

美国人类基因组编辑丛书

Human Genome Editing
人类基因组编辑：

科学、伦理与管理

Science, Ethics, and Governance

美国国家科学院和美国国家医学院
人类基因组编辑科学、医学、伦理指南委员会 编著

曾凡一 时占祥 等译



上海科学技术出版社
SHANGHAI SCIENTIFIC & TECHNICAL PUBLISHERS

美国人类基因组编辑丛书

人类基因组编辑： 科学、伦理与管理

美国国家科学院和美国国家医学院
人类基因组编辑科学、医学、伦理指南委员会 编著
曾凡一 时占祥 等译

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

人类基因组编辑：科学、伦理与管理 / 美国国家科学院, 美国国家医学院编著; 曾凡一, 时占祥等译. —上海: 上海科学技术出版社, 2018.2

(美国人类基因组编辑丛书)

ISBN 978-7-5478-3883-9

I. ①人… II. ①美… ②美… ③曾… ④时… III. ①人类基因-基因组-研究 IV. ①Q987

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 000749 号

Original Title: Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance
Copyright 2017 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.
Reprinted with permission from the National Academy of Sciences, Courtesy of
the National Academies Press, Washington, D. C.

上海市版权局著作权合同登记号 图字: 09-2018-375

责任编辑 季英明

封面设计 张慧俊

人类基因组编辑：科学、伦理与管理

美国国家科学院和美国国家医学院

人类基因组编辑科学、医学、伦理指南委员会

曾凡一 时占祥 等译

编著

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235 www.sstp.cn)

上海盛通时代印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 19

字数 245 千字

2018 年 2 月第 1 版 2018 年 2 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-3883-9/Q·56

定价: 78.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

美国国家科学院、工程院和 医学院简介

美国国家科学院成立于 1863 年,由林肯总统通过签署国会的一项法案而诞生。其作为一个私人的非政府机构,就关于科学和技术的问题向国家提供建议。并由同行选出在研究工作中有杰出贡献的人士作为成员。现任主席是 Marcia K. McNutt 博士。

在美国国家科学院的特许下,美国国家工程院成立于 1964 年,旨在将工程的实践意义提供给国家。由同行选出对工程有非凡贡献的人士作为成员。现任主席是 C. D. Mote, Jr. 博士。

在美国国家科学院的特许下,美国国家医学院(前身为医学研究所)成立于 1970 年,为国家提供医疗和健康方面的建议。由同行选出对医学和健康有突出贡献的人士作为成员。现任主席是 Victor J. Dzau 博士。

三个学院协同合作,为国家提供独立、客观的分析和建议,并开展其他活动以解决复杂的问题,并为公共政策决策提供相关信息。三个学院还鼓励教育和研究,认可对知识的杰出贡献,并提高公众对科学、工程和医学问题的认知和理解。

