

# Gene Editing Research: Halachic Parameters

Prof. M.D. Tendler  
Yeshiva University  
December 2015



# Biotechnological revolution in:

1. Cloning
2. Stem cells
3. Gene editing
4. **Synthetic Biology**

Application time- 15-25 years- look at IVF

# Poskim need to understand science

- Halakhic scholars who devoted time to understanding Science such as Mar Shemuel who were experts in science or medicine.
- Relying on scientific experts
- Tractate Hullin 63b states, that hunters and trappers were consulted by rabbis as reliable experts in identifying kosher birds.
- Sanhedrin (5b) states that Rav studied with a shepherd [for 18 months to learn] which blemishes were permanent and which were temporary in order to establish the halachic laws of bekhor (firstborn).
- Niddah 20b quotes Rav Zera, who remarked: Babylonian natural laws is the cause of my refusing to rule on the halakhic status of a menstrual- blood specimen; for I thought: If I do not understand the natural laws (טבעא science), can I understand the nature of blood?"

כל מה שנדרשו רשמי תולדותיו מבית מדרשו, לתיאור בקיאותו בחכמות הללו, היה אך לשם ציון פן נוסף להיקף ידיעותיו בתורה, וכל הנדרש להבנת התורה. חוליה נוספת בשלמות הנדירה של האיש השלם, אשר כל רז לא אניס ליה, ואין כמעט דבר נסתר מבינתו, אם בחלקי התורה גופא, ואם באלו החכמות, אשר בלעדיהן נעדרת ההבנה בסוגיות רבות שבתורה.

הוא אומר, ידיעתו הגדולה בשבע חכמות מלמדתנו, עד כמה השגתו בתורה היתה מקפת ומושלמת. כי אכן רק היא המגמה והיא בלבד תכלית הכל.

זו הסיבה שיעץ רבנו לתרגם לשון הקודש, ספרי חכמה שנכתבו בלשונות העמים, אם רק יש בהם כדי לתרום להבנת ענינים שבתורה ובדברי חז"ל. משום כך עודד את הרב ברוך שיק, יליד שקלוב ודיין במיינסק, במלאכתו כמתרגם ספרי חכמות לשון הקודש. לדברי רבי ברוך, היה זה בחודש טבת תקל"ח עת שביקר אצל רבנו, ושמע ממנו דברים בשבח העתקת ספרי חכמה נחוצים לשון הקודש. מכאן פנה ר' ברוך לתרגום הספר "אוקלידוס", באשר היה החיבור הטוב ביותר בחכמת המדידה וההנדסה, ובשנת תק"ס הדפיסו בעיר האג שבהולנד.<sup>5</sup>

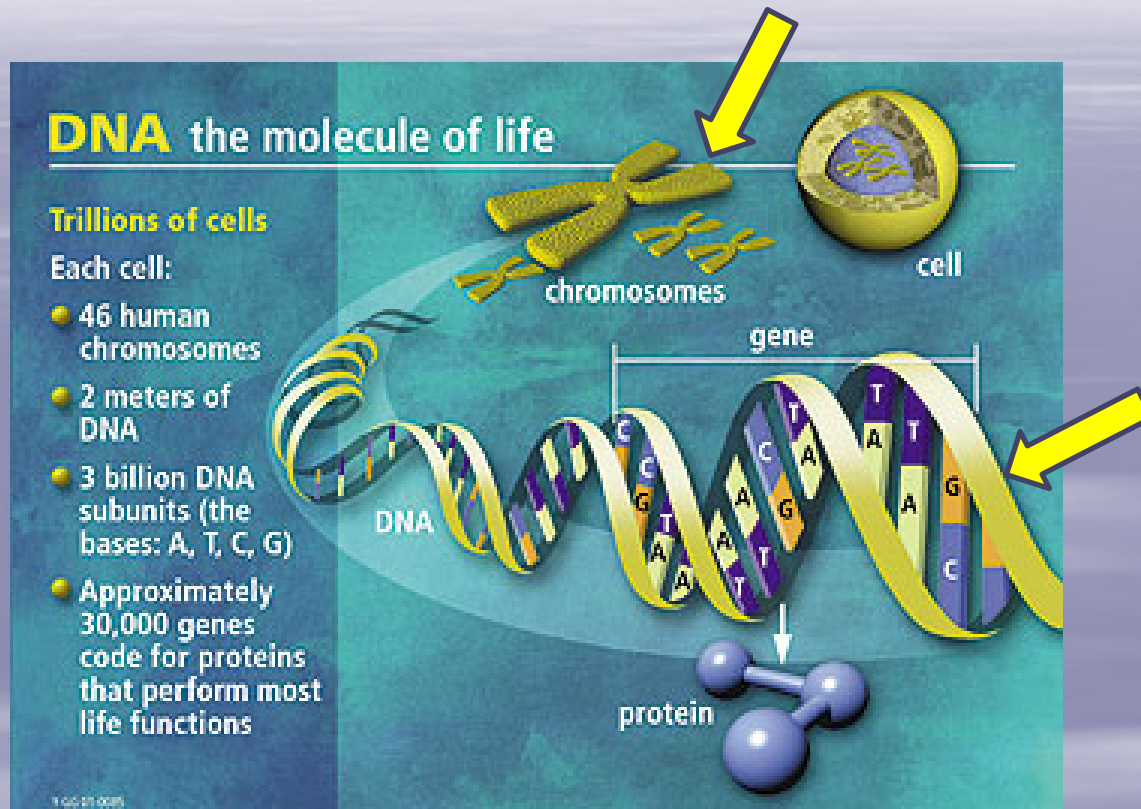
ספר אוקלידוס, הוא חיבור מאת החכם הנכרי אוקלידוס, הנקרא "אבי ההנדסה", נולד בשנת ג'



5. זה לשונו בהקדמה: "והנה בהיותי בק"ק ווילנא המעטירה, אצל הרב המאור הגאון הגדול מ"ו, מאור עיני הגולה, החסיד המפורסם כמוה"ר אלי נר"ו, בחודש טבת תקל"ח, שמעתי מפי קדוש, כי כפי מה שיחסר לאדם ידיעות משארי החכמות, לעומת זה יחסר לו מאה ידות בחכמת התורה, כי התורה והחכמה נצמדים יחד. ואמר משל לאדם הנעצר, יתבלבל שכלו עד כל אוכל תתאב. ועיין ספר חובות הלבבות שער חשבון הנפש דף צג, והמשכיל יבין. וציוה לי



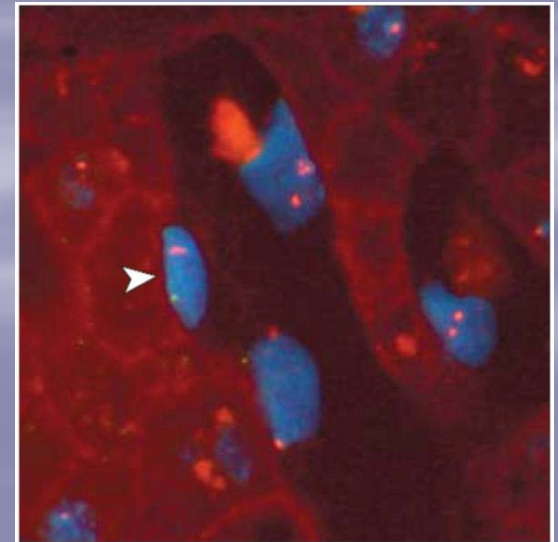
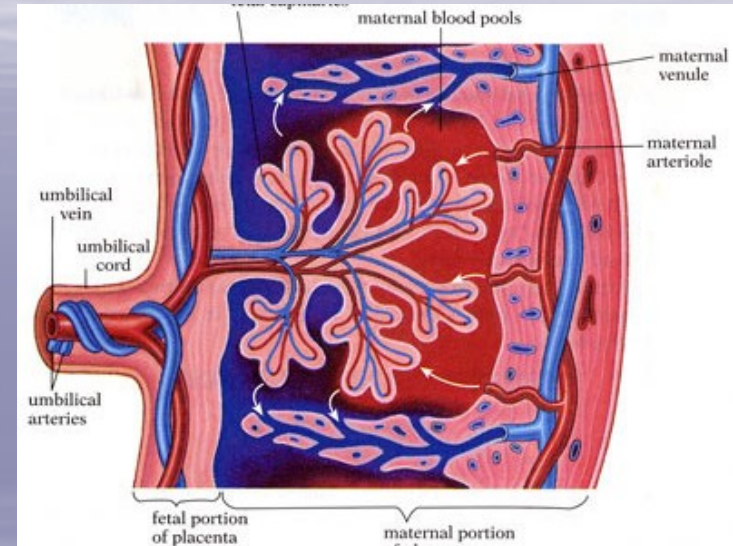
# Gene Editing - Structure of DNA



