее новые перспективы, ведь большинство разрабатываемых ею методов и технологий ориентировано именно на лечение рака. Наиболее перспективным методом в этой связи на сегодняшний день является редактирование генома [2], даже несмотря на то, что возможности его применения ограничены, а этические и медицинские дискуссии порождают больше вопросов, чем ответов.

Технологические подходы к редактированию генома человека появились еще в конце прошлого века. Однако главным достижением стала разработка метода CRISPR/Cas, за который в 2020 г. Д. Дадна и Э. Шарпантье получили Нобелевскую премию. Изучая работу белка Cas9 на бактерии, они показали, что с помощью определенного механизма «можно разрезать в адресной точке любую молекулу ДНК, в том числе и ДНК человека». Это открытие было революционным. С помощью CRISPR/Cas стало возможным «вносить точечные мутации, встраивать в определенные места новые гены или, наоборот, удалять участки нуклеотидных последовательностей, исправлять или заменять фрагменты генов» [3].

Таким образом, CRISPR/Cas9 стал надеждой на спасение миллионов людей. Уже сейчас есть успехи в лечении отдельных видов рака. Врачам удалось получить иммунные клетки пациента и изменить их генетические дефекты, которые не позволяли им бороться с опухолевыми антигенами [4]. По словам Э. Штадтмауэра, это может стать доказательством безопасности редактирования генома [4], так как в данном случае изменениям подвергаются только нужные клетки, а не весь геном человека. Тем не менее, кажущаяся безопасность не есть реальная безопасность, поэтому говорить о скором внедрении CRISPR-технологии не приходится ввиду полярности мнений ученых-экспертов [5]. Так, с помощью CRISPR/Cas9 китайским ученым Хэ Цзянькуй были проведены клинические испытания с использованием эмбрионов человека, что стало достоянием обществу и имело серьезный дискуссионный резонанс. Несмотря на то что некоторый успех наблюдался, редактирование генов могло привести к появлению ошибок в ДНК: по мнению генетиков, есть риск, что они передадутся по наследству. В этой связи такие известные мировому сообществу научные журналы, как *Nature* и *Science*, отказались публиковать результаты китайских ученых, сославшись на несоблюдение этических и правовых норм в проведении исследования и отсутствие единообразия в отношении границ применения технологии редактирования генома [6].

Тем не менее, для внедрения любой технологии требуются клинические испытания — без них невозможно оценить ее безопасность, поэтому «нравственный риск» неизбежен и в случае с CRISPR/Cas9, что требует моральной оценки с точки зрения пользы/вреда для испытуемых.

Каждый человек пытается продлить свою жизнь, а сталкиваясь с таким ограничением, как смертельная болезнь, начинает задумываться об экспериментальных методах лечения и возможности участия в клинических исследованиях, где есть определенные преимущества и недостатки. Основным преимуществом для участников

является доступ к инновационным препаратам и технологиям, которые в настоящее время закрыты для остальных онкологических больных. Есть шанс, что они окажутся эффективными, и пациент продлит свою жизнь. Кроме того, уровень контроля за таким пациентом гораздо выше, чем при стандартном лечении, что, несомненно, также влияет на принятие решения. Для кого-то играет роль и альтруистический фактор, связанный с тем, что пациент приносит вклад в исследование, расширяя и углубляя знания об онкологических заболеваниях, а это, в перспективе, поможет спасти жизни других людей.

Польза метода CRISPR/Cas9 вызывает сомнения, пожалуй, только у самых осторожных скептиков, так как считавшиеся ранее неизлечимыми болезни можно будет смело выводить из этой категории благодаря исправлению генов. Однако это чревато негативными последствиями, которые могут стать необратимыми: исправляя одни генные мутации, можно повлиять на возникновение других (как в случае эксперимента китайского ученого) — не всегда известна генетическая перспектива. К тому же если технология редактирования генома окажется эффективной для какого-то количества пациентов, это вовсе не значит, что она будет работать для других. Тем не менее, испытания необходимы, и многие онкологические больные согласятся на использование этого шанса. Но морально ли это по отношению к ним? Можно ли в этой связи говорить о добровольно принятом, рациональном, взвешенном решении?

В этой связи этическая оценка применения метода редактирования генома человека должна проводиться с двух позиций: отдельной личности с ее правом на жизнь и сообщества индивидов с учетом потенциальных рисков и пользы, так как любая трансформация генома человека может вызывать различные по модальности последствия как позитивные, так и негативные. В этом случае, по словам Г. Йонаса, всегда должно действовать правило «преимущества неблагоприятного прогноза перед благоприятным», поэтому необходимо «больше прислушиваться к пророчествам бедствий, чем к пророчествам благоденствия» [7]. Очевидно, что модифицированные гены передаются по наследству, и это может привести к изменению генофонда человечества. Возникает два вопроса, лежащих в моральной плоскости: как и в какой степени должен осуществляться генетический контроль над «человеком будущего», а также вопрос о праве экспериментировать с будущими человеческими существами. Пока эти вопросы остаются в подчинении моральной рестрикции «не навреди» и регулируются «принципом предосторожности», синонимизирующимся с правилом, озвученным Г. Йонасом. Так, по мнению Б. Г. Юдина, этот принцип должен применяться всегда в случае сомнения в безопасности новой биомедицинской технологии. Последняя может быть применена только в том случае, если учеными будут приведены убедительные аргументы пользы над возможными рисками [8]. В случае с технологией редактирования генома пока таких аргументов нет, более того, последствия могут быть непредсказуемыми для будущего генофонда и затронуть «корни всего человеческого предприятия в целом» [7], поэтому глобальные ошибки и неудачи должны быть исключены. Однако, следуя прагматическим целям, человек переоценивает собственный разум, и его попытки подчинить и контролировать свою эволюцию выглядят самонадеянно. Вот почему моральная установка