更多有关美国国家科学院、工程院和医学院的信息,请访问 www.national-academies.org。

美国国家科学院、工程院和医学院声明

本指南记录了编写专家委员会的循证共识,涵盖了基于委员会收集的信息和审议而得出的发现、结论和建议。指南通过了同行评审,并获得美国国家科学院、工程院和医学院的批准。

会议则记录了研讨会、座谈会或其他召集活动上的陈述和讨论,其内容是关于参与者的声明和意见,没有得到其他参与者、规划委员会或美国国家科学院、工程院和医学院的认可。

人类基因编辑科学、医学、伦理指南 委员会

R. Alta Charo(联合主席) 谢尔顿·卢巴尔杰出主席,威斯康星大学麦迪逊分校法律与生物伦理学教授

Richard O. Hynes (联合主席) 霍华德·休斯医学研究所研究员,麻省理工学院癌症研究教授

David W. Beier 美国海湾城市基金常务董事

Ellen Wright Clayton 范德堡大学法律学教授,儿科学教授

Barry S. Coller 洛克菲勒大学艾伦和弗朗西斯·阿德勒血液和血管生物学实验室主任,主治医师,医学教授

John H. Evans 加利福尼亚大学圣迭戈分校教授

Juan Carlos Izpisua Belmonte 萨克生物研究所基因表达实验室教授

Rudolf Jaenisch 麻省理工学院生物学教授

Jeffrey Kahn 约翰·霍普金斯大学约翰霍普金斯贝尔曼生物伦理学研究所主任

Ephrat Levy - Lahad 耶路撒冷希伯来大学医学院沙尔泽戴克医学中心医学遗传学研究所所长

Robin Lovell - Badge 弗朗西斯·克里克研究所干细胞生物学和发育遗传学实验室高级组长

Gary Marchant 亚利桑那州立大学法学院教授

2 人类基因组编辑：科学、伦理与管理

Jennifer Merchant 巴黎第二大学教授

Luigi Naldini 圣拉斐尔大学医学院细胞和组织生物学教授,基因和细胞治疗学教授;意大利圣拉斐尔基因治疗 Telethon 研究所所长

Duanqing Pei(裴端卿) 中国科学院广州生物医药与健康研究院院长、教授

Matthew Porteus 斯坦福医学院儿科学副教授

Janet Rossant 多伦多大学儿童医院资深科学家,名誉研究主任

Dietram A. Scheufele 威斯康星大学麦迪逊分校维拉斯杰出成就教授,约翰·罗斯科学传播学教授

Ismail Serageldin 亚历山大图书馆创始董事

Sharon Terry 遗传学联盟总裁兼首席执行官

Jonathan Weissman 加利福尼亚大学旧金山分校细胞和分子药理学系教授

Keith R. Yamamoto 加利福尼亚大学旧金山分校科学政策和战略副校长

研究人员

Katherine W. Bowman 项目主管

Monica L. Gonzalez 项目副主管

Joanna R. Roberts 高级项目助理

Andrew M. Pope 健康科学政策委员会主任

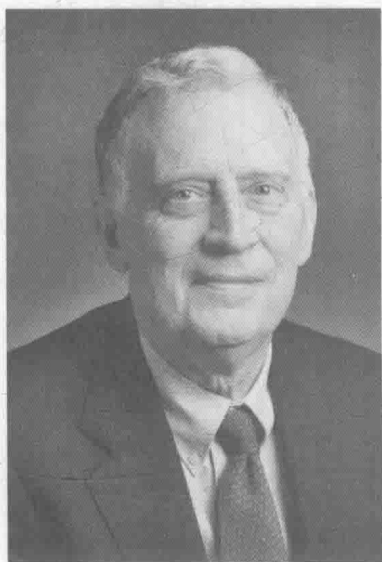
Frances E. Sharples 生命科学委员会主任

顾问

Rona Briere 编辑

Helaine Resnick 编辑

谨以此书献给



拉尔夫·赛瑟罗恩(Ralph Cicerone)博士(1943—2016),时任 2015 年美国国家科学院院长,在与美国国家医学院院长的合作下,宣布了一项涵盖科学、伦理和法规的人类基因组编辑计划。赛瑟罗恩博士指出,美国国家科学院、工程院和医学院携手努力为许多新兴和有争议的遗传学和细胞生物学领域制定负责的综合政策,如人类胚胎干细胞研究、人类克隆和“功能获得”研究。最引人注目的是其参与的重要活动促成了 1975 年艾斯洛玛尔会议的召开。赛瑟罗恩博士在接受《自然》(*Nature*)的采访时说,艾

斯洛玛尔时代和今天有着重要的区别,因为很少有研究人员在 1975 年进行重组 DNA 研究。现代基因组编辑技术易于使用并被广泛采用,让赛瑟罗恩博士得出结论:如今的状况需要一种“比艾斯洛玛尔更加国际化的方法”。

赛瑟罗恩博士没有食言,他与中英两国的科学院和医学院合作,举行了一次国际峰会,并发起一项倡议,从而确定之后召开一系列峰会并成立了研究委员会,成员分别来自加拿大、中国、埃及、法国、德国、以色列、意大利、西班牙、英国和美国。这份指南是该委员会工作的成果荟萃,以此献给这位美国国家科学院的伟大领导者。

致 谢

本指南以草案形式由观点多元和具不同技术专长的专家进行审查。这种独立审查的目的是希望能提供坦诚和批判性的评论,使发表的指南尽可能全面、完善,并确保符合本机构在客观性、证据和对研究职责的响应方面的标准。审查意见和草案原稿是保密的,以保护审议过程的完整性。委员会谨感谢以下各位专家对本指南的审查:

Eli Adashi	布朗大学
George Annas	波士顿大学
Dana Carroll	犹他大学
Michael Dahlstrom	艾奥瓦州立大学
Hank Greely	斯坦福大学
J. Benjamin Hurlbut	亚利桑那州立大学
Maria Jasin	斯隆凯特林癌症纪念中心
James Lawford-Davies	英国 Hempsons 律师事务所
Andrew Maynard	亚利桑那州立大学
Krishanu Saha	威斯康星大学
Fyodor Urnov	Altius 研究所
Keith Wailoo	普林斯顿大学