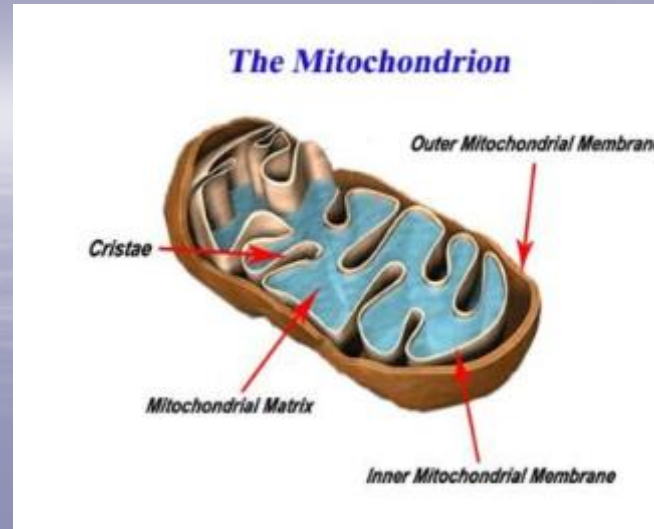
# Biological Precedents of Stem Cell Technologies

## Maternal-fetal bi-Directional Cell Exchange

- Every woman harbors cells from her mother
- In normal pregnancy, fetal stem cells cross the placental barrier and implant into maternal tissues
- Maternal stem cells cross the placental barrier and implant into the fetus



# Mitochondrial diseases



- One in 6,500 children in the UK are born with "mitochondrial disorder" which causes muscle weakness, blindness and heart failure.
- With SCNT-like technology children can be generated using the mitochondrial of one woman, the egg of a second woman and sperm from of a man.
- The aim is to replace faulty mitochondrial DNA.



# Three Parents, One Baby? Not at All

WSJ  
Feb 10, 2015

By Robert Klitzman

Last week the British House of Commons voted to allow research on a scientific technique that, if successful, could lead to babies born with DNA from three adults. The decision has to be approved by the House of Lords. It should be, and the United States should follow suit. Here's why.

Every year hundreds of people in the U.S., including children, suffer horrific disease and death due to inherited mutations in tiny entities in our cells called mitochondria. These tiny bodies break down nutrients we eat to make energy for our cells.

Mitochondria contain a tiny fraction of our DNA—but like the rest of our DNA, mitochondrial DNA is subject to mutations. The mutations may not affect the mother who passed them on, but for reasons we don't yet entirely understand, they can affect and kill her children.

Mitochondrial mutations can cause or contribute to a wide number of problems—including blindness, deafness, diabetes and neurological diseases. Many women give birth to a child who is sick with severe problems that turn out to be due to mitochondrial mutations. The parents then face a quandary: whether to

risk having another child, knowing that the same disease can reoccur.

Scientists have been working to develop a way to replace a mother's mutated mitochondria with healthy mitochondria, allowing the parents to have children who are healthy and survive. The children would have more than 99.99% of their DNA

---

**Replacing mitochondria in an unfertilized egg will save many infants' lives, not rewrite biology.**

---

from their two parents and an infinitesimal fraction—less than 0.01%—from the woman who provided the healthy mitochondria. The procedure, called mitochondrial replacement therapy (MRT), could help hundreds of parents in the U.S., and thousands around the world.

But research on this potential lifesaving procedure has been blocked in this country, as in Britain. Last February the Food and Drug Administration held hearings and decided to delay trials of this therapy in humans until more research is done. Many physicians, scientists and

patients unsuccessfully fought the FDA's decision. They were right to do so. The decision should be revisited and overturned.

MRT opponents, which include some religious and feminist groups, argue that the procedure constitutes genetic engineering, and that having "three parents" may upset the children who are born healthy as a result.

These arguments are flawed. While news media portray MRT as producing children with three parents, the analogy and the way the controversy is framed are misleading. A more accurate analogy would be to organ transplantation.

If I receive a kidney from a donor, no one says that I then consist of two people. One kidney, weighing perhaps 1 pound, now rests in my 185-pound body and allows me to live. Similarly, to replace less than one out of every 100,000 bits of DNA in an individual with DNA from someone else makes no major difference to the recipient's identity other than to allow him or her to survive.

Many of MRT's strongest critics have been antiabortion activists who oppose stem-cell research and see the alteration of human eggs as altering humans. I appreciate their concern, but an

unfertilized human egg is by no means a full human being. It is not even an embryo. And thousands of lives can be saved if this therapy is successful.

MRT would not push us over a slippery slope: Altering the 99.99% of our genes that exist in the nucleus of our cells—as would be done to create so-called designer babies—is an entirely different matter. A clear and hard distinction exists. I can describe taking a trip to the grocery store around the corner from my home, or a trip to another galaxy. Both are trips, but the ability to do one by no means allows or suggests I can or will ever do the other.

As biotechnology continues to advance and improve human health, we need to beware of applying frightening metaphors when they do not fit, and only distort and mislead. Countless scientists, physicians and patients across the globe applaud the British decision. The U.S. should have the wisdom to do the same.

*Dr. Klitzman is a professor of psychiatry at Columbia University and the director of its Masters of Bioethics Program. His latest book is "The Ethics Police?: The Struggle to Make Human Research Safe," forthcoming from Oxford University Press.*



Currently, there are over 6000 single gene disorders, such as Tay-Sachs, cystic fibrosis, cancers, and neurodegenerative diseases that are caused by genetic mutations.

Gene-editing technology is a process to correct virtually any genetic mutation in any cell or any organ by changing the base-pairs (letters) of the DNA code .



<https://www.youtube.com/watch?v=2pp17E4E-O8>



## Four basic steps to gene editing

1. Target the site on the DNA
2. Remove the base pairs targeted
3. Replace the base pairs
4. Repair the site

How do they differ from classical  
gene therapy?

# There are five major ethical considerations to consider

1. Beneficence
2. Non-maleficence
3. Justice
4. Autonomy
5. Sanctity of Life

*Assumption: Science and technology per se are morally neutral*

# SYNTHETIC FUTURE



Can We Create What We Want Out of Synthetic Biology?

EDITED BY  
GREGORY E. KAEBNICK, MICHAEL K. GUSMANO, AND THOMAS H. MURRAY

DEC. 2014



The Hastings Center



# Knock Out Any Gene!

## CRISPR/CAS 9 Genome Editing Kits

OriGene's system for genome disruption and gene replacement delivers pre-designed plasmids and all the vectors needed to knock out any human or mouse gene. Knockout is as simple as 1-2-3:

- 1** Search the gene symbol on [origene.com](http://origene.com) and order
- 2** Follow the simple protocol for transfection and Puro selection
- 3** Validate the knockout

### Kit Components Include:

- 2 guide RNA vectors to ensure efficient cleavage
- Donor vector with predesigned homologous arms
- Knockin GFP-Puro for selection
- Scramble gRNA as negative control included



Scan to view  
CRISPR/Cas-9 Video

Come to OriGene,  
the trusted molecular biology  
expert, for your CRISPR needs.



[www.origene.com/CRISPR-CAS9](http://www.origene.com/CRISPR-CAS9)



## BIOMEDICINE

# Mini enzyme moves gene editing closer to the clinic

Discovery expands potential CRISPR toolbox for treating genetic diseases in humans.

BY HEIDI LEDFORD

A tweak to a technique that edits DNA with pinpoint precision has boosted its ability to correct defective genes in people. Called CRISPR, the method is already used in the lab to insert and remove genome defects in animal embryos. But the genetic instructions for the machinery on which CRISPR relies — a gene-editing enzyme called Cas9 and RNA molecules that guide it to its target — are simply too large to be efficiently ferried into most of the human body's cells.

This week, researchers report a possible way around that obstacle: a Cas9 enzyme that is encoded by a gene about three-quarters the size of the one currently used. The finding, published on 1 April in *Nature*, could open the door to new treatments for a host of genetic maladies (F. A. Ran *et al.* *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature14299>; 2015).

"There are thousands of diseases in humans associated with specific genetic changes," says David Liu, a chemical biologist at Harvard University in Cambridge, Massachusetts, who was not involved in the latest study. "A fairly large fraction of those have the potential to be addressed using genome editing."

Genome editing has generated controversy, with unconfirmed reports of its use in human embryos. Some scientists have expressed concern that the technique might be used by fertility doctors to edit the genes of human embryos before its safety is established (see also E. Lanphier *et al.* *Nature* **519**, 410–411; 2015). That concern is exacerbated by the fact that changes made by the procedure in embryos would be passed to all subsequent generations without giving anyone affected the opportunity to consent

(see *Nature* **519**, 272; 2015). But in the non-reproductive cells of children and adults, where intergenerational issues are not a concern, researchers and companies are already racing to develop CRISPR as a clinical tool.

The ethics of that pursuit may be more straightforward, but its execution can be harder than using CRISPR in embryos. An embryo consists of a small number of cells that give rise to a human. To edit the genome at that stage is simply a matter of injecting the necessary CRISPR components into a few cells. An adult human, however, is a mix of trillions of cells assembled into many different tissues. Researchers fret over how to target the CRISPR machinery to the specific cells where defective genes are disrupting physiological processes.

"You can have the most optimal gene-editing system in the world, but if you can't deliver it to the proper cell type, it's irrelevant," says Nessim Bermingham, chief executive of Intellia Therapeutics in Cambridge, Massachusetts, which aims to bring genome editing to the clinic. "We're spending a tremendous amount of time working on it."

