

유전자 편집에 근거한 유전자치료 연구의 윤리

전방욱*

요약

유전자치료 연구의 초기에는 형질변환유전자의 다수 복사본을 추가하는 방식을 취하였으나 실험 과정을 통제하기 어려웠고 부작용도 심했다. 특정 유전자 부위를 표적 인식하고 전달하는 유전자 편집 도구, 특히 최근에 CRISPR-Cas9가 개발되면서 유전자치료의 전망이 밝아졌으며, 그만큼 윤리적 우려도 현실화되었다. 주로 유도만능줄기세포와 모델 동물을 수립하여 특정 유전자의 돌연변이를 유도하거나 돌연변이 유전자를 야생형으로 교정하는 연구가 행해졌고, 이 결과를 이용하여 유전자 편집 도구를 직접 전달하거나 교정된 세포를 이식하는 기초적인 임상 연구가 실시되고 있다. 그러나 인간의 생식세포에 유전자 편집을 적용하는 연구는 후속 세대에 영구적인 유전자 변화를 일으킬 수 있기 때문에 특별한 주의가 필요하다. 인간을 대상으로 유전자치료를 허용하려면 임상 이익을 강조하는 경향이 있기 때문에 발생하는 치료라는 오해를 어떻게 방지할 것인지, 유전자치료의 위험성/이익 평가에서 제외되기 쉬운 사회적 위험성/이익을 어떻게 고려할 것인지, 그리고 유전자치료의 오류율에 대한 합의를 어떻게 이룰 것인지를 논의하고, 결과론적인 논의에서 도외시되어 왔던 배아의 지위 문제에 대해 논의하였다. 기술의 발전에 따라서 관련 법규에서 규정하고 있는 유전자치료 대상 질병 및 임상 적용 여부의 재검토 등 환경의 변화가 불가피하다는 점도 언급하였다.

색인어

유전자치료, 유전자 편집, 전임상연구, 임상연구, 치료와의 혼동, 위험성/이익 평가

I. 서론

유전자 정보를 이용하여 인간의 질병을 치료해보겠다는 것은 인류의 오랜 숙원이었으며, 2000년 인간게놈프로젝트의 결과가 발표되면서 이런 기대는 최고조에 달했다[1]. 유전자치료는 원래 돌연변이하지 않은 형질변환유전자의 다수 복사본을 부가하는 방식보다는 소위 유전체편집 또는 유전자 수술이라고 하는, 잘못된 돌연변이 유전자를 수선하는 방식을 가정했다[2]. 그러나 이런 가정은 유전자를 적절하게 변형하는 도구가 개발되지 못하여 쉽게 현실화되지 못했다[3].

초기에는 역전사바이러스에 발현시키기 원하는 유전자를 통합시켜 원하는 세포나 조직에서 이 유전자가 임의적인 부위에서 발현되도록 기대하는 수준이었으나 실험 과정을 통제하기 어렵고 부작용이 심하다는 이유로 임상에서의 적용은 답보상태였다. 뒤이어 특정 유전자 부위를 표적 인식하고 절단하는 ZFNs (zinc-finger nucleases), TALENs (transcription activator-like effector nucleases), CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat-CRISPR associated 9) 등의 정밀 도구가 잇달아 개발되면서 유전자 편집¹⁾을 통한 유전자 치료의 전망이 밝아졌고, 그만큼 윤리적 우려도 현실화하였다[4].

우리나라에서도 이미 유전자 치료와 관련된 윤리적 법적 연구가 진행되어왔으나[5-9], 대부분 유전자 표적 편집이 등장하기 이전의 논의들로서 추가 검토가 새롭게 필요한 시점이다. 본 논문에서는 유전자 치료시 유전자 편집 도구를

사용하는 여러 가지 연구법과 관련된 윤리적 쟁점을 정리하고, 특히 전임상단계에서 임상단계로 이행하기 위해 검토해야 하는 윤리적 함의를 집중적으로 논의하고자 한다.

II. 유전자치료 연구의 발달

1. 역전사바이러스를 이용한 유전자 삽입

유전자치료법을 개발하는 초기 단계에서는, 표적을 향하는 유전자 변형 도구를 사용하는 대신, 유전자 서열을 직접 주입하거나, 또는 적절한 전달계(delivery system)를 사용하여 유전자가 원하는 세포나 조직에 임의적으로 삽입되어 발현되도록 하는 방법을 사용하였다. 이런 방식에 의하면 유전자는 원래의 대립유전자 좌위가 아닌 부위에서 작동할 수 밖에 없기 때문에, 독립적으로 유전자 발현이 가능한 뉴클레오티드 카세트를 제작한 다음 역전사바이러스에 적재시켜 세포나 조직 속으로 넣게 된다. 이와 같은 유전자 변형 전략은 바이러스 단백질의 면역활성, 합성 프로모터에 의한 유전자 발현, 프로모터 침묵 현상, 부적절한 유전자 활성화, 세포마다 복사본의 개수(따라서 세포마다 유전자 발현의 차이) 등과 같은 다양한 비효율성을 나타내었다[10]. 무엇보다도 바이러스 유전체는 임의적으로 삽입되어 돌연변이를 유발하였으며 그 중에서도 활발하게 전사가 일어나는 부위로 더욱 잘 삽입되어 암 발생의 위험성을 높이는 안전성의 문제도 안고 있었다.²⁾ 안전한 전달도구라고 여겨지던 아데노바이러스가 면역 독성을 나타내

1) 유전자 편집은 가공한 핵산분해효소를 사용하여 생물의 유전체에 DNA를 삽입, 결실, 대체하는 유전공학의 한 가지 방법.
2) 예를 들어 X-연관 severe combined immune deficiency (SCID)의 치료를 위한 인터루킨 2 수용체 (IL2R) γ 유전자 이식 시험 후 혈우병이 발생했고 만성 육아종 임상 시험 후 골수형성이상증후군이 발생한 사례는 역전사 바이러스에 의해 일어난 발암 유전자 변형에 의한 발암 사례 중에서 가장 유명하다. [2,10] 참조.

