

# №19 2002 год

## РОЖАТЬ НЕЛЬЗЯ КЛОНИРОВАТЬ

### (этические аспекты последних достижений экспериментальной генетики)

В 2001 году несколько событий в биологической науке привлекли к себе самое широкое внимание. В феврале были опубликованы результаты «прочтения» генома человека [1]. В перспективе будет установлена функция всех 30 тысяч содержащихся в нем генов и окажется возможным дать «генетическую формулу» каждого индивида. В начале мая были опубликованы сообщения о первых «генетически модифицированных» детях, появившихся на свет в результате пересадки в яйцеклетку цитоплазматических наследственных структур — митохондрий, взятых из клетки другой женщины [2, 3]. В июне было объявлено об успешном эксперименте по отбору зародышей, свободных от генов, вызывающих наследственные заболевания, до их пересадки в матку матери [4]. Наконец, в ноябре общественность была взволнована сообщением о первом успехе в клонировании человеческих эмбрионов.

Рассмотрим суть этих экспериментов несколько подробнее.

Для преодоления врожденного бесплодия женщин, вызванного дефектом митохондрий, коллектив под руководством Дж.Козна, работающего в Институте репродуктивной медицины и науки в штате Нью-Джерси, США, разработал и применил так называемую технику переноса оплодотворенной яйцеклетки [см. Вестник ВОГиС № 17. 2001]. С 1997 года эта операция была выполнена на яйцеклетках 30 страдавших бесплодием женщин. Двенадцать женщин родили детей, причем у 3 женщин появились двойни. Таким образом, за 4 года только в лаборатории Дж.Козна разработанным методом было получено 15 детей, столько же — в других лабораториях, освоивших эту технику. Изучение митохондриальной ДНК двух младенцев показало, что в их клетках действительно присутствуют митохондрии как родной матери, так и женщины-донора. Как и ожидалось, переноса какого-либо другого генетического материала, кроме ДНК митохондрий, не было отмечено. В широкой прессе об этих экспериментах было сообщено как о первом успешном получении «генетически модифицированных» детей.

Группа под руководством доктора Ю.Верлинского, работающая в Институте репродуктивной генетики в Чикаго, обеспечила зачатие ребенка, свободного от гена, вызывающего рак, который ребенок мог унаследовать от своего отца. Супруг проявлял предрасположенность к развитию онкологических заболеваний, так называемый синдром Ли-Фромени, вызываемый мутацией в гене p53. У страдающих этим наследственным недостатком людей раковые заболевания с 50% вероятностью развиваются до 40-летнего возраста, а нередко — еще в детстве. Супруг в отношении патологического гена был гетерозиготным, это значит, что 50% его сперматозоидов получали мутантную копию гена p53, а 50% — нормальную. Оплодотворение яйцеклеток будущей матери производилось в «пробирке»; в искусственных условиях оплодотворенные яйцеклетки начинали делиться и достигали стадии 8 клеток. Одна клетка такого зародыша изымалась (операция, считающаяся безвредной, так как дальнейшее развитие зародыша протекает нормально) и подвергалась генотипированию — установлению генотипа с помощью современных методов анализа ДНК. Из 18 зародышей 7 оказались свободными от патологического гена; 3 из них были помещены в матку матери, которая в конце концов забеременела и родила здорового мальчика. Метод получил название предимплантационной генетической диагностики и, по словам его разработчиков, может использоваться для предотвращения 45 различных наследственных заболеваний, в том числе тех, которые проявляются или могут проявиться в пожилом возрасте. Альтернативой предимплантационной генетической диагностики является широко применяемая пренатальная диагностика, когда устанавливается генотип развивающегося в матке эмбриона и в необходимых случаях он может быть абортрован. Широко распространенное осуждение практики абортов делает первый подход более предпочтительным [4].

Более спорными оказались другие процедуры, произведенные тем же коллективом врачей и генетиков. Родителями был «заказан» ребенок, который был бы наиболее подходящим донором костного мозга для своей старшей сестры, страдающей смертельной анемией. Этот ребенок был «произведен» путем отбора эмбрионов и появился на свет в 2000 году; взятые от него клетки действительно позволили спасти жизнь сестры.