## SNUG FIT

Gene-therapy researchers often harness a virus called AAV to shuttle foreign genes into mature human cells. However, most laboratories use a gene encoding the Cas9 protein that is too large to fit in the snug confines of the AAV genome alongside the extra sequences necessary for Cas9 function.

**"It's a terrific addition to the set of tools that genome engineers have at their disposal."**

Feng Zhang of the Broad Institute of MIT and Harvard in Cambridge, Massachusetts, and his colleagues decided to raid bacterial genomes for a solution, because the CRISPR system is derived from a process that bacteria use to snip unwanted DNA sequences out of their genomes. Zhang's team analysed genes encoding more than 600 Cas9 enzymes from hundreds of bacteria in search of a smaller version that could be packaged in AAV and delivered to mature cells.

The gene encoding Cas9 in *Staphylococcus aureus* — a bacterium best known for causing skin infections and food poisoning — was more than 1,000 DNA letters smaller than the one for the commonly used Cas9. The researchers packed it into AAV along with RNAs that would target the enzyme to modify a cholesterol regulatory gene in the liver. Within a week of injecting mice with the modified virus, the team found that more than 40% of liver cells contained the modified gene.

"It's a terrific addition to the set of tools that genome engineers have at their disposal," says Liu. He has been developing ways to transport the larger Cas9 protein, bound to its guide RNAs, into cells without relying on a virus. Bermingham says that he expects labs to develop multiple delivery mechanisms that are tailored to individual tissues.

For now, biomedical engineer Charles Gersbach of Duke University in Durham, North Carolina, is eager to use the smaller Cas9 enzyme in mice to try to correct mutations associated with Duchenne muscular dystrophy, a devastating human disease that strikes 1 in 3,500 boys worldwide. Perhaps this will be the method that carries CRISPR into the clinic, he says, but it is too soon to tell. "It's a rapidly developing field," he says. "There are a lot of things that just haven't been tried yet." ■

  
**MORE  
ONLINE**

## NEUROSCIENCE AND SOCIETY



Children's brains and cognitive ability are affected by poverty  
[go.nature.com/fkgghf](http://go.nature.com/fkgghf)

## MORE STORIES

- Struggle to confirm archaeological damage in Iraq  
[go.nature.com/lq51cl](http://go.nature.com/lq51cl)
- Psychiatric trials halted at University of Minnesota  
[go.nature.com/6kfeuu](http://go.nature.com/6kfeuu)
- Concern over payment for 'fast-track' review  
[go.nature.com/lj3nkw](http://go.nature.com/lj3nkw)

## CORRECTIONS

The News Feature 'Eyes on the ocean' (*Nature* **519**, 280–282; 2015) used an earlier version of the name of the Pew Charitable Trusts. And the News Feature 'Biotech boot camp' (*Nature* **519**, 402–405; 2015) should have said that Steve Blank was involved in eight technology companies — he didn't launch all eight.





# CRISPR, THE DISRUPTOR

BY HEIDI LEDFORD

A powerful gene-editing technology is the biggest game changer to hit biology since PCR. But with its huge potential come pressing concerns.

**T**hree years ago, Bruce Conklin came across a method that made him change the course of his lab.

Conklin, a geneticist at the Gladstone Institutes in San Francisco, California, had been trying to work out how variations in DNA affect various human diseases, but his tools were cumbersome. When he worked with cells from patients, it was hard to know which sequences were important for disease and which were just background noise. And engineering a mutation into cells was expensive and laborious work. "It was a student's entire thesis to change one gene," he says.

Then, in 2012, he read about a newly published technique<sup>1</sup> called CRISPR that would allow researchers to quickly change the DNA of nearly any organism — including humans. Soon after, Conklin abandoned his previous approach to modelling disease and adopted this new one. His lab

is now feverishly altering genes associated with various heart conditions. "CRISPR is turning everything on its head," he says.

The sentiment is widely shared: CRISPR is causing a major upheaval in biomedical research. Unlike other gene-editing methods, it is cheap, quick and easy to use, and it has swept through labs around the world as a result. Researchers hope to use it to adjust human genes to eliminate diseases, create hardier plants, wipe out pathogens and much more besides. "I've seen two huge developments since I've been in science: CRISPR and PCR," says John Schimenti, a geneticist at Cornell University in Ithaca, New York. Like PCR, the gene-amplification method that revolutionized genetic engineering after its invention in 1985, "CRISPR is impacting the life sciences in so many ways," he says.

But although CRISPR has much to offer, some scientists are worried

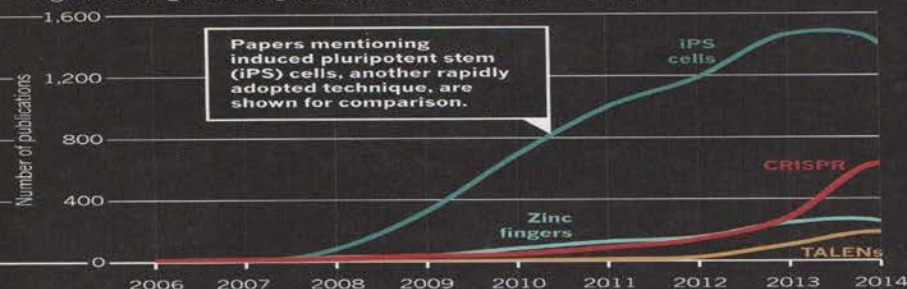


# THE RISE OF CRISPR

DNA sequences called CRISPRs (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) are part of a bacterial defence system. After researchers showed in 2012 that CRISPRs could be used to edit genomes, use of the tools quickly spread, as reflected by sharp rises in publications, patent applications and funding.

## PUBLICATIONS

The number of papers about CRISPR has outstripped the numbers mentioning the gene-editing technologies known as TALENs and zinc fingers.



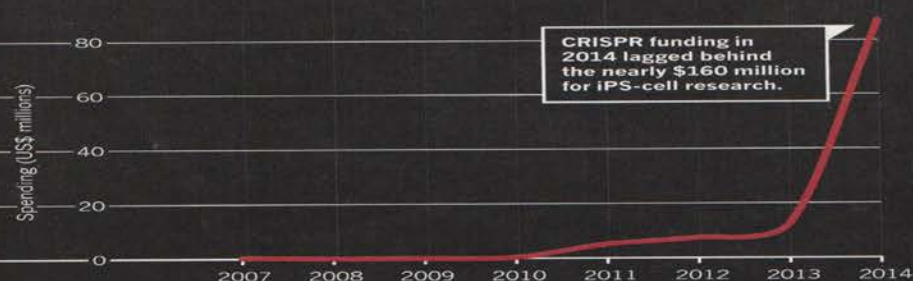
## PATENTS

In 2014, worldwide patent applications that mention CRISPR leapt and a patent battle intensified.



## FUNDING

A sharp jump in US National Institutes of Health funding for projects involving CRISPR is a harbinger of future advances.



## A BRIEF HISTORY OF CRISPR

Key events in the CRISPR story.

### December 1987

Researchers find CRISPR sequences in *Escherichia coli*, but do not characterize their function<sup>8</sup>.

### July 1995

CRISPR sequences are found to be common in other microbes<sup>9</sup>.

### March 2007

Scientists at food company Danisco determine that the repeats are part of a bacterial defence against viruses<sup>10</sup>.

A cluster of biotech companies has sprung up to use CRISPR technology.

### October 2011

#### CARIBOU BIOSCIENCES

Berkeley, California

Focus: Research, industry, therapeutics, agriculture

Raised: \$11 MILLION

### November 2013

#### EDITAS MEDICINE

Cambridge, Massachusetts

Focus: Therapeutics

Raised: \$43 MILLION

### November 2013

#### CRISPR THERAPEUTICS

Basel, Switzerland

Focus: Therapeutics

Raised: \$89 MILLION

### November 2014

#### INTELLIA THERAPEUTICS

Cambridge, MA

Focus: Therapeutics

Raised: \$15 MILLION

### June 2012

Researchers report that CRISPR can be used to perform genome editing<sup>1</sup>.

### January 2013

CRISPR is used in mouse and human cells, fuelling rapid uptake of the technique by researchers<sup>11-13</sup>.

### March 2013

The University of California and others file for a patent on the findings<sup>1</sup>.

### April 2014

MIT and the Broad Institute are granted a patent on CRISPR gene editing, sparking a fierce patent battle.

### March 2015

Report of the first CRISPR gene drive, which can spread an edited gene rapidly through a population<sup>6</sup>.

### April 2015

Researchers report that they have edited human embryos with CRISPR, triggering an ethical debate<sup>7</sup>.

DESIGN BY WES FERNANDES;  
 SOURCES: PUBLICATIONS;  
 SCOPUS; PATENTS: THE LENS;  
 FUNDING: NIH REPORTER.