고, 제1상 임상시험에서 환자가 잇달아 사망하는 등³⁾ 부정적인 결과가 속출하여 기술의 개선이 따르지 않으면 사람에게 적용이 불가능한 것으로 인정되었다. 기본적으로 바이러스 접근법의 주요한 문제는 질병을 유발하는 유전적 돌연변이가 일어난 내부 좌위를 특이적으로 표적하지 못한다는 점이다. 이처럼 이 방법의 부정확성 때문에 인간의 질병을 치료하기 위해 이 방법을 사용하는 것은 위험을 감수해야 하는 일이었다 [11]. 이에 따른 윤리적 논의도 사변적인 수준에 머무를 수 밖에 없었다[12].

2. 부위 특이적인 핵산분해효소의 등장

부위 특이적인 핵산분해효소가 유전자 편집에 사용되면서 유전자치료에 패러다임의 전환이 일어났다. 일시적으로 질병의 증상을 완화시키거나 유전체에 형질변환유전자를 임의적으로 통합하는 전통적인 방법과는 달리, 부위특이적인 핵산분해효소는 이론적으로 질병의 근본적인 원인이 되는 유전자를 표적 교정할 수 있고 따라서 증상을 영구적으로 제거할 수 있기 때문이다 [12].

1990년대 말, 특정 뉴클레오티드 부위를 표적 인식하여 유전체를 변형하는 방법이 최초로 개발되었다. 원리상으로는 DNA-인식 영역과 절단 영역을 가진 효소를 사용하여 인식부위를 잘라낸 후 절단 부위를 비상동말단접합 또는 상동지시성회복 방식으로 접합한다[13].⁴⁾ 특정

한 3염기쌍을 인식하는 zinc-finger 단백질에 *Flavobacterium okeanoikoites*의 FokI라는 제한효소를 결합하여 특정부위의 DNA를 절단할 수 있는 박테리아 효소를 최초로 만들었다. Zinc finger를 서로 연결하면 길다란 DNA 서열을 표적할 수 있어 정확성을 높일 수 있다. 다양한 생물체가 ZFN을 사용하여 편집되었고, 2005년에는 인간 세포에서 최초로 DNA가 편집된 이래, 일차 체세포, 배아줄기세포, 그리고 유도만능줄기세포를 포함하는 다양한 인간 세포에서 성공적으로 편집이 이루어졌다[14].

ZFN은 최초의 부위특이적인 절단효소로 각광을 받았지만, 새로운 표적에 맞도록 안정적인 방법으로 zinc finger를 제작하는 것은 어렵다. FokI이 DNA 이중나선의 두 가닥 중 하나 밖에 절단하지 못한다는 점은 또 다른 단점 중의 하나이다. 두 가닥을 동시에 절단하기 위해서는 뉴클레오티드 표적 서열과 마찬가지로 상보적인 서열에도 특이적인 zinc finger를 제작해야 한다 [15].

TALENs의 기본 구성 원리는 DNA서열을 인식하는 단백질과 절단효소로 이루어진다는 점에서 ZFNs와 같다. TALENs는 *Xanthomonas* 속의 병원성 식물 박테리아에 의해 분비되는, DNA를 인식하는 TAL효과기라고 부르는 단백질과 FokI 절단효소를 융합하여 만든다. TALENs는 표적-결합에 있는 개별 염기에 대응하도록 DNA-결합 TALE를 zinc-finger보다 쉽고 빨리 디자인할 수 있기 때문에 곧 ZFNs를 대

3) Jesse Gelsinger는 ornithine transcarbamoylase 결핍의 유전자이식 임상시험 중 아데노바이러스 면역반응으로, Jolee Mohr는 GT rheumatoid arthritis 제1상 임상시험 중 세균감염과 내출혈로 사망하였다. [10] 참조.

4) '유전체 편집 핵산분해효소를 세포 내로 효율적으로 주입하면 유전체의 특정부위에서 이중가닥파손이 일어나는데 이는 디자인한 표적 영역(ZFN이나 TALEN의 경우)이나 안내 RNA (gRNA, CRISPR/Cas9의 경우)에 의존적이다. 이어 DSBs는 수선 주형이 부재한 상태에서 비상동적 말단결합(nonhomologous end joining, NHEJ)이나, 주형이 존재하는 상태에서 상동의존적회복(homology-directed repair, HDR)을 통해 수리된다. 비상동적 말단결합 경로는 표적 부위에서 작은 삽입이나 결실을 효과적으로 일으키는 반면에 상동의존적회복은 돌연변이를 수선하거나, 특정 부위에 원하는 DNA 서열을 부가할 수 있다.' [4] 참조.

체하여 시궁쥐, 돼지, 소 등을 비롯하여 인간의 체세포, 그리고 유도만능줄기세포를 편집하는데 사용되었다[16]. 최근에는 면역반응을 일으키는 수용체와 약물 치료제의 마커를 TALENs으로 제거한 T 세포를 백혈병에 걸린 11개월의 소녀에 투여하여 병세를 호전시켜 실험적 유전자 치료의 가능성이 주목받고 있다[17].

ZFN과 TALEN과는 달리 CRISPR-Cas9은 FokI와 상관없이 없다. CRISPR-Cas9 시스템은 특정한 염기쌍을 인식하는 인도RNA와 DNA 이중나선의 두 가닥을 동시에 자를 수 있는 Cas9효소로 구성된다. CRISPR-Cas9 시스템은 박테리아에서 널리 발견되는 적응적 면역시스템이다. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)은 박테리아가 침입하는 바이러스로부터 취해 나중에 기억하기 위해 자신의 유전체 내에 저장해놓은 작은 유전자 암호의 절편이다. 위협적인 바이러스를 만나면 Cas9은 CRISPR 서열을 조사하여 두 가지 RNA 분자를 유도해낸다. 이들 중 하나인 transactivating CRISPR RNA (tracrRNA)는 DNA를 절단할 수 있는 형태로 Cas9을 변화시키고 다른 CRISPR RNA (crRNA)는 절단 부위를 결정한다. Cas9을 바이러스 유전체의 특정 절단 부위로 인도하는데 두 RNA 분자가 모두 필요하다. 후에 두 RNA를 인도RNA라는 단일 RNA로 융합해도 시스템이 여전히 작동하고 이 단일 인도RNA의 뉴클레오티드 암호를 변경시키면 Cas9이 원하는 부위를 절단하게 된다[18].