В Институт доктора Верлинского обратились две пары из Великобритании, не получившие в своей стране разрешение на осуществление подобной манипуляции. Эти пары хотели произвести на свет детей, клетки которых помогли бы спасти жизнь ранее рожденных, страдающих неизлечимыми наследственными заболеваниями детей, в одном случае лейкемией, в другом — талассемией [5].

Лежащая в основе всех рассмотренных работ техника «оплодотворения в пробирке» была разработана в Англии еще в 1978 г. С тех пор, благодаря применению этого метода, по меньшей мере миллион детей появились на свет в тех случаях, когда женщина не может быть оплодотворена естественным путем.

Американская биотехнологическая компания АСТ («Продвинутые клеточные технологии») известна достижениями в клонировании высших животных. Сотрудникам АСТ удалось клонировать крупный рогатый скот, в том числе получить животных с пересаженными чужими генами и клонировать представителя одного из исчезающих видов быка гаура [6]. Второе направление деятельности АСТ — так называемое терапевтическое клонирование человека [7, 8]. Представители АСТ заявляют, что они не собираются помещать искусственно полученные человеческие зародыши в матку женщины, что необходимо для рождения ребенка-клона. Ими разрабатывается технология получения в культуре (т.е. в условиях *in vitro*) стволовых клеток — клеток, способных делиться, дифференцироваться в разные клеточные типы, и которые могли бы использоваться для «ремонта» пораженных органов. Среди последних в первую очередь называются поджелудочная железа, спинной и головной мозг. Но использование стволовых клеток может быть очень широким. Для их успешной приживляемости желательно, чтобы они происходили от того же организма, для «ремонта» которого эти клетки будут использованы. О первом успехе, точнее, первом шаге в направлении к решению этой задачи было объявлено в ноябре 2001 г. Ядро соматической человеческой клетки было

перенесено в энуклеированную (лишенную собственного ядра) яйцеклетку, и яйцеклетка приступила к делению, образовав зародыш, или клеточный клон из 6 клеток. Это сообщение, сильно взволновавшее общественность, по сути говорит лишь о первой успешной попытке пересадки человеческого ядра, но отнюдь не о получении стволовых клеток или клонировании людей. Чтобы исключить подозрения в намерениях клонировать человека, авторы (справедливо) настаивают на необходимости различать репродуктивное клонирование, чем они занимаются на животных, и терапевтическое клонирование, направленное на получение стволовых клеток, при котором получаемые клеточные клоны не будут переноситься в матку женщины.

Применительно ко многим домашним животным уже достаточно хорошо отработаны методы клонирования, а также методы переноса чужеродных генов, то есть получения трансгенных животных [9]. В основном таких животных создают с целью получения в больших количествах белков, имеющих применение в медицине. Реализуются и другие проекты. Так, человеческие гены пересаживаются свиньям в попытках получить животных, чьи органы не будут отторгаться при пересадке человеку и таким образом служить «биопротезами». Как видим, возможности генетической инженерии животных действительно фантастические [10].

Также в 2001 г. в январе было сообщено о получении первой трансгенной обезьяны [11] (до того подобные эксперименты проводились на более далеких от человека животных). Исследователям из Орегонского центра изучения приматов (США) с помощью безвредного вируса удалось перенести в оциты макаки-резуса ген медузы, производящий флюоресцирующий белок (за образованием такого белка в организме легко следить). Двадцать эмбрионов, в которые пытались пересадить ген, были помещены в матки приемных матерей, родилось 3 детеныша, из которых у одного действительно происходило образование светящегося зеленым светом белка. В частности, светились ногти этой первой генетически измененной обезьяны. Описанный эксперимент показывает, какие попытки могут быть предприняты уже в ближайшем будущем с целью переделки генетического аппарата человека.

Вышеупомянутые достижения генетики сразу подняли волну дискуссий не только среди научной общественности, но и в широкой прессе и среди политических деятелей. Не будем здесь обсуждать этичность экспериментирования на животных, в частности, получения линий животных, заведомо обреченных на раннюю смерть от онкологического заболевания, или попыток ген-инженерными методами улучшить качество мяса сельскохозяйственных животных вместо того, чтобы всячески пропагандировать вегетарианство (в прессе можно встретить и такие предложения). Рассмотрим допустимость применения современных генетических и цитозембриологических методик к человеку с этической точки зрения. При этом, однако, очень трудно дать определенные ответы на встающие сейчас вопросы не только потому, что эти вопросы новые и суть проблемы еще недостаточно осознана человечеством, но и потому, что близкие и более старые проблемы — противозачаточных средств, абортов, пересадки органов, эвтаназии — не получили однозначного и для всех приемлемого решения. Хотелось бы обратить внимание на статью М.Хербста, опубликованную в газете «Поиск» [12], в которой полно и квалифицированно рассмотрены этические аспекты проблемы клонирования.