# The Economist

AUGUST 22ND-28TH 2015

Economist.com

How Russians cope with recession

No-go for NGOs in China

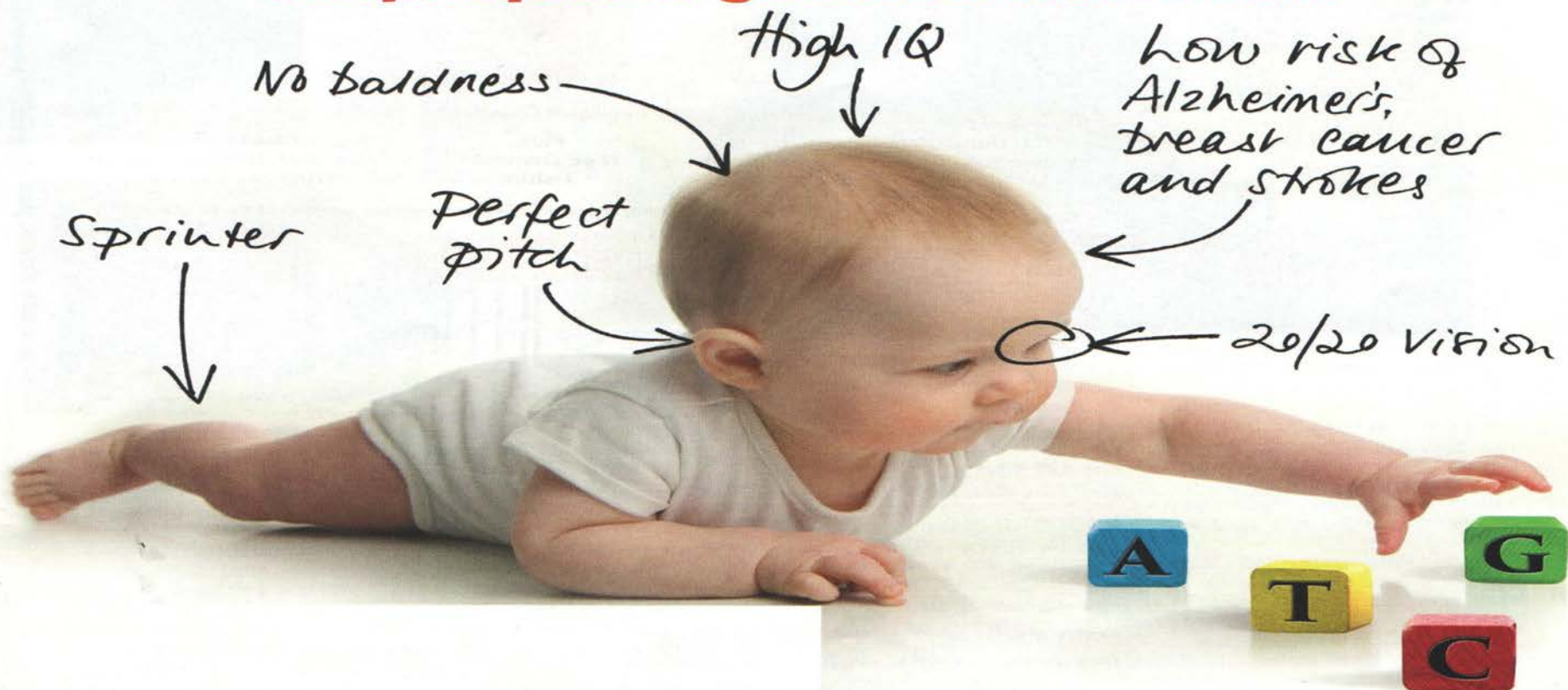
Islamic State's taste for slavery

Commodities: the binge, the hangover

India's poet-politicians

## Editing humanity

**The prospect of genetic enhancement**





# Secular Bioethical Concerns

1. Playing “God” – altering “nature”
2. Tampering with human DNA—the genetic code of life.
3. Violating the principle of autonomy by altering the genetics of their child without obtaining informed consent of their child when he or she reaches legal age.
4. Eugenics or designer babies. Non-medical enhancements.

# Potential Clinical Applications of Gene Editing

**Disrupt the HIV-1 genome to provide a means to vaccinate against other pathogenic viruses.**

**Excise the HIV genome in infected people.**

**Cure Mice (and eventually people) with Genetic Diseases.**

Individuals with a specific genetic mutation that leads to liver disease. Using this approach, the correct gene was inserted in about one of every 250 hepatocytes — the cells that make up most of the liver.

**Use gene editing to “fix” human embryos.**

Replace a single base pair mutation that causes cataracts in mice with the normal base pair. Results - about 33 percent of the mutant zygotes that were injected with CRISPR/Cas9 grew up to be cataract-free mice.



# Editing humanity

A new technique for manipulating genes holds great promise—but rules are needed to govern its use



information quickly and cheaply. This could correct terrible genetic defects that blight lives. It also heralds the distant prospect of parents building their children to order.

The technology is known as CRISPR-Cas9, or just CRISPR. It involves a piece of RNA, a chemical messenger, designed to target a section of DNA; and an enzyme, called a nuclease, that can snip unwanted genes out and paste new ones in. Other ways of editing DNA exist, but CRISPR holds the promise of doing so with unprecedented simplicity, speed and precision.

A dizzying range of applications has researchers turning to CRISPR to develop therapies for everything from Alzheimer's to cancer to HIV (see pages 19-22). By allowing doctors to put just the right cancer-hunting genes into a patient's immune system, the technology could lead to new approaches to oncology. It may also accelerate the progress of gene therapy—where doctors put normal genes into the cells of people who suffer from genetic diseases such as Tay Sachs or cystic fibrosis.

It will be years, perhaps even decades, before CRISPR is being used to make designer babies. But the issues that raises are already the subject of fierce discussion. In April scientists in China revealed they had tried using CRISPR to edit the genomes of human embryos. Although these embryos could not develop to term, viable embryos could one day be engineered for therapeutic reasons or non-medical enhancement.

That is a Rubicon some will not want to cross. Many scientists, including one of CRISPR's inventors, want a moratorium on editing "germ line" cells—those that give rise to subsequent generations. America's National Academy of Sciences plans a conference to delve into CRISPR's ethics. The debate is sorely needed. CRISPR is a boon, but it raises profound questions.

## The only way is ethics

These fall into two categories: practical and philosophical. The immediate barrier is practical. As well as cutting the intended DNA, CRISPR often finds targets elsewhere, too. In the laboratory that may not matter; in people it could cause grave harm. In someone with a terrible disease, the risk of collateral damage might be worth running. But for germ-line applications, where the side-effects would be felt in every cell, the bar should be high. It may take a generation to ensure that the technology is safe. Until then, couples with some genetic diseases can conceive using in-vitro fertilisation and select healthy embryos.

Moreover, awash though it is with gene-sequence data, biology still has a tenuous grip on the origins of almost all the interesting and complex traits in humanity. Very few are likely to be easily enhanced with a quick cut-and-paste. There will often be trade-offs between some capabilities and others. An à la carte menu of attributes seems a long way off. Yet science

makes progress—indeed, as gene sequencing shows, it sometimes does so remarkably quickly. So scientists are right to be thinking now about how best to regulate CRISPR.

That means answering the philosophical questions. There are those who will oppose CRISPR because it lets humans play God. But medicine routinely intervenes in the natural order of things—saving people from infections and parasites, say. The opportunities to treat cancer, save children from genetic disease and understand diabetes offer justification to push ahead.

A harder question is whether it is ever right to edit human germ-line cells, to make changes that are inherited. This is banned in 40 countries and restricted in many others. There is no reason for a ban on research or therapeutic use: some countries, rightly, allow research on human embryos, as long as they are left over from in-vitro fertilisation and are not grown beyond 14 days; and Britain has allowed a donor to supply mitochondrial DNA at conception to spare children needlessly suffering, even though the change will be passed on. And CRISPR deals with the objection that germ-line changes are irrevocable: if genes can be edited out, they can also be edited back in.

A deeper quandary concerns the use of CRISPR to make discretionary tweaks to a person's genome. There comes a point where therapy (removing genes that make breast cancer or early-onset Alzheimer's more likely, say) shades into genetic enhancement. Some might see being short or myopic as problems that need fixing. But here, too, the right approach is to be cautiously liberal: the burden is on society to justify when and why it is wrong to edit the genome.

## CRISPR, happier, more productive

It is not too soon to draw on these principles to come up with rules. Some countries may have gaps in their legislation or poor enforcement, letting privately funded scientists or fertility clinics carry out unregulated CRISPR research. The conservative, painstaking approach taken by Britain's Human Fertilisation and Embryology Authority in its decision on mitochondrial DNA is a model. Regulators must also monitor CRISPR's use in non-human species. Changing animals' genomes to spread desirable traits—mosquitoes that cannot transmit malaria, for example—could bring huge benefits. But the risk of unanticipated consequences means that such "gene drives" should be banned unless they can be reversed with proven countermeasures.

If CRISPR can be shown to be safe in humans, mechanisms will also be needed to grapple with consent and equality. Gene editing raises the spectre of parents making choices that are not obviously in the best interests of their children. Deaf parents may prefer their offspring to be deaf too, say; pushy parents might want to boost their children's intelligence at all costs, even if doing so affects their personalities in other ways. And if it becomes possible to tweak genes to make children smarter, should that option really be limited to the rich?