이 세가지 주요 유전자 편집도구는 서로 다른 장점을 가지고 있다. CRISPR-Cas9은 다른 인도 RNA 서열을 사용할 경우 동일한 Cas9로 많

은 DNA 부위를 동시에 편집할 수 있는 유일한 도구이다. TALEN은 DNA 인식부위가 가장 넓으며 따라서 표적 이탈 효과⁵⁾가 가장 적다. 그리고 ZFNs은 TALENs와 Cas9에 비해 크기가 작아 유전자 편집 도구 전달 벡터인 adeno-associated virus 내로 손쉽게 들어갈 수 있다. 하지만 CRISPR-Cas9가 다른 유전체 편집 도구에 비해 디자인이 덜 복잡하고, 저렴하기 때문에 유전자 편집의 가능성이 제기된 이듬해인 2013년도부터 CRISPR 기술은 ZFNs나 다른 편집 도구를 빨리 대체했다. 그 결과 2014년 한 해에만도 20,000 키트가 보급되는 등 세계 전역의 실험실이 이 방법을 사용하고 있다[14].

CRISPR를 사용하기 위해서는 장비도 거의 필요 없고 몇 년 동안 기술을 숙달할 필요도 없다. 기본적인 분자생물학적 지식만 있으면 사용할 수 있으며, 연구자들은 30달러 정도의 비용으로 RNA 절편만을 택배로 주문하면 된다. 가히 혁명적인 유전자 편집 도구라고 하지 않을 수 없다[19].⁶⁾

역전사 바이러스를 이용한 유전자 임의 삽입 방식에 비해 특정한 부위를 선택적으로 표적 절단할 수 있으므로 유전자 교정 방법이 획기적으로 개선되면서 종래에는 이론적으로만 제시되던 윤리적 우려가 현실화되었다. 유전자를 표적하는 CRISPR/Cas9를 편집 도구로 사용하면 유도만능줄기세포(iPSCs)를 포함하는 거의 모든 배양세포를 변형시킬 수 있으며, 이 방법은 야생형의 iPSCs에서 질병모델을 만들거나 환자로부터 유래한 만능줄기세포로부터 질병유전자를 교정하는데 효율적으로 사용할 수 있다[20]. CRISPR 시스템은 생체 내에서도 사용할

5) 표적이탈효과는 표적 부위와 동일한 또는 거의 비슷한 뉴클레오티드 서열을 갖는 유전체의 부분이 비의도적으로 절단되는 것을 말한다.

6) 이에 비해 ZFNs을 디자인하는 데에는 6개월 이상의 기간과 5,000불 이상의 비용이 필요하다.

수 있다. 마우스에서 CRISPR 기술은 동시에 여러 개의 유전자를 효과적으로 표적할 수 있으며 (multiplex targeting) 비상동말단접합이나 상동시성회복을 통하여 각 유전자를 녀아웃시킬 수 있었고, 그 이후 CRISPR는 모든 종류의 유전자 조작에 사용되었다. 유전체 편집은 시궁쥐, 토끼, 돼지, 그리고 rhesus monkey를 포함하는 유인원에서도 수행되었다. 궁극적으로는 인간 세포주, 인간줄기세포, 그리고 인간유도만능줄기세포에 관한 연구를 통하여 재생의학의 실현을 상당히 앞당길 것이다. 그럼에도 불구하고 이 같은 보편성 때문에 인간 자체를 변형시키는 유전공학에도 적용될 수 있지 않을까 하는 우려를 낳고 있다[21].

일부 과학자들은 무서운 발전속도 때문에 이런 연구가 제기할 수 있는 윤리적 문제점을 논의할만한 시간이 거의 없다는 점을 지적한다[22]. 최근 CRISPR-Cas9을 사용한 인간생식세포변형 실험이 단적인 예이다. 과학계가 생식세포 유전자 편집의 임상적용에 대한 모라토리엄을 요구[23,24]한 직후에, 중국의 한 연구진은 인간 배아의 유전적 변형에 관한 논문을 출판하였다[25]. 이 실험은 더 이상 발생이 불가능한 배아에서 수행되었으나, 그럼에도 불구하고 유전자 편집도구를 사용하여 인간 생식세포의 유전체를 바꿀 수 있다는 가능성을 처음으로 제시한 것이어서 열띤 논쟁을 불러왔다[26]. 이러한 점 때문에 이 기술의 윤리적 평가는 심각하고 절박하다[10,27].

III. 연구와 관련한 윤리적 쟁점

1. 생체 외(ex vivo) 연구

2007년 인간유도만능줄기세포를 만들어내는 데 성공하면서, 인간줄기세포를 간접적으로 모델링하는 동물줄기세포 및 윤리적 논란이 많은 인간배아줄기세포 연구는 퇴조하게 되었다[28]. 정상인에서 유래하는 성체줄기세포를 유전자 편집하여 질병 돌연변이 성체줄기세포를 만들고 이를 배양하거나, 채취한 정상인의 섬유아세포를 리프로그래밍시켜 유도만능줄기세포를 만들고 유전자 편집을 거쳐 질병 돌연변이 유도만능줄기세포를 만들어 이를 배양하면 유전자 돌연변이에 의한 질병을 이해하는 ex vivo 세포모델을 만들 수 있다[29].

또한 환자에서 유래하는 돌연변이 성체줄기세포나 환자의 유도만능줄기세포를 유전자 편집도구로 교정하여 정상적인 세포로 분화가 가능한지 안전성과 효율성을 확인한 다음 이를 유전자 치료 연구에 이용할 수 있다[30].