В обсуждаемом нами круге проблем два вопроса являются ключевыми. Первый — с какого момента развития начинается человеческая личность, имеющая право на существование и неприкосновенность. С момента оплодотворения? Имплантации в матку? Развития нервной системы? Рождения? От ответа на этот вопрос зависит, в частности, и возможность экспериментирования на человеческих зародышах, а также возможность их использования в медицинских или каких-то иных целях. Поставленный вопрос, очевидно, имеет и непосредственное отношение к проблеме абортов.

Второй вопрос — допустимы ли какие-либо вмешательства в человеческий геном и, если да, то какие и с какими целями. Введение человеческих или чужеродных генов в соматические клетки начинает осуществляться в рамках так называемой генотерапии, которая, по-видимому, особых этических и юридических проблем не поднимает. Речь теперь идет об изменениях генома тех клеток, которые образуют «зародышевый путь», то есть потенциально могут дать начало следующим поколениям. Как показывают примеры, приведенные в первой части данной статьи, способы такого вмешательства уже сейчас достаточно разнообразны и они будут все более и более многообразны в самом ближайшем будущем.

Биолог может сформулировать поставленные вопросы, но чисто научный ответ дать на них невозможно. При этом, по-видимому, надо отталкиваться от нескольких ключевых положений, которые могут быть сформулированы следующим образом:

1. Каждый человек уникален и неповторим по всем своим психическим и физическим качествам (за исключением редко появляющихся однояйцевых близнецов, которые, развиваясь, разумеется, в самостоятельные личности, остаются по большому числу свойств копиями друг друга).
2. Врожденные свойства человека закладываются в момент слияния родительских половых клеток. Данная пара родителей может произвести миллиарды разных сочетаний своих генов и какая комбинация в данном акте реализуется — есть дело случая (или Бога, если Бог управляет случайностью).
3. Во всех обществах и культурах (кроме самых примитивных, где еще не сложился институт семьи) каждый ребенок всегда происходил от двух родителей, которые обычно были ему известны.
4. К XXI веку общепризнано, что человек не является товаром; торговля людьми относится к явно криминальной сфере.
5. Широко принимается, что лишение человека жизни является недопустимым. Это положение, однако, достаточно спорно применительно как к практике смертной казни по решению суда, так и к эвтаназии — помощи в безболезненном уходе из жизни неизлечимых и физически страдающих больных.
6. С научной точки зрения не следует стремиться к генетическому «улучшению» человеческого рода. Во-первых, разнообразие является условием благополучного существования любой популяции живых организмов, в том числе и человека; во-вторых, невозможно на научной основе сформулировать критерии, которым должен соответствовать «идеальный человек».

Отталкиваясь от этих положений, попробуем рассмотреть недавно проведенные или ожидаемые эксперименты с человеческими клетками и зародышами.

**«Терапевтическое клонирование».** В действительности, если оно не сопровождается помещением способного к развитию зародыша в матку женщины, так называемое терапевтическое клонирование, возможность которого продемонстрирована компанией АСТ, строго говоря, к действительному клонированию отношения не имеет. Речь идет о манипуляциях с соматическими клетками, приводящими к их «омоложению» и дедифференцировке. Получение таким образом стволовых клеток для использования в медицинских целях принципиально не отличается от использования пересадок кожи с одной части тела на другую при лечении ожогов или пересадки костного мозга от одного человека другому. Употребление при этом термина «клонирование» только создает ажиотаж и вводит в заблуждение.