Thinking through such issues is right. But these dilemmas should not obscure CRISPR's benefits or obstruct its progress. The world has within its reach a tool to give people healthier, longer and better-quality lives. It should be embraced. ■



## GENETICS

# Embryo editing divides scientists

Researchers disagree over whether making heritable changes to genes crosses an ethical line.

BY DAVID CYRANOSKI

Research that uses powerful gene-editing techniques on human embryos needs to be restricted, scientists agree — but they are split over why.

Some say that if safety fears can be allayed, such applications could have a bright future, and could help to eradicate devastating diseases. Others say that modifying the DNA of embryos, which means that the changes could be passed on to future generations, is an ethical line that should not be crossed.

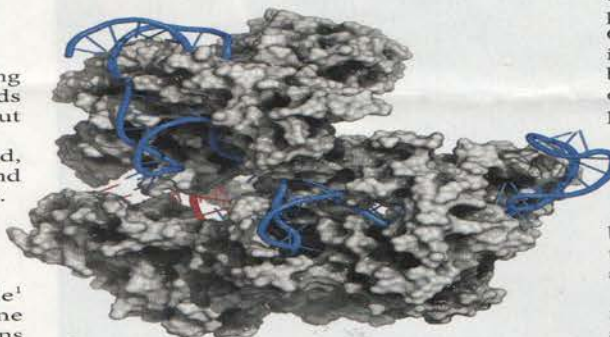
The concerns are laid out in an article<sup>1</sup> published in *Nature* on 12 March and in one expected to appear in *Science*, amid suspicions that scientists have already edited the genes of human embryos.

Gene-editing techniques use enzymes called nucleases to snip DNA at specific points and then delete or rewrite the genetic information at those locations. Most recently, excitement has focused on a technique called CRISPR/Cas9, which is particularly easy to use. Current applications of the technology are in non-reproductive, or somatic, cells: for example, Sangamo BioSciences of Richmond, California, has used zinc-finger nucleases, an older gene-editing technology, to remove a gene from white-blood cells that encodes the receptor to which HIV binds to enter the cells.

But concerns focus on the use of gene editing to modify the genomes of eggs and fertilized eggs — a process known as germline modification.

Edward Lanphier, president of Sangamo and chairman of the Alliance for Regenerative Medicine in Washington DC, together with colleagues from both organizations, wrote the Comment article<sup>1</sup> in *Nature* calling on scientists not to modify human embryos, even in research. The authors warn that such work could be exploited for “non-therapeutic modifications” — to change a child’s eye colour, for example — and that a public outcry about such an “ethical breach” could hinder the use of gene editing in somatic cells.

They also have more basic objections. “We are humans, not transgenic rats,” says Lanphier. “We believe there is a fundamental ethical issue in crossing the boundary to



CRISPR/Cas9 makes precisely targeted gene edits.

modifying the human germ line.”

George Church, a geneticist at Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, agrees that there should be a moratorium on embryo editing, but only “until safety issues are cleared up and there is general consensus that it is OK”. Church, along with a group of scientists who met in Napa, California, in January to discuss the ethics and potential of the procedure, authored the piece for publication in *Science* detailing their concerns.

One concern is that nucleases could make mutations at locations other than those targeted, potentially causing disease. Church says that gene editing in animals is likely to reveal how to understand and avoid this complication. In one application, his group is editing genes related to the immune system in pig embryos to ‘humanize’ them, potentially allowing the pig’s organs to be

transplanted into people.

Other indications of safety will come from trials on somatic cells. Sangamo has already demonstrated the safety of its modified white-blood cells in a trial of people with HIV<sup>2</sup>.

Church sees no fundamental problem with editing the germ line — he notes that even the somatic-cell therapies are still a form of artificial modification. He compares gene editing in embryos to *in vitro* fertilization, which people objected to until it was shown to be safe.

“In the distant future, I could imagine that altered germ lines would protect humans against cancer, diabetes and other age-related problems,” says Nobel-prizewinning geneticist Craig Mello of the University of Massachusetts in Worcester. In the nearer term, “there could be good reason to experiment with discarded embryos or embryonic stem cells for research purposes”, he says.

But Lanphier says that for most cases in which parents carry disease-causing genes, not all of a couple’s embryos will carry the faulty gene. Existing technology can be used to genetically screen and select healthy embryos before transplantation into the uterus, negating the need for permanent germline repair. “There are almost always alternatives,” he says.

Church, however, says that for the growing number of known cases in which several genes are involved in a disease, most embryos need to be discarded. Editing would greatly increase the odds of getting a healthy embryo.

Dana Carroll, a geneticist at the University of Utah in Salt Lake City who was at the Napa meeting, says that a national agency such as the US National Academy of Sciences should convene a conference that includes medical professionals and the interested public to weigh up the positive and negative aspects of germline editing. They had better hurry: several researchers who do not want to be named told *Nature*’s news team that papers describing such work are currently being considered for publication in journals.

Carroll also cites the importance of educating the next generation of physicians about gene editing. “They should be learning now what the technology is able to do and what the social, as well as clinical, concerns are.” ■

1. Lanphier, E. et al. *Nature* **519**, 410–411 (2015).
2. Tebas, P. et al. *N. Engl. J. Med.* **370**, 901–910 (2014).



**MORE  
ONLINE**

## SCIENCE AS ART



Nature’s favourite finalists in the Wellcome Image Awards 2015  
[go.nature.com/gvvknd](http://go.nature.com/gvvknd)

## STAY CURRENT

Complex molecules made to order in synthesis machine  
[go.nature.com/mhnucl](http://go.nature.com/mhnucl)  
● Neanderthals wore eagle talons as jewellery  
[go.nature.com/yul6ud](http://go.nature.com/yul6ud)  
● New views of Mercury’s scorched surface  
[go.nature.com/ftzdji](http://go.nature.com/ftzdji)



## LETTERS TO THE EDITOR

*Genetic Technology and Its Potential for Good and Evil*

Unaccustomed as I am to disagreeing with David Baltimore, my professor of virology at M.I.T. (in 1969), he and Paul Berg seem not to have considered all the ramifications of a moratorium on germ-line modification of genes in humans ("Let's Hit 'Pause' Before Altering Humankind," op-ed, April 9).

Drs. Baltimore and Berg are correct that only in somewhat rare circumstances are germ-line alterations the only way to avoid passing a deleterious gene from parents to offspring, but I would argue that those situations are the exceptions that prove the rule. Consider, for example, the debilitating and ultimately lethal sickle-cell anemia.

In genetics terms, sickle-cell anemia is an autosomal recessive disease, which means that a patient inherits a defective hemoglobin gene from both parents, so every one of his or her chromosomes carries a defective gene. That gene bears a mutation in a very discrete building block of DNA, which in turn gives rise to a single amino-acid substitution in one of the protein chains of hemoglobin.

Sickle-cell disease is the most common inherited blood

disorder in the U.S., affecting 70,000 to 80,000 Americans. What is particularly significant is that 100% of the offspring of two patients with sickle-cell disease will be afflicted with the disease. And given that the repair of this sort of molecular lesion has been performed successfully in animals for decades and has become even easier and more reliable with highly precise gene-editing techniques such as CRISPR/Cas9 (which Drs. Baltimore and Berg mention), shouldn't 21st-century medicine offer the possibility of repairing embryos that will become patients with sickle-cell disease and eliminate the disease from future generations?

We don't need a moratorium. We need to push the frontiers of medicine to cure more patients.

HENRY I. MILLER, M.D.  
Hoover Institution  
Stanford, Calif.

Drs. Baltimore and Berg have impeccable scientific credentials, but judging from their opinion piece, they appear to have an incomplete understanding of human nature.

Every technology advance has been pursued aggressively

for the perceived economic or military advantage of its developer. Just a few examples are the steam engine, machine gun, telephone, airplane, atomic bomb, computer, synthetic fertilizer, scientific plant breeding and the Internet.

The possibility of "undesirable consequences" did little to deter the individuals, organizations and governments that pursued these advances. Not that consequences were ignored: Some of the scientists working on the Manhattan Project were worried that an atomic bomb might ignite the entire Earth. But the scientists—and the political and military leaders of the U.S.—concluded that an even bigger risk was that Hitler might get the bomb first.

So while "germ-line engineering"—the ability to customize the genes of a human baby before it is conceived—has many uncertainties, it will be pursued aggressively by countries around the world.

As science-fiction authors have written for decades: Parents will enhance the beauty, brains and brawn of their children, and armies will enhance their soldiers.

BENJAMIN W. SLIVKA  
Clyde Hill, Wash.

BY SHIRLEY S. WANG  
AND GAUTAM NAIK

A team of Chinese scientists reported using human embryos as subjects for an experiment in editing genes in a way that could be passed on permanently—a procedure believed to be a first and one opposed by most genetic researchers and ethicists internationally.

The technique, known as CRISPR-Cas9, allows genes to be deleted or added to the DNA in the nucleus of cells—changes that would permanently alter the DNA and have the potential to be passed down to future generations.

CRISPR-Cas9 is more commonly viewed, with other gene-editing approaches, as a promising technique to fix defective genes in mature cells, where repairs don't become integrated into a patient's inheritable DNA. But last week, Chinese researchers published a scientific paper detailing their application of the technique to human embryos, in what experts believe is a world first.