전임상단계의 ex vivo 연구 자체에서는 윤리적 쟁점을 찾기 어려우나, 최종적으로 인간에서 임상적용 가능여부를 실험하여야 하므로 전임상 연구가 제1상 임상연구로 이행할 때는 위험성/이익 분석에 의한 윤리적 고려가 필요할 것이다.⁷⁾ ex vivo 유전자치료의 한가지 장점은 교정된 세포를 선별하고 분석할 수 있다는 점이다. 따라서, 해를 끼치는 표적이탈 돌연변이가 없는 교정 편집된 대립 유전자를 갖는 재조합 복제세포만을 환자에게 다시 이식시킬 수 있다. 이 선택 단계 때문에 in vivo에 비하여 ex vivo 유전

7) 이인영은 유전자치료를 실제로 시행하는 데 있어서 발생할 수 있는 여러 가지 물론 체세포 유전자치료를 문제를 들고 있지만 이것은 다른 임상시험에서도 충분히 발생할 수 있는 문제로서 체세포 유전자치료가 기존의 치료와 별반 다르지 않다는 입장이 지배적인 견해라는 사실을 알려준다. [7] 참조.

자 편집 방법이 더 효율적이고 정확하다. 하지만 단점은 *ex vivo* 편집을 하기 위해서는 세포 증식이 필요하며, 도중에 원하지 않는 유전체의 변화가 부가적으로 일어날 수 있다는 점이다. 환자의 유도만능줄기세포에서 발병 돌연변이의 표적 유전자 교정은 재생의학에서 유망하다[30]. 하지만, 유전자 교정 과정이 어떤 의도하지 않은 돌연변이를 도입하지 않도록 해야 한다. 특히 유도만능줄기세포는 리프로그래밍과 증식 도중에 돌연변이 및 복사본 수의 변이가 축적되기 쉽다. 치료법을 적용하기 전에 돌연변이가 없는 인간 유도만능줄기세포를 만들어내기 위해서는 더욱 확실한 유전체 서열화방법과 아울러, 더욱 효율적이고 안전한 유전자 교정 전략이 필요하다[31]. 최근의 연구에 따르면 성체 줄기세포를 3차원적인 소기관(organoid)으로 배양하면 유전적 안전성이 증가한다지만, *in vitro* 세포 증식의 안전성은 여전히 우려스러운 수준이다. *ex vivo* 유전자치료의 다른 단점은 교정된 세포를 효율적으로 직접 이식하기 어렵다는 것이다. 현재 조혈모세포의 경우 세포 이식이 잘 이루어지고 있으며, 간이나 근육과 같은 다른 조직에서는 세포 이식 방법이 개발중이다[29].

2. 모델 동물 수립

이전에는 유전적으로 조작이 어렵거나 불가능했던 다양한 생물체에서 편집 도구를 사용하

여 질병을 연구하는 모델 생물체를 만들 수 있다[16]. 야생형의 대립유전자를 갖는 생물체의 배아에 편집도구를 주입하여 특정 질병을 나타내는 돌연변이를 유발하거나, 또는 기존의 질병 돌연변이를 유전자 편집 도구로 교정하여 인간의 유전자치료를 연구하기 위한 모델 동물체를 만든다. 흔히 마우스를 사용하지만, 모델 동물마다 유전자 편집의 효율성과 백터에 대한 면역 반응이 매우 다를 수 있기 때문에[32], 대형 포유동물과 경우에 따라서는 인간을 제외한 유인원도 사용하는 경우가 있다.⁸⁾ 유전자치료 연구에서 특히 질병을 유발하는 실험의 경우 최소한의 동물을 사용하며, 가급적 마우스와 같은 소형동물을 우선적으로 사용하도록 노력해야 한다. 또한 유전자 편집도구의 발달로 한꺼번에 다중의 돌연변이가 가능해졌기 때문에[33] 임상적으로 중요성이 덜한 돌연변이를 유발하여 동물들에게 필요 이상의 고통을 주지 않도록 노력해야 한다. 또한 이미 확립된 모델 동물을 유전자 편집을 통하여 무차별적으로 만들려고 하는 시도도 자제되어야 한다.⁹⁾ 임상시험으로 이행하기 전에 전임상시험에서 장기적인 동물실험을 통해 충분한 과학적 의학적 증거를 확보하여 인간 대상의 임상시험 항목을 최소화해야 한다[2].

3. 생체 내(in vivo) 연구

생체 내 연구는 유전자 편집 도구가 적재된 백

8) 최경석 등도 ‘유전인자형과 표현형과의 인과관계 연구와 유전자 상호 간의 관계에 관한 총체적인 지식 축적이 치료법 개발의 관건이다. 물론 이상적으로는 광범위한 조사를 통한 유전인자형과 표현형 사이의 상관관계를 바탕으로 인과관계를 추정하고, 동물 실험의 단계를 거쳐, 임상시험으로 이행하는 것이다. 하지만 동물 실험에서 파악된 인과관계가 인간의 경우, 그대로 적용된다는 것을 보장하기 어렵기 때문에 위험은 완전히 배제될 수 없다. 이러한 위험성이 일반적인 의약품 시험에서의 위험성에 비추어 최소한 동등하거나 더 약하다고 판단할 수 없다는 유전자 치료법 개발을 위한 인간 피험자의 사용은 신중해질 수 밖에 없을 것이다’라고 한다. [9] 참조.

9) 동물보호법 제23조(동물실험의 원칙)에서는 “①동물실험은 인류의 복지의 증진과 동물 생명의 존엄성을 고려하여 실시하여야 한다. ②동물실험을 실시하고자 하는 때에는 이를 대체할 수 있는 방법을 우선 고려하여야 한다.”라고 규정하고 있으므로 유전자 편집 방법의 확인을 위한 무차별적인 실험동물의 수립은 자제되어야 한다.

터를 병소에서 발견되도록 주입하거나, 세포를 직접 이식하여 이루어진다. 특히 이제까지의 눈, 혈액, 간과 같이 비교적 손쉬운 표적기관을 대상으로 하여 행해졌는데, 일부 방법은 너무 침습적이어서 인간에게 적용하기는 무리가 있다. 임상으로 이행하기 위해서는 우선, 원하는 조직으로 편집 도구를 효율적으로 안전하게 전달하는 방법이 최적화되어야 한다. 유전자를 교정할 때 비상동말단접합에 비해 상동지시성회복이 비효율적이라는 단점과 표적이탈효과로 인한 안전성 문제를 해결해야 한다. 생체 내 연구는 특히 B형 간염바이러스와 같은 외부 바이러스의 제거에 효율적이다. 일부 연구에서는 수선 효율이 낮았으나, 교정된 세포들이 선택적으로 선호되면서 낮은 효율을 보충했다[29].