虽然上面所列的审查专家提供了许多建设性意见和建议,但并没有要求他们赞同指南中的结论或建议,他们也没有在指南正式发布之前看过指南的最后版本。本指南的审查由摩尔基金会 Harvey Fineberg 和宾夕法尼亚大学 Jonathan Moreno 监督,他们负责确保根据机构程序对本指南进行独立审查,并认真审议所有审查意见。编辑委员会和本机构对本指南的最终内容负责。

译者序

大多数非生物医学专业人士并不熟知人类基因编辑,也不了解其蕴含的潜在而又巨大的颠覆作用;生物和医学领域的科研人员和临床医生或许知道基因编辑,但未必深入探究过该技术的科学价值及其应用的伦理规范和监管等核心内容。

简而言之,基因编辑技术的诞生让科学家和临床医生有可能在分子水平上通过编辑或修饰人类 DNA 基因编码,从而有效精准地治疗和预防疾病,并从更广义的角度来看,甚至可以制造新的物种,改变人类的生物学特征。

正如世间万物具有其多面性,基因编辑技术在造福人类的同时,也可能带来无法预知的不确定性或科学困惑。为此美国科学院、医学院和工程院邀请了相关领域的专家、科研人员和政策法规及伦理学专家,共同研讨并编写这本指南性著作。

本指南从科学角度评估了基因编辑的重大意义所在,诠释了如何将其精准应用于疾病治疗和预防。第 1 章概述了基因编辑研究的现状和方法;第 2 章阐述了基因编辑监管原则及其建议;第 3 章概括了该技术在生物医学基础研究领域的应用,包括在哺乳类动物生殖和发育、在人类细胞和组织水平上的研究;第 4 章对比探讨了基因编辑技术与其他基因治疗方法在人体细胞基因编辑中的应用,以及涉及的伦理和监管法规建议;第 5 章探讨了可遗传的基因组编辑问题,重点是种系的编辑应用、治疗疾病的伦理审核和监管;第 6 章从非生物医学专业视角探讨了人类遗传基因变异的“正常”与“自然”进化,由此而衍生的可遗传基因编辑和增强(强化人类某些特质);第 7 章从公众参与视角探讨基因编辑概念、实践和国际监管惯例,归纳了公众参与和

知情的意义所在；第8章作为指南的归纳总结，提出了人类基因编辑管理总原则，以及政府和科学界对人类基因编辑的监管机制和原则建议。

纵观我国在基因编辑领域的基础与临床转化研究已位居国际领先行列，该领域的科研论文和专利数量均位居前茅。具有代表意义的研究包括：2015年中山大学黄军就团队在《蛋白质与细胞》(*Protein & Cell*)上发表的利用CRISPR/Cas9技术对不能存活的人类胚胎进行编辑，探索地中海贫血病的基因编辑治疗方法；2016年《自然》(*Nature*)报道了四川大学华西医院开展全球首个CRISPR编辑人体临床试验治疗肺癌患者等。基于该领域研究在中国的迅猛发展，《科学》(*Science*)在2017年10月6日撰文评述并列举了中国在基因编辑临床应用领域的最新进展和前沿成果。

由此可见，基因编辑技术已然展现出其拯救生命的巨大潜力和独特优势。基因编辑不仅可以治疗疾病，同时可以预防人类自身和后代的遗传疾病，甚至改变不利于健康的基因编码变异。然而，我国在政策法规上，特别是科学管理方面，尚未正式出台如何积极推动基因编辑的临床应用和研究监管法规，迫切需要有科学、明确的规范和伦理建议。

我们认为本指南作为权威学术参考，对指导制定相关政策和伦理规范有非常重要的意义，正如报告中所强调的，人类基因编辑的监管要遵循促进福祉、透明原则、应尽的责任、科学诚信、尊重个人、公平、国际合作等七项原则。

我们深信基因编辑正给人类健康和疾病治疗带来春天，中国在基因编辑技术领域的科学研究和临床应用，以及伦理规范和科学管理上都将有所创新，最终引领全球化发展与共赢。

最后，我们诚挚地表达对参与本书翻译、校对和审稿人员的感谢，特别是张敬之、马晴雯、颜景斌、蔡勤、薛燕、周一叶、杨冠恒、龚秀丽、王彤、付荣华、范书玥、张慧俊、巩芷娟、韩亚丽、刘艳娜、刘霞、王运汉、方彧聃、李泽许、迟亚男、张少清、程艳、舒娟、李文秀、伊庆福、严红、鲁丹、周密、陈箐、郭传亮、孟晓伟、聂永强、刘光辉、汪洁、刘亚楠等。没有他们的热情支持和大量宝贵时间的付出，难以想象能完成如此横跨多学科领域又如此纵深的内容的翻译。