**Репродуктивное клонирование.** При возвращении полученного *in vitro* зародыша с генетическим материалом соматической клетки в матку создается возможность действительного получения клона, т.е. существа (или существ), копирующего физические и потенциально врожденные психические свойства донора генетического аппарата. Вероятнее всего, такие дети действительно появятся уже в 2002-2003 гг., поскольку слишком много говорится об этой возможности [13]. Опасности для генетического благополучия человечества (для человеческого генофонда) клонирование представить не может — эта процедура никогда не заменит естественное воспроизводство и не сможет заметным образом сократить разнообразие генотипов в человеческих популяциях. Научные возражения против клонирования заключаются в том, что технически процедура недостаточно отработана и может приводить к появлению физически дефектных детей. Кто в таком случае несет за это ответственность? Кто будет содержать и воспитывать неполноценного ребенка? Сомнительность с этической точки зрения процедуры клонирования состоит в том, что нарушаются естественные принципы уникальности личности и происхождения каждого человека от двух родителей. Можно опасаться, что в семье, обществе «клонированный» ребенок не будет чувствовать себя комфортно и его психическое развитие заведомо будет проходить с искажениями. С религиозной точки зрения рождение каждого человека выражает промысел Бога (при этом предполагается, что Бог управляет случайностью или, иначе говоря, «играет в кости»). В таком случае, однако, смерть человека есть тоже Божий промысел, следовательно, надо осуждать и реанимацию, особенно выведение человека из состояния клинической смерти. Последнее, однако, делается с благой целью — помощи человеку. Тогда надо рассматривать и оценивать и мотивы для клонирования — есть ли это тщеславие, эгоизм, стремление к материальной выгоде или желание бесплодных родителей иметь детей, воспроизводящих их генотип. Можно представить и такую ситуацию, когда 50-летние родители, потерявшие сына или дочь, хотят воспроизвести своего ребенка (если соматические клетки были соответствующим образом законсервированы при жизни человека, они могут быть использованы для клонирования).

Рассмотрение мотивов для клонирования переводит проблему из этической или религиозной плоскости в юридическую: допустимость клонирования в каждом конкретном случае могла бы решаться так же, как и вопрос об усыновлении ребенка (разумеется, с возможностью ошибок, криминальных ситуаций и т.д.). Поскольку и научные, и этические, и юридические аспекты проблемы еще не ясны, запрещение репродуктивного клонирования на 3-5 лет (как сделано в России) представляется сейчас наиболее правильным решением.

**Производство генетически модифицированных детей.** Первые такие дети были получены доктором Дж.Козном. Как указывалось, в этих случаях в оплодотворяемую *in vitro* яйцеклетку были пересажены митохондрии другой женщины. Если все полученные с помощью этой процедуры дети развиваются нормально (сообщения о противном не было), то трудно найти весомые аргументы против данного метода преодоления бесплодия. В митохондриальной ДНК находится 37 генов; от женщины-донора цитоплазмы ребенок получил 37 генов вдобавок к 30 тыс. генов от матери и 30 тыс. генов от отца. Трудно признать, что у данного ребенка две «матери» (к тому же надо напомнить, что митохондриальные гены заметным образом не сказываются на физических или психических признаках). Нельзя опасаться и каких-либо юридических коллизий в случае проведения таких операций. Пересадка митохондрий в яйцеклетку может восприниматься так же, как, например, переливание донорской крови новорожденному, с той, конечно, разницей, что пересаженные митохондрии могут сохраниться в клетках в течение жизни и даже если полученный таким образом ребенок — девочка, могут быть переданы потомству.

Подобные эксперименты, однако, открывают путь для пересадки в человеческую яйцеклетку чужих ядерных генов. Пересадка отдельных генов человека в яйцеклетку или зародыш с медицинскими целями вряд ли может вызывать возражения, хотя возможные цели такой операции могут быть достигнуты другими способами. Опять же следует определить показания к подобным пересадкам. Вероятно, они должны ограничиваться решением медицинских задач. Удовлетворение родительского тщеславия (например, придание будущему ребенку генов каких-либо выдающихся способностей — в перспективе это может стать реальным) должно быть исключено.

По нашему мнению, следует запретить пересадку генов других организмов, поскольку возможные последствия таких манипуляций заранее рассчитать невозможно, а с эмоциональной, этической или религиозной точек зрения создание человека с животными (растительными, бактериальными) генами, скорее всего, будет вызывать общее неприятие.

**Производство детей запланированного или желаемого генотипа.** Как было выше рассмотрено, имеется в виду отбор среди многих полученных «в пробирке» зародышей тех, которые имеют желаемый генотип. По мере достижения все большего успеха в расшифровке генома человека, число генных вариантов, которые можно будет тестировать, будет стремительно возрастать [14].