According to the April 18 paper in the journal *Protein & Cell*, the scientists tried it on 86 human embryos they had obtained from a fertilization clinic. In each, they attempted to repair a gene that causes the hereditary blood disease beta-thalassemia. All but a few of the embryos survived the procedure but subsequent testing showed that the gene repair failed to make the desired changes and caused what the geneticists called "off-target" effects.

The researchers used human embryos grown from eggs fertilized by two sperm, which means they were expected to die when still a cluster of a few cells.

Scientists and ethicists have hotly debated the use of such technologies, which make changes to the so-called germ-line of cells. One worry is that babies born via genome editing would have had their genetic makeup altered without consent. A more futuristic concern is that elaborate tinkering with the human genome might usher in an

era of designer babies with specific traits—such as blond hair or green eyes—that offer no medical benefit.

The International Society for Stem Cell Research in the U.S. issued a statement Thursday in response to the Chinese study, calling for a moratorium, as it did in March, "on attempts at human clinical germ-line genome editing while extensive scientific analysis of the potential risks is conducted, along with broad public discussion of the societal and ethical implications."

Peter Mills, assistant director of the Nuffield Council on Bioethics in the U.K., also urged caution about the technology because the paper suggested that the technique didn't work as well in human embryos as it had previously in animal studies, suggesting that the tool may be more complex than previously understood.

### Experts believe the Chinese experiment with human embryos is a world first.

"It sends a kind of warning shot about the need not to move forward impetuously into treatment" with such techniques, said Dr. Mills in a phone interview.

The Chinese researchers, from institutions including Sun Yat-sen University in Guangzhou, and the Guangdong Province Key Laboratory of Reproductive Medicine, couldn't be reached to comment Thursday.

Meanwhile, a separate group of scientists published research Thursday on the use of gene editing in laboratory animals. If successful, that work ultimately could pave the way to applications in humans.

The scientists used the editing technique to significantly reduce unwanted mutations in the mitochondria—the tiny structures that supply most of a cell's energy—of mouse embryos, offering a possible route for one day preventing mitochondrial disease in people.

# DNA-Altering Trial Triggers Ethics Alarm

W.S.J. 24 APRIL 2015



The WEEK NOV. 27 2015

## Saved by an experimental cancer treatment

A British toddler dying of an aggressive form of leukemia has been saved by an experimental treatment using "designer" immune cells genetically engineered to destroy cancer. Diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at 3 months old, Layla Richards spent the better part of her infancy undergoing a barrage of treatments, including chemotherapy and bone-marrow transplants. None was successful. Layla's parents were told she had only months to live, but they refused to give up. "We asked the doctors to try anything for our daughter, even if it hadn't been tried before," her mother, Lisa Richards, tells *NBCNews.com*. In a last-ditch attempt

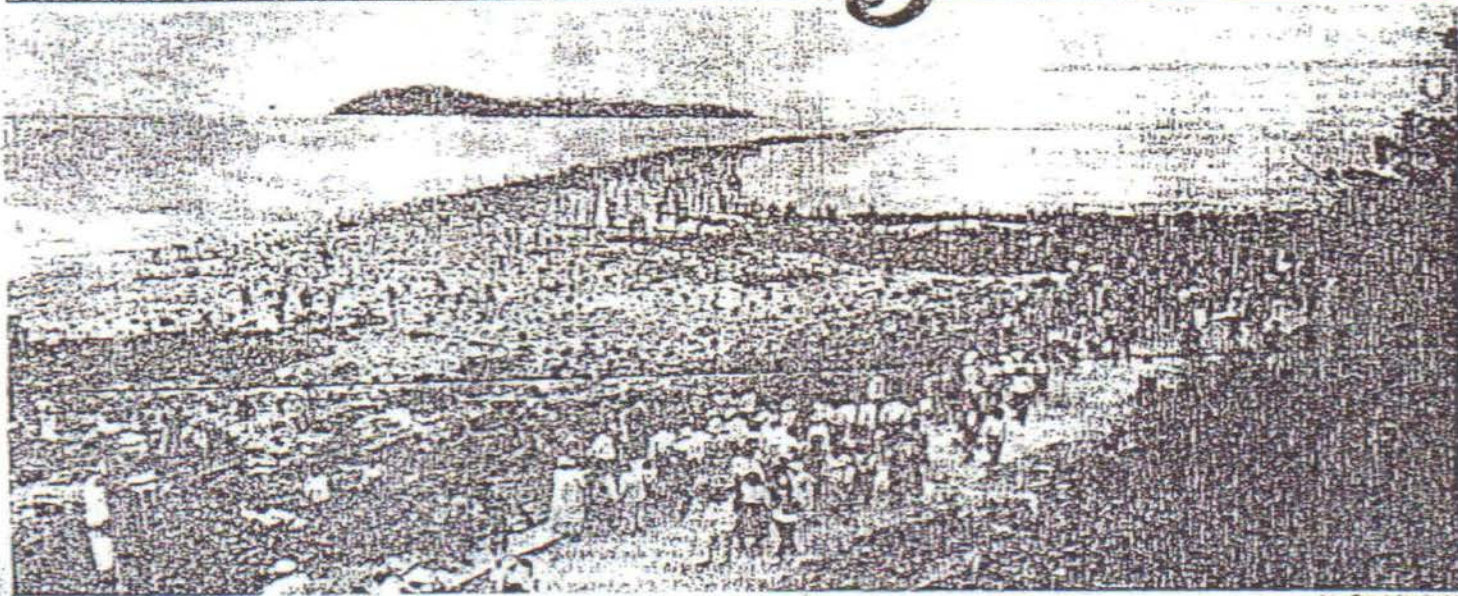
to save the girl's life, a team at London's Great Ormond Street Hospital performed an experimental procedure, known as gene editing, previously tested only on mice. First, new genes engineered to attack leukemia cells were injected into immune system cells, called T cells, from a healthy donor. Then doctors used enzymes that act as molecular "scissors" to render those genes impervious to leukemia drugs and prevent them from attacking healthy cells. Several months after receiving an infusion of the genetically engineered T cells, Layla is cancer free. Doctors say it's too soon to say she's cured, but the technique could represent a significant advance in



*Layla Richards: 'Almost a miracle'*

cancer treatment. "We didn't know if or when it would work, and so we were over the moon when it did," says Dr. Paul Veys. "Her leukemia was so aggressive that such a response is almost a miracle."





A narrow strip of land reaches from island to island when the sea parts.

## Festival marks parting of the deep Islands' legendary link pops up 4 times yearly

By Mike Mooney

Stripes Korea Bureau Chief

HOEDONG-NI, South Korea — Charlton Heston, playing the role of Moses, raised his staff. And, through the miracle of Hollywood special effects, the sea parted and allowed the Israelites to escape the pursuing Egyptians.

Neither Heston nor Moses was on hand here either April 25 or 26, and neither is expected to make an appearance May 24 or 25 when the miracle of Chindo-Moda-ri Islands occurs for thousands of visitors.

The natural phenomenon in which the sea recedes and leaves a land bridge between the two islands takes place about four times each year.

THE FIRST TWO TIMES it happened this year were April 25 and 26, while the next two will be from 5:06 p.m. to 5:46 p.m. on Saturday, May 24, and 5:52 p.m. to 6:40 p.m. on Sunday, May 25.

All that actually happens is that the tide goes

of the seas last year.

"What makes it especially interesting is that it only happens a few times each year and only lasts for about 40 minutes. Normally, the two islands are separated by fairly deep water."

THE NORMAL DEPTH of the water between the two islands is about 20 feet. But during the parting of the seas a land strip about 14 feet wide allows thousands of people to walk the half-mile between the two islands.

For the seagoing people of South Korea, the parting is a bountiful harvest of seaweed, shellfish, crabs and even fish that get caught between low-lying areas and the sea.

Those who take the time to walk the distance return with shells, starfish and other sea life.

Like the emergence of the land, its disappearance back under the waters is a gradual process, Ha said.

"You breathe, notice it's happening," she said.

Scientists have not come up with a detailed explanation of why the land bridge emerges each year, and the phenomenon wasn't even known to many people until about 11 years ago when former French Ambassador Pierre Landy was visiting Chindo Island and saw it happen. He later wrote about the "miracle" for a French newspaper, starting the yearly pilgrimage by thousands of people to the island.

Chindo, located off Korea's southwest coast, was a famous island before Landy's visit. In fact, it was the Chindo dog that brought him to the island.

THE CHINDO, WHICH looks like a small German shepherd or wolf, is the only indigenous dog in South Korea. The ambassador was visiting the island to see the dog, which has been designated a national treasure and cannot be exported from the country.