전임상연구에서 임상연구로 이행하기 전에 체세포 유전자치료의 효과가 생식세포로 전이되는지의 여부를 면밀하게 조사하여야 한다. ‘체세포 유전자치료의 효과가 피수술자 당사자에게만 국한하는지는 보다 면밀한 과학적-의학적 분석을 필요로 한다’는 견해[8]도 있는데 실제로 *in vivo* 시험에서 비의도적으로 생식선이 변형될 가능성이 존재한다[2].

비의도적인 생식세포 변형은 몸 전체에 걸쳐 벡터와 형질변환유전자를 전파하는 *in vivo* 방법의 부산물로 나타날 수 있다. 생식세포 변형의 가능성이 배제되지 않을 경우 실험적인 체세포 유전자치료는 엄격하게 규제되어야 한다. 생식세포 변형의 가능성은 특히 인간 발달의 초기 단계에서 가장 크며, 생명을 위협받는 아동이 유전자치료를 받을 경우 부주의한 생식세포에 노출될 가능성이 크다. 생식세포의 변형이 의심된다면 암 치료의 경우와 마찬가지로 유전자치료를

를 받기 이전에 배우자세포를 동결보존하여야 한다. 이처럼 위험성을 막을 수 있는 윤리적으로 수용가능한 방법이 있다면 우연한 생식세포 변형에 대한 우려로 유망한 체세포 연구의 진행을 막을 수는 없을 것이다. 이상과 같은 별도의 조치가 취해지지 않는 한, 생식세포를 변형시킬 가능성이 있는 유전자 치료 연구는 생식세포를 의도적으로 변형시키는 연구에 준하여 관리되어야 한다[2].

4. 생식세포 연구

유전자 편집도구를 접합자나 초기 배아에 주입하면 생식세포를 포함하는 모든 세포가 균일한 유전적 조성을 갖도록 유전체를 변화시킬 수 있다. 또한, 이 방법은 다음 세대로 전달될 수 있는 영구적인 변화를 일으킬 수 있기 때문에 후속 세대의 동물들은 모두 같은 유전적 특징을 나타낸다[29]. 의도적인 인간 생식세포의 유전적 변형은 유전질환 예방, 맞춤형 보조생식술, 유전적 증강, 배아의 사용, 대리동의, 기술의 안전성, 인간 유전자 풀의 변화와 관련된 여러 가지 우려를 낳고 있다.¹⁰⁾

IV. 임상 연구와 관련한 윤리

1. 치료라는 오해

전임상연구에서 임상연구로 이행할 경우의 심각한 한 가지 문제는 치료라는 오해(therapeutic misconception)이다. 인간을 대상으로 유전자치료를 허용하기 위해서는 상당한 이익이 존재해야 한다[34]. 전임상 연구나 제1상 연구조차

10) 일반적인 윤리적 쟁점은 [4] 참조.

치료와 직접적으로 관련있는 것으로 보도하는 언론의 태도에도 문제가 있지만 연구자도 생식선 연구와 관련된 윤리적 장벽을 돌파하기 위해서는 임상적 이익을 강조하는 경향이 있고 이것이 연구단계에서조차 치료라는 오해(therapeutic misconception)를 갖게 하는 한 가지 이유가 된다[35]. 연구가 일반화된 지식을 얻는데 목적이 있는데 비해 시술은 환자의 복지에 일차적으로 관심이 있다는 구분에도 불구하고 연구와 시술을 엄격하게 구분하기는 어렵다. 불치의 말기 암과 같은 비상상황에서는 임상연구가 시작되기 전에도 시험적인 치료가 행해지는 경우가 있기 때문이다.¹¹⁾ 임상시험에 참여하는 연구 대상자가 연구중인 개입이나 임상시험의 다른 측면으로부터 잠재적으로 이익을 얻느냐에 상관없이 임상연구의 목적이 일반적인 지식을 생성하는 것이라는 점을 이해하지 못할 때 임상 이익을 과도하게 기대하고 잠재적 해악의 위험성을 과소평가하는 윤리적 문제가 생길 수 있다. 이를 회피하기 위해서는 전임상연구에서 임상연구로 성급하게 이행하려는 태도를 버리고, 충분한 동물 실험을 통해서 위험성을 최대한 줄이고 이익을 극대화하며, 그럼에도 불구하고 불확실성이 남아 있다면 인간 대상자에게 충분히 알리고 연구에 참여할 것인지를 신중하게 문의해야 한다 [36].

2. 위험성/이익의 결과론적 논의

유전자치료의 위험성/이익 평가는 환자나 환자가족, 더 나아가 환자 집단을 위주로 논의되어

왔다. 이들에 미치는 이익이 위험성보다 클 경우 치료는 정당화된다고[2]. 유전자치료, 특히 생식세포 치료의 경우의 경우에는 문제가 더욱 복잡해진다. 직접적인 이익을 얻는 환자와 가족에 미치는 이익과 위험성과 아울러 사회 전반에 미치는 이익과 (주로) 위험성도 고려할 필요가 있으며, 그 이익이나 위험성이 당대뿐만 아니라 후속세대에서도 평가되어야 하기 때문이다. 복합적으로는 유전학적 증강, 우생학 등 생식세포 편집의 오남용을 방지하기 위한 법적 수단의 수립 및 유지. 미래세대에 발생할지도 모르는 부작용 등 위험성의 부담, 인간 유전자 풀을 변형시키는 문제 등[4]과 아울러 후속세대에서 계속적인 추적실험이 필요할 때 유전자치료를 받은 후손의 의사결정권 침해¹²⁾ [37] 등의 문제가 있을 수 있다. 완벽한 유전자치료가 이루어진다고 해도 예상치 못한 부작용의 발생 등 우리가 가지고 있는 유전학적 지식으로는 유전자치료의 영향을 완벽하게 이해할 수 없다.¹³⁾ 이런 점들이 위험성/이익의 결과론적 논의에서 간과되어서는 안된다.