«сохранять наследие предшествующей эволюции» на сегодняшний момент остается актуальной, в том числе и потому, что это наследие не так уж и скверно для нынешних носителей разума.

Игнорируя безопасность технологии ради интересов отдельного индивида, мы создаем момент лотереи, основывающийся на «ненадежном» принципе «или-или», несмотря на то, что, согласно ст. 3 «Приоритет человека» Страсбургского Дополнительного протокола к Конвенции о правах человека и биомедицине относительно биомедицинских исследований 2005 г., «интересы и благополучие отдельного человека, участвующего в исследованиях, превалируют над интересами науки или общества» [9]. Это же положение прописано и в Модельном законе «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах-участниках СНГ»: допустимо проводить биомедицинские исследования с участием человека в том случае, если для него будет получена непосредственная польза [10]. Следовательно, не допускается проведение таких исследований, которые приносят пользу, прежде всего для здоровья других лиц или для прогресса науки.

Посмотрим на эту ситуацию со стороны блага для отдельного индивида: оно неочевидно, но может и случиться. Так принцип «приоритета человека», принцип гуманизма, придающий человеку статус абсолютной ценности, вступает в конфликт с принципом «ответственности перед будущими поколениями», в связи с чем возникает вопрос: «Вправе ли я делать ставку в лотерею, затрагивающую интересы других людей?». Дело в том, что тесное генетическое переплетение в человеческом общежитии позволяет сделать вывод, что практически «невозможно избежать того, чтобы мои действия не оказали влияния на судьбу других людей» [7]. Идея «ва-банк» в случае клинического испытания, которое является для онкологического больного последней надеждой, он косвенно ставит на что-то, в том числе и принадлежащее другому, т. е. предпочитая личные интересы общественным, что базируется, в первую очередь, на его понимании морали и ощущении/неощущении в этой связи такого эмоционального переживания, как чувство вины. Можно ли считать такое решение нравственно оправданным?

Рассуждая о потенциальных рисках для целостного сообщества индивидов, мы упоминали о принципе «не навреди», который универсален и всеобщ, и его партикуляризация в случае с редактированием генома пока не представляется возможной. Однако, по мнению Р. Г. Апресяна, этот принцип, как и любое требование морали, «носит объективированно-безличный, внесубъектный характер» [11], но при этом, действуя для всех, не может объять всего богатства жизненных ситуаций, игнорируя право на жизнь отдельного индивида, его возможно единственный шанс на продление этой жизни пусть даже ценой такого риска. Более того, всё тот же Дополнительный протокол говорит следующее: «допустимо проводить исследование на человеке только в том случае, если отсутствует эффективная альтернатива данному методу» [9], что, собственно, и есть в случае терминальной стадии онкологического заболевания. Потому принцип «ответственности перед будущими поколениями» кажется сомнительным ориентиром для обывателя, принимающего решение.

Зачастую этот принцип приводит к регулятивным моральным запретам, дополняя «принцип предосторожности», но также этот принцип иницирует многие действия, выходящие за границы моральных «здесь и сейчас», но имеющие нравственное оправдание, когда речь заходит о благополучии будущего человека. Тем не менее у каждого из нас есть моральные обязанности и ответственность перед людьми, с которыми мы контактируем и взаимодействуем в нынешней жизни, а благодаря представлению о моральном долге мы ожидаем от окружающих того же. Так действует золотое правило нравственности в примитивном его понимании. Однако в случае с будущими поколениями оно перестает работать, ибо отсутствует момент взаимности: в случае нашего аморального поступка человек ждет осуждения или, как минимум, каких-то притязаний со стороны реципиента таких действий. Тогда как будущее, «несуществующее», никаких притязаний предъявить не может, так как на данный момент не обладает никакими правами. В этой связи возникают вопросы: «А что, собственно, сделало будущее для меня? Соблюдает ли оно мои права?» [7].

Действительно, мораль предполагает взаимность, проявляясь в бытийственных отношениях «человек-человек», поэтому связка «человек-будущий человек» как будто выходит за ее границы. Однако существуют случаи, когда моральные действия априори безответны, например, этика заботы по отношению к собственным детям. Только в этом случае всегда проявляются такие характеристики морали, как бескорыстие и альтруизм, и принцип ответственности перед будущими поколениями приобретает статус «долга перед потомством».