曾凡一 时占祥

前 言

基因组编辑是指一系列相较于以往的基因修饰手段更加精确和灵活的 DNA 编辑技术,被《自然-方法》(*Nature - Methods*)评为 2011 年年度最佳技术。基因组编辑的 CRISPR/Cas9 系统被《科学》(*Science*)评为 2015 年年度突破性成果。因其可能带来对基本生物过程的深刻认识以及可能给人类健康带来福祉,该技术在全球范围内引起了广泛的兴趣。但是,随着技术的进展,也产生了很多问题。例如,技术方面希望实现预期效果同时避免不利影响,多种临床应用方面不但要治愈患者,更要预防自身和后代发生疾病,甚至改变与健康无关的性状。现在是时候考虑这些问题了。使用编辑人体细胞技术的临床试验已在进行中,且预期将会出现更多这样的试验。为帮助和指导通过基因组编辑来广泛促进人类福祉,重要的是审查其提出的科学、伦理和社会问题,评估管理体系的能力,确保其为开发和应用负责,同时还需要阐明作为这种体系基础的更广泛的原则。

这些都不是容易的工作,十分感谢委员会成员加入我们共同处理这些事项。他们心甘情愿、深思熟虑地将不同的观点带入我们的讨论,感谢他们对这项研究的承诺,感谢他们在过去一年里投入大量的时间和精力。与他们一起工作既快乐又荣幸。本指南还吸纳了不少专家的发言和讨论,他们贡献了大量的信息和见解,感谢他们将自己的研究和观点与我们分享。最后,我们谨代表委员会感谢国家科学院、工程院和医学院的工作人员在整个研究期间与我们一起并肩合作,他们的想法和支持对该项目能够取得成功至关重要,感谢这项研究的赞助者,他们拥有广阔的视野。

R. Alta Charo, Richard O. Hynes

人类基因编辑科学、医学、伦理指南委员会

联合主席

目 录

概要 / 1

第 1 章 引言 / 12

- 1.1 研究现状 / 14
- 1.2 背景 / 17
- 1.3 研究方法 / 22
- 1.4 报告的框架结构 / 23

第 2 章 基因组编辑的监管和管理原则 / 24

- 2.1 人类基因组编辑的管理原则 / 24
- 2.2 美国基因治疗的规则 / 28
- 2.3 结论与建议 / 51

第 3 章 基因编辑在基础研究中的应用 / 53

- 3.1 基因组编辑的基本工具 / 53
- 3.2 基因组编辑技术的迅速发展 / 59
- 3.3 基础研究实验室的研究有助于了解人类的细胞和组织 / 60
- 3.4 基础研究实验室的研究有助于了解哺乳动物的生殖和发育 / 62
- 3.5 基础研究的伦理和监管问题 / 72
- 3.6 结论和建议 / 73

2 人类基因组编辑：科学、伦理与管理

第4章 体细胞基因组编辑 / 74

- 4.1 背景 / 75
- 4.2 基因组编辑对于传统基因治疗和早期方法的优势 / 77
- 4.3 同源和非同源修复法用于基于核酸酶的基因组编辑 / 80
- 4.4 人类体细胞基因组编辑技术的应用前景 / 81
- 4.5 基因组编辑策略设计和应用中的科学和技术性考虑 / 83
- 4.6 体细胞基因组编辑的伦理与监管问题 / 91
- 4.7 结论和建议 / 96

第5章 可遗传的基因组编辑 / 98

- 5.1 应用前景与替代选择 / 100
- 5.2 科学与技术问题 / 102
- 5.3 关于种系基因编辑技术治疗疾病研究的伦理审核和监管 / 105
- 5.4 监管与规则 / 115
- 5.5 结论和建议 / 119

第6章 增强 / 122

- 6.1 人类遗传变异和“正常”及“自然”的定义 / 123
- 6.2 了解公众对增强的态度 / 124
- 6.3 划分线：治疗 vs. 增强 / 128
- 6.4 种系(可遗传的)基因编辑和增强 / 138
- 6.5 结论和建议 / 144