While the scientific explanation for the sea phenomenon deals with the position of the moon and its effect on tides, legend has two other



## מדרש

## בשלה פרשה כא

ופרעה הקריב מיד ויצעקו בני ישראל אל ה' • באותה שעה אמר  
 הקב"ה לכך הייתי מבקש לשמוע קולכם • שנאמר (סירג) יונתי  
 בחגיו הסלע • השמיעני קול אינו אומר אלא השמיעני את קולך  
 אותו הקול שכבר שמעתי במצרים לכך כתיב השמיעני את קולך  
 כיון שהתפללו אמר הקב"ה למשה מה אתה עומד ומתפלל כבר  
 קדמתי תפלתן של בני לתפלתך שנאמר מה תצעק אלי • ואתה  
 ירם את מטך • אמר משה לפני הקב"ה אתה אומר לי שאקרע  
 את הים ואעשה את הים יבשה (י) והכתיב (ימיה ס) אשר שמתי  
 (יז) חול גבול לים • והרי נשבעת שאין אתה קורעו לעולם • א"ר  
 אלעזר הקפר אמר לו משה לא כך אמרת שאין הים נעשית יבשה  
 שנאמר אשר שמתי חול גבול לים • (ח) וכתיב (חיוג נח) ויסך  
 בולתים ים • אמר לו הקב"ה לא קראת מתחלת התורה (ט) (יב) מה  
 כתיב (נחשים ט) ויאמר אלהים יקוו המים (י) אני הוא שהתניתי  
 עמו • כך התניתי מתחלה שאני קורעו שנאמר וישב הים לפניו  
 בוקר לאיתנו לתנאו שהתניתי עמו מתחלה • מיד שמע משה להקב"ה  
 והלך לקרוע הים • וכיון שהלך לקרוע את הים לא קבל עליו להקרע  
 אמר לו הים מפניך אני נקרע אני גדול ממך שאני נבראתי בשלישי  
 ואת נבראת בששי • כיון ששמע משה כך הלך ואמר להקב"ה  
 אין הים רוצה להקרע • מה עשה הקב"ה נתן ימינו על ימינו של  
 משה (יח) שנאמר (ישעיה סג) מוליך לימין משה וגו' • מיד ראה  
 להקב"ה וברח שנאמר (סלס קד) הים ראה ויגס מה ראה אלא  
 שראת להקב"ה שנתן יד ימינו על משה ולא יכול לעכב אלא ברח  
 מיד • אמר לו משה מפני מה אתה בורח אמר לו הים מפני אלהי  
 יצק מפני יראתו של הקב"ה מיד כיון שהרים משה ידו על הים  
 נבקע שנאמר ויבקעו המים אינו אומר ויבקע הים אלא ויבקעו

המים • מלמד ש  
 נבקעו שנאמר וי  
 שכה"א וישובו ה  
 משה את ידו ע  
 (יג) ויזכור ימי  
 זרוע תפארתו :  
 לא בצר • מהו  
 רופאך עד שלא  
 כדי שלא יהיו ל  
 שיצאו ישראל כ  
 בר חנינא פירש  
 בא זאב להתגר  
 גדול ומסרו לו  
 אני מביאו • כך  
 לקטרג אותן א  
 עבודת כוכבים  
 לו איוב שהיה  
 לו הגו בידך • א  
 לים ויורדים (יג)  
 שליו הייתי ויפ  
 בערפי ויפצפצני  
 לו למטרה • וכו  
 וכדי שלא יצאו  
 רשעים ירמני • ב  
 איוב לשטן מה



# Regulate gene editing in wild animals

The use of genome-modification tools in wild species must be properly governed to avoid irreversible damage to ecosystems, says **Jeantine Lunshof**.



Gene editing is a hot topic following a flurry of interest in the use of CRISPR tools to modify human embryos. As an ethicist in a genome-engineering lab, I am an eyewitness to these recent scientific developments and I do have concerns about the way gene editing could be used. But they are not the concerns you might expect.

The ethical issues raised by human germline engineering are not new. They deserve consideration, but outcry over designer babies and precision gene therapy should not blind us to a much more pressing problem: the increasing use of CRISPR to edit the genomes of wild animal populations. Unless properly regulated and contained, this research has the potential to rapidly alter ecosystems in irreversible and damaging ways.

Scientists have already used CRISPR to modify mosquitoes and the fruit fly *Drosophila melanogaster*. And in combination with another molecular-biology technique called gene drive, they have found a way to massively increase the efficiency of spreading these transformations to offspring and through the population. Once introduced, these genetic changes are self-propagating. If released beyond the laboratory, the effects would spread with every new generation and would quickly run out of control.

Gene drive achieves rapid changes in a sexually reproducing population because it relies on genes that are capable of preferential spread through generations. Without this, introduced traits meet the statistical obstacle of Mendelian inheritance and take hold in a population much more slowly. Altering wild animal populations using gene drive aims to rapidly disrupt a particular trait, such as the ability of *Anopheles* mosquitoes to transmit malaria. It makes only a small-scale initial change to the relevant ecosystem and, in this example, the preliminary disruption would be restricted to the mosquito's natural habitat. But the risk of broader ecosystem disruption is unknown and would require extensive mathematical modelling to estimate.

The gene-drive technique was developed in our lab, and in the initial publication of the method, my colleagues called for strict and validated biosafety measures and public review and consent (K. M. Esvelt *et al.* *eLife* 3, e03401; 2015). Meanwhile, work that combines CRISPR and gene-drive techniques is marching on. In what they call a "mutagenic chain reaction", scientists at the University of California, San Diego, have used the combined approach to alter *D. melanogaster* (V. M. Gantz and E. Bier *Science* 348, 442–444; 2015). To me and others, this research raises serious and significant fears about biosafety. The work was done in a lab, but should any of the modified insects escape, they would be able to spread widely — unlike mosquitoes, which rely on ecological niches — and breed with the wild population. Experiments such as these should

certainly be allowed, but only under the strictest conditions and with appropriate safeguards.

In less than three years, CRISPR has become a key tool for biologists. 'Should they stop before it is too late?' is therefore an immaterial question. Careful assessment of the various applications of CRISPR shows that there is no single or universal ethical evaluation that could cover all of them. The different consequences of human genome modification in either somatic cells or the germ line, and the modification of the ecosystem through gene drives, call for different ethical and policy evaluations.

Some critics argue that the unpredictable effects that human germline genome editing could have on future generations make it dangerous and ethically unacceptable. Uncertainty, however, is not a useful way to judge ethical acceptability. Others highlight the potential non-therapeutic purposes of germline modification. From the standpoint of ethics, it is not clear why trait modification is by definition a bad thing. Moreover, the criteria for what is therapy and what is 'enhancement' are fluid.

The consequences of modifying human genomes will be limited because effects will always be restricted to humans — the index person and their line of descendants. Biosafety and biosecurity risks are not apparent at this moment. Regulation, if and when it comes, might need to be adapted to the local situation, to existing legislation and to cultural and religious normative frameworks.

Presented in those terms, the human applications of CRISPR are much less troubling than the possibility of ecosystem modification. By definition, such disruption has more severe, complex, system-level consequences, and the breadth of its impact and the duration of its effects are hard to model. Gene drives are designed to be reversible, but this still needs to be tested. Self-propagating modified organisms cannot be contained within national borders and pose major challenges for regulation and governance. We therefore need an urgent review of biosafety and biosecurity protocols for experiments — both in the lab and in field-scale trials — that combine CRISPR and gene-drive techniques in wild organisms. Funders and institutions must lay out and enforce regulations.

The work with gene editing has thrown a useful spotlight on these bioengineering tools. But from an ethical perspective, the question we should ask is not what CRISPR can do for humans, but what humans can do with CRISPR. ■

**Jeantine Lunshof** is assistant professor at the University of Groningen, the Netherlands, and a visiting scientist at Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.  
e-mail: [jelunshof@genetics.med.harvard.edu](mailto:jelunshof@genetics.med.harvard.edu)

**WE NEED AN  
URGENT REVIEW  
OF BIOSAFETY  
PROTOCOLS FOR  
CRISPR AND GENE-  
DRIVE EXPERIMENTS IN  
WILD  
ORGANISMS.**

➔ **NATURE.COM**  
Discuss this article  
online at:  
[go.nature.com/igwpmu](http://go.nature.com/igwpmu)



# Turning Mosquitoes Into Allies

Biologists have created a novel breed with modified genes in hopes of eradicating malaria.

By NICHOLAS WADE

In a basement on the Irvine campus of the University of California, behind a series of five protective doors, two teams of biologists have created a novel breed of mosquito that they hope will help eradicate malaria from the world.

The mosquito has been engineered to carry two ingenious genetic modifications. One is a set of genes that spew out antibodies to the malarial parasite harbored by the mosquito. Mosquitoes with these genes are rendered resistant to the parasite and so cannot spread malaria.

The other modification is a set of genetic elements known as a gene drive that should propel the malaria-resistance genes throughout a natural mosquito population. When a malaria-resistant male mosquito mates with a wild female, the gene drive copies both itself and the resistance genes over from the male chromosome to its female counterpart.