Проведение такого искусственного отбора эмбрионов есть явное стремление к соперничеству с Божьим промыслом и, очевидно, с религиозной точки зрения будет осуждаться.

Чисто научных аргументов, когда речь идет об исключении зародышей с явно патологическими генами, быть не может. Сколь, однако, далеко можно идти по этому пути? В праве ли родители «заказывать» ребенка с генами долголетия? С генами музыкальных или математических способностей? С определенным цветом глаз или формой носа? Все это в ближайшие десять лет может стать реальным. Как и в других случаях, по-видимому, должны рассматриваться цели данной манипуляции и обоснованность желаний родителей. Разумеется, что законодательные ограничения будут способствовать уходу части клиник и лабораторий репродукции «в подполье», следует, однако, сказать, что серьезной общественной опасности деятельность подобных клиник из-за всегда ограниченного круга их клиентов представлять не может. Опасность, которая видна в этой практике, состоит в том, что ребенок превращается в товар и в ряде ситуаций становится не самоцелью, а средством. Так уже происходит при использовании клеток «запланированного» ребенка для лечения его ранее родившихся братьев и сестер. Легко представить цепочку вариантов такой ситуации, ведущую к явной аморальности или к преступлениям.

Итак, достижения экспериментальной генетики и эмбриологии позволяют производить на высших организмах совершенно фантастические эксперименты. Многие из этих достижений могут быть применены и к человеку. Открывающиеся возможности должны достаточно широко обсуждаться, причем не только в среде специалистов. В каждом обществе должны сложиться, если не консенсус, то, во всяком случае, определенное мнение большинства о приемлемости или недопустимости тех или иных генетических манипуляций (как, например, выработалось определенное отношение к аборту и эвтаназии). Разумеется, что общественность должна быть достаточно хорошо информирована о сути новых достижений науки, о получаемых результатах и о возможных негативных последствиях. Принимаемые законодательные акты должны учитывать как научную информацию, так и мнение, сложившееся или складывающееся в обществе.

#### Литература

1. The International Human Genome Mapping Consortium. A physical map of the human genome // *Nature*. 2001. V. 409. P. 934-941.
2. Barritt J.A., Brenner C.A., Malter H.E., Cohen J. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation // *Hum. Reprod*. 2001. V. 16. P. 513-516.
3. Barritt J., Willadsen S., Brenner C., Cohen J. Cytoplasmic transfer in assisted reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 2001. V. 7. P. 428-435.
4. Rechitsky S., Verlinsky O., Amet T. et al. Reliability of preimplantation diagnosis for single gene disorders // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2001. V. 183. Suppl. 1. P. 65-68.
5. Kuliev A., Rechitsky S., Verlinsky O. et al. Preembryonic diagnosis for sickle cell disease // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2001. V. 183. Suppl.1. P. 19-22.
6. Lanza R.P., Dresser B.L., Damiani P. Cloning Noah's Arc — biotechnology might offer the best way to keep some endangered species disappearing from the planet // *Sci. American*. 2000. V. 283. P. 84-89.
7. Lanza R.P., Cibelli J.B., West M.D. Human therapeutic cloning // *Nature Med*. 1999. V. 5. P. 975-977.
8. Lanza R.P., Cibelli J.B., West M.D. Prospects for the use of nuclear transfer in human transplantation // *Nature Bio-technol*. 1999. V. 17. P. 1171-1174.
9. Di Berardino M.A. Animal cloning — the route to new genomics in agriculture and medicine // *Differentiation*. 2001. V. 68. P. 67-83.
10. Moore H. The modern-day island of Dr. Moreau // *Impact Press*. 2001. № 35. P. 1-8.
11. Chan A.W., Chong K.Y., Martinovich C. et al. Transgenic monkeys produced by retroviral gene transfer into mature oocytes // *Science*. 2001. V. 291. P. 309-312.
12. Хербст М. Совсем как мама! (Этические аспекты дискуссий о клонировании) // *Поиск*. 2001. № 43 (649). С. 13-14.
13. Pickrell J. Human cloning — experts assail plan to help childless couples // *Science*. 2001. V. 291. P. 2061-2062.
14. Brenner C., Cohen J. The genetic revolution in artificial reproduction: a view of the future // *Hum. Reprod*. 2000. Suppl. 5. P. 111-116.

И.А.Захаров, член-корр. РАН, Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН, Москва