또한 위험성/이익의 평가는 기술의 한계에 의해 결정될 수 있다. 유전자치료 자체의 위험성을 낮추기 위해서는 오류율(표적이탈효과)을 0으로 만드는 것이 중요하지만 표적이탈효과를 완전히 없애기란 원천적으로 불가능하다. 오류율을 얼마나 낮춰야 유전자치료를 허용할 수 있을 것인가는 결정하기 곤란한 문제이다. 여러 연구자들은 유전자 편집도구가 임상 적용되기 위해서는 오류율이 0이 될 필요가 없으며 임상 적용 허용여부와 관련된 되기 위해서는 오류율이 얼마에 도달해야 하는가는 사회적 합의에 따라야

11) 예를 들면 [17] 참조.

12) 생식세포 유전체 편집과 관련하여 잠재적 부모의 대리 동의에 대한 문제는 [37] 참조.

13) 유전자는 다른 유전자 및 환경과 다양한 상호작용을 하기 때문에 한 유전자를 변형시킨다고 해서 질환 문제가 다 해결되는 것은 아니다. HIV 감염에 저항력을 갖도록 CCR5를 파괴하면 생쥐에서는 포도당 과민증상이, 사람에서는 웨스트 나일 바이러스 취약 현상이 나타났다. 헤모글로빈의 낫세포빈혈증 돌연변이를 교정하면 말라리아 감염에 저항하는 능력이 저하된다. [4] 참조.

한다고 주장한다.¹⁴⁾ 최근에는 CRISPR가 주요 편집도구로 부상하면서 안전성과 효율성을 높이기 위한 연구가 진행되고 있다. 특히 CRISPR의 안전성을 높이기 위해서는 표적 이탈효과를 낮추는 연구가 진행 중이며, 인도RNA나 Cas9 절단효소를 개량하여 오류율을 낮추는데 주력하여 왔으나, 최근에는 *Streptococcus pyogenes*의 Cas9-HF1가 개발되어 특이성이 획기적으로 높아졌다고 발표된 바 있다[38]. 부위 특이적인 효소를 사용하면 위험성보다 이익 측면이 증가하면서 결과론적인 위험성/이익 평가에도 영향을 미칠 수 있다. 유전자치료와 관련된 과학 기술이 발달하여 안전성과 효율성이 충분히 높은 시점에 도달하면 생식세포에서의 유전자치료의 무조건적인 금지는 윤리적으로 타당하지 않을 것이라는 주장이 제기되어 왔다[34]. 2015년 12월 3일에 발표된 인간 유전자 편집에 관한 국제 정상회담의 인간 유전자 편집에 관한 성명에서도 ‘하지만 과학적 지식이 진보하고 사회관이 발전하면, 생식세포 편집을 주기적으로 재검토해야 한다’라고 주장하고 있다[39]. 그러나 자손에게 전달되는 생식세포 유전자치료의 위험성은 유전자치료 이외의 치료로 말미암은 위험성보다 그 영향이 작지 않으므로 미래에 나타날지도 모르는 위험성까지 고려하는 예방원칙을 적용하지 않으면 안된다[40].

유전자 편집의 효율성은 모자이크 현상 등에도 관련된다. 모자이크 현상은 임상적으로 사용하는 방법에 따라 허용의 정도가 다르다. In vivo 연구에서 간 세포에 주입한 유전자 편집도구는 1/250분의 1이라는 낮은 확률로 I유형 tyrosinemia 유전자를 교정했으나, 이후에 교정된 세포

가 그렇지 않은 세포에 비하여 활발하게 자라 상당부분 증상을 완화했다[41]. 그러나 외부에서 침투한 바이러스를 제거하는 실험의 경우에는 재발을 방지하기 위해서는 효율성이 더욱 높아야 한다[29].

잉여배아에서는 이미 분열이 진행되고 있으므로 모자이크 현상이 필연적으로 일어날 수 밖에 없다. 모자이크 현상을 없애기 위해서는 난자와 정자에서 유전자 편집을 한 후에 유전자 편집이 된 이 난자와 정자를 수정시켜 배아를 생성해야 한다[34]. 잉여배아를 위해서는 일부 실험이 가능한데, 실험을 위한 배아의 생성은 파괴할 배아를 인위적으로 생성한다는 측면에서 윤리적 논란이 있을 수 있으며, 이는 현행법에서 금지되어 있다.¹⁵⁾

3. 배아의 지위

기술이 발달하더라도 윤리적 쟁점으로 남는 문제가 있을 수 있다. 예를 들면 배아 유전자 편집을 논의하면서 어떤 아이를 어떤 방식으로 언제 출산할 것인가에 대한 여성의 권리가 충분히 논의되지 못했다는 지적이 있었다[42]. 또 하나 논의에서 제외된 문제는 배아(를 포함한 생식세포)에 대한 윤리적 지위에 관한 것이다. 생식세포 편집의 윤리성을 지적한 성명서 중 [43-45]에서도 배아에 대한 문제 제기는 실종되었다.

고도로 효율적인 유전체 편집 방법 때문에 주의를 끄는 가장 심각한 윤리적 문제는 배아세포의 유전체를 정확하게 표적하여 배아세포를 변화시키는 것이다. 배아와 관련된 실험은 근본적으로 배아의 지위에 관한 윤리적 논쟁으로 이어

14) 역전사바이러스를 이용한 유전자 삽입 연구에서 ‘임상을 막기 위해서는 삽입돌연변이의 위험성이 얼마나 커야 하는가’라는 문제가 역시 제기되었으나[2], 유전자 표적 편집에서는 이보다 위험성이 훨씬 작아져 이 문제가 더욱 현실적이 되었다고 할 수 있다.

15) 생명윤리 및 안전에 관한 법률 제23조(배아의 생성에 관한 준수사항) ① 누구든지 임신 외의 목적으로 배아를 생성하여서는 아니 된다.

