

Humans 2.0

Технология митохондриального замещения зародышевых линий человека может оказать на нашу жизнь даже большее влияние, чем редактирование генома.

Генетическая модификация уже среди нас. Сотни людей, перенесших рак, несут в своих венах иммунные клетки со встроенным химерным антигенным рецептором. Несколько пациентов с ослабленным зрением смотрят на мир глазами, имеющими ген, кодирующий транс-ретиновый эфир изомеразы, и доставленный аденоассоциированным вирусом (AAV). Есть дети, родившиеся с диагнозом «тяжелый комбинированный иммунодефицит», у которых в тканях костного мозга генно-инженерные клетки экспрессируют аденозиндезаминазу. И ряды генетически модифицированных людей резко пополнятся с принятием в 2016 году в Великобритании решения о разрешении использования в терапии метода митохондриального замещения (MRT).

На сегодняшний день только три исследования описывают использование CRISPR-Cas9 на диплоидных эмбрионах человека. В марте лаборатория Джанхао Лью (Jianqiao Liu) в Китае показала возможность исправить мутации, связанные с сахарным диабетом и бета-талассемией, методом гомологично-направленного восстановления (HDR) (*Mol. Genet. Genomics* **292**, 525–533, 2017). В августе группа, руководимая Шухратом Миталиповым (Shoukrat Mitalipov, США) доложила (*Nature* **548**, 413–419, 2017) о редактировании гетерозиготной мутации *MYBPC3*, ассоциированной с кардиомиопатией – HDR-опосредованный механизм которой остается спорным (*bioRxiv* <https://dx.doi.org/10.1101/181255>). И в сентябре британская команда Кэти Ниакан (Kathy Niakan) описала нокаут *OCT4* (*POU5F1*) методом негомологичного соединения концов (NHEJ), детально описав его вредное влияние на развитие эмбриона и экспрессию генов (*Nature* **550**,

67–73, 2017).

Эти пионерские исследования ясно демонстрируют потенциал редактирования зародышевой линии для улучшения знаний о ранних стадиях развития эмбриона человека. Они также могут помочь раскрыть некоторые нарушения ранних стадий развития и причин бесплодия – исследовательские цели, поддерживаемые данным журналом.

С другой стороны, MRT имеет гораздо более длительную историю развития технологии в контексте как митохондриальных заболеваний, так и бесплодия (хотя последнее спорно). Восемь лет назад лаборатория Миталипова показала, что перенос комплекса мейотического веретена методом MRT безопасен и эффективен у нечеловекообразных приматов. Это исследование побудило Британскую Службу по репродукции и эмбриологии человека (HFEA) провести четыре независимых научных исследования, и в конечном итоге разрешить в прошлом году метод митохондриального замещения для (человеческих) эмбрионов. Тем не менее, процедура имеет ряд недостатков: в некоторых случаях наблюдается митохондриальная риверсия, когда здоровая донорская мтДНК вытесняется небольшими начальными количествами мтДНК носителя (пациента) в ходе деления клеток (*Nature* **540**, 270–275, 2016).

Как для редактирования зародышевой линии, так и для MRT национальными органами была подчеркнута необходимость соблюдения осторожности в клиническом применении ЭКО. В феврале прошлого года Национальные академии США выпустили доклад «Редактирование генома человека: наука, этика и регулирование», в котором подчеркивается, что «клинические испытания с

использованием редактирования генома генитальной зародышевой линии должны быть разрешены» только в «серьезных случаях», когда убедительно доказано а) что целевые локусы вызывают предрасположенность индивида к болезни, или вызывают ее, б) что редактируемые гены ассоциированы с обычным состоянием здоровья у населения и в) что отсутствуют «разумные альтернативы». Аналогичным образом Британская Служба по репродукции и эмбриологии человека рекомендовала применение MRT только в ситуациях, когда «наследование болезни может вызвать смерть или серьезное заболевание, и когда нет приемлемых альтернатив».

В этой логике MRT и редактирование генома зародышевой линии выглядят весьма различными вмешательствами. Для женщин, несущих высокий уровень аномальной мтДНК в ооцитах, отбор эмбрионов, например, преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), не подходит. Таким образом, MRT может обеспечить примерно 150 здоровых рождений в год в Великобритании для случаев митохондриальных заболеваний.

Единственными случаями, когда редактирование зародышевой линии может быть предпочтительнее ПГД, являются такие, когда все эмбрионы несут вредную мутацию (например, один родитель гомозиготен по доминирующей мутации, как при болезни Хантингтона, или оба родителя являются гомозиготными по рецессивной мутации, как при некоторых формах глухоты). Во всех других случаях трудно себе представить, зачем клинике ЭКО делать выбор в пользу редактирования - со всеми факторами риска нецелевого воздействия и генетического мозаицизма - когда в большинстве случаев можно использовать только ПГД, и просто выбрать здоровый эмбрион.

В ближайшие месяцы мы увидим начало первых клинических испытаний MRT в Центре репродукции и жизни (Ньюкасл, Великобритания). Быстрый прогресс этим технологиям инженерии зародышевых линий может быть обеспечен только в

случае, если клинические испытания будут находиться под строгим надзором. Также крайне важно, чтобы происходило тщательное наблюдение за потомством на протяжении длительного времени. История показывает, что частные клиники ЭКО редко проводят последующие исследования. Например, в 2000-х годах, по меньшей мере, 30 детей родились с использованием примитивной формы MRT до того, как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США запретило это вмешательство; какое-либо наблюдение за «отредактированными» детьми никогда не проводилось. Аналогично, только в прошлом году применение MRT для пациента с синдромом Лея было проведено в мексиканской клинике ЭКО (Reprod. Biol. Online 33, 529-533, 2016). И опять, минимальная попытка была предпринята для создания процедуры детального наблюдения за ребенком.

В Соединенных Штатах не проводятся испытания MRT. Это связано с тем, что Конгресс США в начале этого года принял Мораторий на любые технологии инжиниринга зародышевых линий человека (Публичное право № 115-31, §736, 2017). Запрет на финансирование в США распространяется на все клинические исследования эмбрионов человека и блокирует как MRT, так и редактирование генов человека.

Американские законодатели утверждают, что этические и социальные проблемы инженерии зародышевой линии человека оправдывают их запрет. Но, если британские испытания MRT окажутся успешными, то давление на законодателей будет нарастать, дабы они пересмотрели свое решение. MRT ежегодно может спасти до 1000 американских детей от митохондриальных заболеваний. В отличие от редактирования генов человека, этот тип инженерии зародышевой линии готов к применению для изменения многих человеческих жизней.

IE