第7章 公众参与 / 146

- 7.1 公众参与：广义概念 / 148
- 7.2 美国的实践 / 151
- 7.3 国际惯例 / 155
- 7.4 公众参与的经验教训 / 158

7.5 进步 / 159

7.6 结论与建议 / 160

第 8 章 原则和建议的总结 / 162

8.1 人类基因组编辑管理的总体原则 / 162

8.2 美国现有的人类基因组编辑监管机制 / 164

参考文献 / 175

附录 A 基因组编辑的基础科学 / 199

附录 B 国际研究的监督与法规 / 238

附录 C 数据来源和方法 / 249

附录 D 委员会成员的履历 / 254

附录 E 术语表 / 266

图版 / 279

概 要^①

基因组编辑^②是对一个生物体完整的遗传物质——基因组进行精确添加、删除和改变的强大新工具。这些新方法的发展,包括使用兆核酸酶(meganucleases)、锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)、类转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)以及最近的 CRISPR/Cas9 系统。这些对基因组编辑的方法相对于以前的策略更加精确、高效、灵活,且花费低。随着技术的进步,引发了人们应用基因组编辑引领基础研究,以及通过治疗或预防疾病来促进健康的极大兴趣。后者应用的范围从通过体细胞编辑来恢复患病器官的正常功能,到通过编辑人类生殖细胞来预防将出生的孩子及其后代罹患遗传性疾病。

与其他医学进步一样,每种应用有其各自的获益、风险、监管框架、伦理问题和社会影响。伴随着基因组编辑的重要问题包括:如何平衡潜在的获益与意外损害导致的风险,如何管控技术的使用,如何将社会价值观融入临床疗效和政策因素中,以及如何尊重不可避免的根植于民族文化的差异。这些差异将影响到是否以及如何使用这些技术的观点。

认识到有关人类基因组编辑的前景和担忧,美国国家科学院和美国国家医学院召集人类基因编辑科学、医学、伦理指南委员会执行这项研究,并

① 本概要不包括参考文献,引用的内容将呈现在后续的章节中。

② 用于本指南中的术语“基因组编辑”是指通过添加、替换或删除 DNA 碱基对来改变基因组序列的过程。该术语也可替代“基因编辑”,因为它更准确,可以编辑不属于基因本身的序列,比如调节基因表达的区域。

记载于本指南中。尽管基因组编辑在农业和动物领域有潜在的应用价值，但是该委员会的任务集中于基因组编辑在人类中的应用。委员会的监管包括有关基因组编辑科研的现状，以及这些技术可能的临床应用、潜在的风险和获益，还有是否可建立量化的发生意外的标准，目前的监管框架是否提供了适当的监督，利用怎样的总体原则来指导人类基因组编辑的规则。

基因组编辑应用及政策问题概述

基于蛋白质识别特定 DNA 序列的基因组编辑方法，例如包括使用兆核酸酶、ZFNs、TALENs 已在一些用于人类基因治疗的临床试验中得以测试。近年来基于 RNA 识别 DNA 序列的系统得到发展。CRISPR(规律成簇间隔短回文重复)是指最初在细菌中被发现的短的重复的 DNA 片段，这些片段提供了开发一个短 RNA 序列与 Cas9(CRISPR 相关蛋白 9, RNA 引导的核酸酶)结合，或与相似的核酸酶配对的基础，并能轻易实施编辑特定的 DNA 片段。CRISPR/Cas9 基因组编辑系统比之前修改基因组的策略具有更多优势，成为利用基因组编辑技术促进人类健康研究的热点。就像使用兆核酸酶、ZFNs 和 TALENs 一样，CRISPR/Cas9 基因组编辑技术也是利用 DNA 双链断裂和细胞自身的 DNA 修复机制来对基因组做出精确的改变的能力。然而，利用 CRISPR/Cas9 设计基因组编辑操作，比其他方法更容易且花费低。

事实上，这种新的基因编辑技术可以用来对基因组做高频率的精确的改变，并具有相当大的准确性。这引起人们极大兴趣来研究该方法，用于开发安全有效的治疗，而不需置换整个基因。现在可以通过插入或删除单个核苷酸，中断一个基因或遗传成分，使 DNA 单链断裂，修饰单个核苷酸，或者通过表观遗传的改变来调控基因的表达。在生物医学领域，基因组编辑可用于三大目标：基础研究，对体细胞的干预，对种系的干预。

基础研究方面可专注于细胞、分子、生化、遗传或免疫机制，包括那些影响生殖和发育以及疾病的发展和对治疗的反应等方面。此类研究可涉及人体组织或细胞，除非其携带可识别的个人信息，被美国联邦法规规定不能作