질 수 밖에 없다[4]. 잉여 배아에 대한 유전자 편집 연구는 기존의 배아에 관한 연구가 제기하는 윤리적 물음에 유전자 편집 연구에 관한 윤리적 물음을 덧붙인다. 이는 인간 배아 유전체 편집에서 사용되는, 또는 앞으로 사용될 배아의 생산과 폐기, 변형 배아의 착상 등과 관련하여 인간 배아 복제, 배아줄기세포 연구, 배아의 착상 전 진단 그리고 산전 진단과 같은 윤리적인 문제를 갖는다[4]. 배아를 인간 생명의 시작으로 보아 실험의 대상이 불가능한 존재로 볼 것인가, 인류의 난치병 치료를 위한다는 대의 하에서 원시선 생성 이전의 배아를 실험의 대상으로 삼을 수 있을 것인가는 이미 치료용 배아줄기세포의 수립을 위한 실험에서 윤리적 논란이 되어왔다[46]. 유전자치료를 옹호하는 학자들은 체외수정이나 산전진단과 마찬가지로 배아의 이익을 위해 잠정적인 부모가 수정란 대신 유전자 치료의 대리 동의를 받을 수 있다고 주장하고 있다[47]. 이럴 경우에는 배아가 얻을 수 있는 유전자치료의 이익이 유전자치료의 위험성보다 크기 때문에 결과론적 입장으로 연구는 정당화될 수 있다. 그러나 부모의 동의 하에 실험에 사용되는 배아의 경우를 생각해보면 배아가 얻을 잠재적인 이익은 없는 대신에 위험성은 최대치에 도달하기 때문에 같은 논리로 배아의 파괴는 정당화될 수 없다. 이때 배아라는 동일한 대상이 유전자치료의 도구가 되느냐, 또는 대상이 되느냐에 따라 달리 대우받는다라는 모순이 발생한다. 그러므로 배아의 파괴를 통하여 치료법을 개발하여 사회가 얻을 이익이라는 측면에서 생각해본다고 하더라도 약자에 대한 악행으로부터 이익을 거둔다는 비난을 피하기 어려울 것이다[48].

V. 결론

ZFNs, TALENs, 그리고 CRISPR-Cas9이라는 부위 특이적인 유전자 편집 도구가 등장하면서 그 이전까지 부정확했거나 불가능했던 전임상연구가 활발하게 진행되고 있으며, 일부 유전자치료의 경우에는 상용화 단계까지 진입하였다. 유전자 편집 도구 개발 이전에 여러 연구자들에 의해 이미 논의된 바 있는 유전자치료의 윤리적, 법적, 사회적 영향들은 여전히 유효하지만, 그런 영향들이 좀 더 직접적으로 현실화되었다는 점을 중요하게 꼽을 수 있다. 편집도구가 개선되면서 안전성과 효율성은 높아지고 있으며, 위험성/이익 분석에 기반하여 유전자치료의 임상 실현 시기가 가까워지고 있는 반면에 기술의 발전이 효율적으로 통제되지 않는다면 오남용될 가능성에 대한 우려도 더욱 커져가고 있다. 그렇다고 하더라도 전임상 연구와 초기 임상연구에서 성공을 거둔다면 위험성/이익 분석에 기반하여 유전자치료를 하지 못하도록 강제할 수는 없다. 이에 따라, 결국 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 생물학적 제제 등 허가에 관한 규정 등 관련 법규에서 규정하고 있는 유전자 치료 대상 질병, 임상 적용 여부를 전면 재검토하는 등 유전자치료를 둘러싼 환경의 변화가 불가피할 것으로 예측된다. 우리나라에서는 이미 2015년말 유전자 편집 기술의 발전이 사회 전반에 미치는 영향을 사전에 평가하고 그 결과를 정책에 반영하기 위한 기술영향평가를 실시한 바 있다. 임상의 위험성/이익 분석에만 윤리적 논의가 국한될 수는 없으므로 의료윤리학회에서는 전임상연구에서 본격적으로 임상연구로 이행하는 유전자 편집에 대한 이해에 기반한 이론 개발과 대응책 모색이 필요한 시점이라고 생각한다. ㉞

REFERENCES

- 1) Hellstein I, Nerlich B. Genetics and Genomics : The Politics and Ethics of Metaphorical Framing. ed by Bucchi M, Trench B. Handbook of Public Communication of Science and Technology. New York : Routledge, 2008 : 93-109.
- 2) King NM, Cohen-Haguenaer O. En route to ethical recommendations for gene transfer clinical trials. *Mol Ther* 2007 ; 16(3) : 432-438.
- 3) Anna P. Editorial. *Nature Outlook*. Genome Editing. *Nature* 2015; 528 : S1
- 4) 전방욱. 인간 배아 유전체 편집에 관한 윤리적 쟁점. *생명윤리* 2015; 16(2): 17-29.
- 5) 구영모. 유전자치료: 기술적 난점, 규제 현황, 윤리적 쟁점. *의료·윤리·교육* 2002 ; 5(1) :
- 6) 김현철, 김희원. 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 유전자치료 조항에 대한 개선방안. *생명윤리정책연구* 2009 ; 3(1) : 53-68.
- 7) 이인영. 유전자검사와 유전자치료를 관한 쟁점 사항과 사회적 수용도. *한림법학* 2005 ; 16 : 23-56.
- 8) 정규원. 유전자치료를의 규율-유전체연구의 활용과 리스크. *ELSI연구* 2008 ; 5(2) : 17-32.
- 9) 최경석, 김종호, 이경상 등. 유전자 검사 및 연구의 윤리적 문제와 유전치료의 문제: 유전자 결정론을 중심으로. *한국의료윤리교육학회지* 2006 ; 9(2) : 223-233.
- 10) Palpant NJ, Dudzinski D. Zinc finger nucleases: looking toward translation. *Gene ther* 2013 ; 20(2) : 121-127.
- 11) Deakin, CT, Alexander IE, Kerridge I. Accepting risk in clinical research: Is the gene therapy field becoming too risk-averse? *Mol Ther* 2009 ; 17(11) : 1842-1848.
- 12) Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotech* 2013 ; 31(7) : 397-405.
- 13) 성상현. ZFN, TALEN, 그리고 CRISPR/Cas 기반의 유전체 편집 방법들. *Bric View* 2014 ; R13, 1-7.
- 14) Corbyn Z. Biology's big hit. *Nature Outlook*. Genome Editing. *Nature* 2015 ; 528 : S4-5.
- 15) Harrison MM, Jenkins BV, O'Connor-Giles KM, et al. A CRISPR view of development. *Genes Dev* 2014 ; 28 : 1859-1872.
- 16) Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nature Rev, Mol Biol* 2013 ; 14 : 49-55.
- 17) Couzin-Frankel J. Baby's leukemia recedes after novel cell therapy. *Science* 2015 ; 350(6262) : 731.
- 18) Doudna JA, Carpentier E. The new frontier of genome editing with CRISPR-Cas9. *Science* 2014 ; 346(6213) : DOI: 10.1126/science.1258096.
- 19) Ledford H. CRISPR, the disruptor. *Nature* 2015 ; 522(7554) : 20-24.
- 20) Hatada I, Horii T. Genome editing: A breakthrough in life science and medicine. *Endocrine J* 2015 ; EJ15-0716. doi: 10.1507/endocrjEJ15-0716
- 21) Delerue F, Ittner LM. Genome Editing in Mice Using CRISPR/Cas9: Achievements and Prospects. *Clon Transgen* 2015 ; 4(135) : 2. <http://de.doi.org/10.4172/2168-9849,1000135>
- 22) Doudna JA. Embryo editing needs scrutiny. *Nature* 2015 ; 528 : S6.
- 23) Lanpier E, Urnov F, Haecker SE, et al. Don't edit the human germline. *Nature* 2015 ; 519(7544) : 410.
- 24) Baltimore BD, Berg P, Botchan M, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015 ; 348(6230) : 36-38.
- 25) Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015 ; 1-10. Doi: 10.1007/s13238-015-0153-5.
- 26) Sugarman J. Ethics and germline gene editing. *EMBO Reports* 2015 ; 16(8) : 879-880.
- 27) Kuruvilla, HG. A Call to Forward-Thinking Bioethics. *Bioethics Faith Practice* 2015 ; 1(1) : 2. http://digitalcommons.cedarville.edu/bioethics_in_faith_and_practice/vol1/iss1/2.
- 28) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 ; 131 : 861-872.
- 29) Savić N, Schwank G. Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing. *Translational Res* 2015 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2015.09.008>