Тем не менее, вопрос остается открытым: без клинических испытаний внедрение технологии редактирования генома человека не представляется возможным. На сегодняшний момент она небезопасна, и выходом из ситуации может стать только исследование с добровольным участием людей с диагнозом, не поддающимся лечению. Этот тезис аморален сам по себе, так как Дополнительный протокол гласит, что польза для человека от проводимых исследований и экспериментов должна значительно превышать степень рисков и негативного воздействия. Значит судьба больного на терминальной стадии predetermined? Как же ему рационально принять и нравственно для себя согласиться с запретом на клинические исследования, который зиждется на ответственности перед будущим, если его жизнь определяется здесь-бытием и этим единственным шансом? Но, с другой стороны, принимая во внимание отсутствие у человечества «права на самоубийство», лотерея не так уж и аморальна, так как на сегодняшний день количество онкологических больных и людей с наследственными заболеваниями увеличивается в геометрической прогрессии, поэтому подобный имморализм как раз в случае с будущим человеком может быть нравственно оправдан. На самом деле «моральная удача» всегда сопряжена с «нравственным риском»: абсолютные моральные запреты деонтологии не всегда работают, когда речь заходит о жизни отдельного индивида, поэтому, возможно, в этом случае принимающим решение об использовании технологии редактирования генома стоит обратиться к утилитаристско-прагматической практике.

Литература

1. Кулева С. А., Друй А. Е. Иммунология и перспективы иммунотерапии первичных злокачественных опухолей ЦНС: адоптивная клеточная терапия и виротерапия. Вопросы онкологии. 2020; 3 (66): 218–222.
2. Ребриков Д. В. Редактирование генома человека. Вестник РГМУ. 2016; (3): 4–15.
3. Jinek M, Chilynski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012; 337 (6069): 816–821.
4. Stadtmayer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD., Weber KL, Lancaster E et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. Science. 2020; 367 (6481).
5. Гребенщикова Е. Г., Андреев Д. С., Волчков П. Ю., Воронцова М. В., Гинтер Е. К., Ижевская В. Л. и др. Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход. Вестник РАМН. 2021; 76 (1): 86–92.
6. Птицина С. Н. Применение методов редактирования генома и генной терапии в лечении заболеваний человека. Русский медицинский журнал. 2021; 29 (10): 57–62.
7. Йонас Г. Принцип ответственности. Опыт этики для технологической цивилизации. М.: Айрис-пресс, 2004; 479 с.
8. Юдин Б. Г. Человек как испытуемый: антропология биомедицинского исследования. Личность. Культура. Общество. 2011; 13: 3 (65–66): 84–96.
9. Дополнительный протокол к Конвенции о правах человека и биомедицине относительно биомедицинских исследований (Страсбург, 25 января 2005 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/70514952/5ac206a89ea76855804609cd950fcaf/>
10. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901972162>
11. Апресян Р. Г., Артемьева О. В., Прокофьев А. В. Феномен моральной императивности. М.: ИФ РАН, 2018; 196 с.

References

1. Kuleva SA, Druj AE. Immunologiya i perspektivy` immunoterapii pervichny`x zlokachestvenny`x opuxolej CzNS: adoptivnaya kletchnaya terapiya i viroterapiya. Vo-prosy` onkologii. 2020; 3 (66): 218–222. Russian.
2. Rebrikov DV. Redaktirovanie genoma cheloveka. Vestnik RGMU. 2016; (3): 4–15. Russian.
3. Jinek M, Chilynski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012; 337 (6069): 816–821.
4. Stadtmayer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD, Weber KL, Lancaster E et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. Science. 2020; 367 (6481).
5. Grebenshnikova EG, Andreyuk DS, Volchkov PYu, Voronczova MV, Ginter EK, Izhevskaya VL i dr. Redaktirovanie genoma e`mbrionov cheloveka: mezhdisciplinarny`j podxod. Vestnik RAMN. 2021; 76 (1): 86–92. Russian.
6. Pticina SN. Primenenie metodov redaktirovaniya genoma i gennoj terapii v lechenii zabolevanij cheloveka. Russkij medicinskij zhurnal. 2021; 29 (10): 57–62. Russian.
7. Jonas G. Princip otvetstvennosti. Opyt` e`tiki dlya texnologicheskoy civilizacii. M.: Ajris-press, 2004; 479 s. Russian.
8. Yudin BG. Chelovek kak ispy`tuemyj: antropologiya biomedicinskogo issledovaniya. Lichnost`. Kul`tura. Obshhestvo. 2011; 13: 3 (65–66): 84–96. Russian.
9. Dopolnitel`ny`j protokol k Konvencii o pravax cheloveka i biomedicine otnositel`no biomedicinskix issledovanij (Strasburg, 25 yanvarya 2005 g.). Available from: <https://base.garant.ru/70514952/5ac206a89ea76855804609cd950fcaf/> Russian.
10. E`lektronny`j fond pravovoj i normativno-texnicheskoy dokumentacii. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901972162> Russian.
11. Apresyan RG, Artem`eva OV, Prokofev AV. Fenomen moral`noy imperativnosti. M.: IF RAN, 2018; 196 s. Russian.