- 30) Orqueda AJ, Giménez CA, Pereyra-Bonnet F. iPSCs: A minireview from bench to bed, including organoids and CRISPR system, *Stem Cells International* 2015 ; Article ID 5934782.
- 31) Xu XL, Pan YF, Duan HZ, et al. Progress and prospects in stem cell therapy, *Acta Pharmacol Sin* 2013 ; 34(6) : 741-746.
- 32) Balboa D, Otonkoski T. Human pluripotent stem cell based islet models for diabetes research, *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabol* 2015 ; 29(6) : 899-909.
- 33) Cong L, RAN FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems, *Science* 2013 ; 339(6121) : 819-23.
- 34) Smith KR. Gene therapy: theoretical and bioethical concepts, *Arch Med Res* 2003 ; 34(4) : 247-268.
- 35) Henderson GE, Davis AM, King NMP, et al. Uncertain benefit: Investigators' view and communications in early phase gene transfer trials, *Mol Ther* 2004 ; 10(2) : 225-231.
- 36) King NMP. RAC oversight of gene transfer research: a model worth extending? *J Law Med Ethics* 2002 ; 30 : 381-389.
- 37) Smolenski J. CRISPR/Cas9 and germline modification: New difficulties in obtaining informed consent, *Am J Bioethics* 2015 ; 15(12) : 35-37.
- 38) Servick, K. Researchers rein in slice-happy gene editor, CRISPR, *Science* 2016 ; DOI: 10.1126/science.aae0182.
- 39) <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>, Accessed 4 Dec 2015.
- 40) Carroll D, Charo RA. The societal opportunities and challenges of genome editing, *Genome Biol* 2015 ; 16(1) : 1-9.
- 41) Xue W, Chen S, Yin H, et al. CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver, *Nature* 2014 ; DOI:10.1038/nature13589.
- 42) Allyse M, Michie M, Mozersky J, et al. Cherchez la femme: Reproductive CRISPR and women's choices, *Am J Bioethics* 2015 ; 15(12) : 47-49.
- 43) Chan S, Donovan PJ, Douglas T, et al. Genome editing technologies and human germline genetic modification: The Hinxton group consensus statement, *Am J Bioethics* 2015 ; 15(12) : 42-47.
- 44) The ISSCR statement on human genome modification (<http://www.isscr.org/home/about-us/news-press-releases/2015/2015/03/19/>)
- 45) Friedmann T, Jonlin EC, King NM, et al. ASGCT and JSGT joint position statement on human genomic editing, *Mol Ther* 2015 ; 23(8) : 1282.
- 46) Juengst E, Fossel M. The ethics of embryonic stem cells—now and forever, cells without end, *JAMA*, 2000 ; 284(24) : 3180-3184.
- 47) Ishii T. Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society, *Brief Func Genomics* 2015 ; elv053.
- 48) Green RM. Benefiting from 'evil': an incipient moral problem in human stem cell research, *Bioethics* 2002 ; 16 : 544-556.

The Ethics of Therapeutic Gene Editing Research

JUN Bang-Ook*

Abstract

The method of adding multiple copies of transgenes, which was adopted in early gene therapy, has had a variety of adverse effects as well as a problem of controlling experimental outcomes. The development of site-specific nucleases, specifically CRISPR-Cas9, has brought new promise to the field but has also given rise to ethical dilemmas. Pre-clinical research has been conducted to correct mutated genes by establishing induced pluripotent stem cells, and primary clinical research has been carried out on delivering gene editing tools and transplanting corrected cells to patients. Germline editing requires strict guidelines because it leads to permanent genetic change that will affect future generations. This article discusses how to avoid therapeutic misconceptions during translation from pre-clinical to primary clinical research, how to estimate the social risks and benefits often neglected in the risk/benefit analysis, and how to decide the specificity of gene targeting effects. In addition, this article addresses the status of embryos, a topic that is largely ignored in germline editing research. As gene editing technology advances, the legislation and regulations governing clinical practice based on conventional gene therapeutic research should be reconsidered.

Keywords

gene therapy, gene editing, pre-clinical research, clinical research, therapeutic misconception, risk/benefit analysis

* Department of Biology, Gangneung-Wonju National University: Corresponding Author