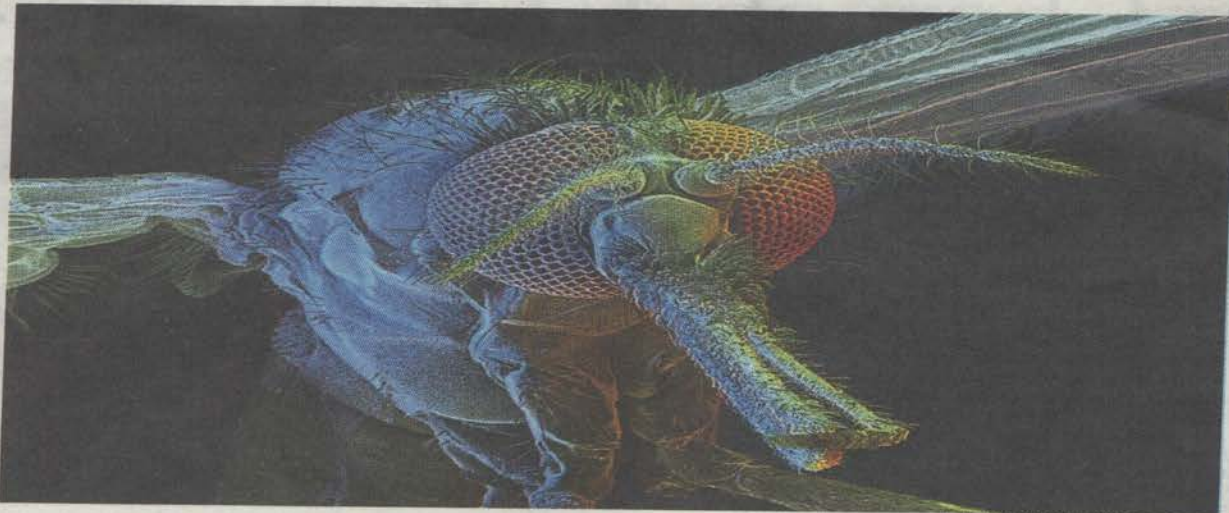
Because almost all the progeny carry the new genes, instead of just 50 percent as would be expected by Mendel's laws of genetics, the inserted genes are expected to spread rapidly and take over a wild population in as few as 10 generations, or a single season. A large region, at least in principle, could be freed from malaria, which kills almost 600,000 people a year.

The anti-malarial antibody genes were developed by a group led by Anthony A. James of the University of California, Irvine, and the gene drive by Valentino M. Gantz and Ethan Bier of the University of California, San Diego. The two teams reported the result of their collaboration in Monday's issue of *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"This is a very important advance in the field of mosquito biology," said George Dimopoulos, a biologist at Johns Hopkins who has engineered mosquitoes to resist the malarial parasite with a different set of genes.

Kevin Esvelt, an expert on the gene drive technique at Harvard, said he was delighted with the work of the two teams. "We have a wonderful chance of knocking down malaria and dengue fever and other diseases, so hats off to Tony James, who has been developing these techniques for 15 years," he said.

The two teams came together after Dr. Gantz and Dr. Bier developed a gene drive on the *Drosophila* fruit fly, a standard laboratory organism, to help identify genetically mutant insects. Finding their gene drive was far more efficient than expected, driving its cargo genes into almost all the fruit fly progeny, the researchers realized they had created not just a handy laboratory tool but a powerful technique for spreading favored genes through wild populations.



DAVID SCHARF/SCIENCE SOURCE

An *Anopheles stephensi* mosquito, which is predominant in Asia. Scientists hope to engineer mosquitoes to be resistant to malaria.

After sending a report of their finding to the journal *Science*, which published it in April, Dr. Bier started looking around for practical uses for the technique, and came across a 2012 article in which Dr. James described making mosquitoes resistant to the malarial parasite. Dr. James concluded his paper by noting that "if coupled with a mechanism for gene spread," his resistance genes "could become a self-sustaining disease control tool." Having developed just such a mechanism, Dr. Bier called Dr. James to propose a collaboration.

It took Dr. Valentino about two months to load all the necessary genetic elements onto a plasmid, a viruslike circle of DNA that genetic engineers use to insert genes into chromosomes. Some 680 wild mosquito larvae were injected with the cargo-carrying plasmid. About half grew to adults, which were mated with wild mosquitoes, and the progeny were then screened to see if the injected plasmids had successfully found their way to the eggs or sperm of the original larvae.

To help track the progress of the experiment, Dr. Gantz engineered a color marker into the plasmid's cargo, a gene that turned the mosquitoes' eyes red. Thus the appearance of red-eyed mosquitoes would mean the drive and its cargo had successfully been inherited.

Olga Tatarenkova, a member of Dr. James's team, picked up the task of screening 25,000 mosquito larvae. One Saturday morning in July, she found two larvae with

red eyes. After checking with other members to verify her finding, she emailed Dr. James to tell him the good news.

Dr. James, Dr. Gantz and Dr. Bier plan to refine the mosquitoes' genetics and conduct trials in cages. He hopes that eventually scientists in some country where malaria is endemic will invite them to conduct a field trial and will monitor it carefully to make sure there are no adverse affects, even though it's hard to see any ecological downside to protecting the mosquitoes against the malarial parasite.

Dr. Dimopoulos, who has engineered mosquitoes to rev up their immune systems and reject the malaria parasite, plans to add a gene drive as Dr. James has done, and to seek the Zambian government's approval for a trial in a large, greenhouse-like enclosure he operates in southern Zambia.

Rendering the wild mosquito population immune to the malaria parasite may seem a fairly minimal and benign intervention. But no gene drives have yet been released into the wild, and biologists are keen to avoid surprises that might arouse public hostility to the novel technology.

A more likely mishap is that the gene drive and its cargo genes will start to develop mutations that impair their inheritance or that natural selection will favor other genes that overwhelm them. The biologists could respond by developing new gene drives and cargoes, but the process could become uneconomical, in which case the new approach would fail or offer just partial advantages.

Dr. James plans to proceed in careful stages with the knowledge and approval of local authorities. "This is the kind of technology where the first trial has to be a success," he said.





NYT NOV 27, 2015

# Open Season Is Seen in Gene Editing of Animals

By AMY HARMON

SIOUX CENTER, Iowa — Other than the few small luxuries afforded them, like private access to a large patch of grass, there was nothing to mark the two hornless dairy calves born last spring at a breeding facility here as early specimens in a new era of humanity's dominion over nature.

But unlike a vast majority of

their dairy brethren, these calves, both bulls, will never sprout horns. That means they will not need to undergo dehorning, routinely performed by farmers to prevent injuries and a procedure that the American Veterinary Medical Association says is "considered to be quite painful."

Instead, when the calves were both just a single cell in a petri dish, scientists at a start-up company called Recombinetics used

the headline-grabbing new tools of gene editing to swap out the smidgen of genetic code that makes dairy cattle have horns for the one that makes Angus beef cattle have none. And the tweak, copied into all of their cells through the normal machinery of DNA replication, will also be passed on to subsequent generations.

"It's pretty cool," said Micah

*Continued on Page A22*



# VIEWING RESEARCH PARTICIPATION AS A MORAL OBLIGATION

## *In Whose Interests?*

BY STUART RENNIE

A moral paradigm shift has been proposed for participation in health-related research. It's not just a praiseworthy option, some say; it's a social obligation. Recasting research participation in this way would have global ramifications, however. Who ultimately stands to gain the most from it, and who has the most to lose?

Over the past few years, a growing number of people have called for reconceptualizing participation in health research as a moral obligation. John Harris argues that seriously debilitating diseases give rise to important needs, and since medical research is necessary to relieve those needs in many circumstances, people are morally obligated to act as research subjects.<sup>1</sup> Rosamond Rhodes claims that research participation is a moral obligation for reasons of justice, beneficence, and self-development: because we all benefit significantly from modern medicine, we are all required to do our part in advancing the state of medical knowledge.<sup>2</sup> Individuals who reap the benefits of medical knowledge without contributing through research participation are not

only acting unfairly toward others, but acting against their own self-interest. G. Owen Schaefer and colleagues argue that "because the enterprise of biomedical research produces the important benefit of medical knowledge that is an advantage to all, every individual has an obligation to support that system of knowledge generation by participating in biomedical research."<sup>3</sup> For this reason, they write, individuals normally ought to participate in clinical trials when presented with the option.

At the same time, such claims come with some important qualifications. Like most obligations, the moral obligation to participate in research is *prima facie* or not absolute; it may be legitimately overridden in particular cases by other important concerns. Moreover, there is no moral obligation to participate in research when, for example, the potential risks to the individual far outweigh the expected benefits, when a study is poorly designed, or when the research

Stuart Rennie, "Viewing Research Participation as a Moral Obligation: In Whose Interests?" *Hastings Center Report* 41, no. 2 (2011): 40-47.



# המקבל שרה מחבירו פרק תשיעי בבא מציעא קיב

עין משפט  
נר מצוה

ואידך הוא מיבעי ליה לכתניא • להענישו כאלו הוא טמל את  
נפשו כדתניא וכו' ומסקנא כל הכובש שכר שכיר וכו' : ואליו הוא  
נושא • כל עלמנו הוא מוסר נפשו עליו לעלות בכבש גבוה וסיכן  
בעלמו ליפול ולתלות באילן כשעלה עליו למסוק זיתים ולגדור  
חמרים ומסר נפשו עליו למיתה שמה תורה אור

יפול מן הכבש או מן האילן : ה"ג דריס ואידך ההוא מיבעי ליה לכתניא ואליו הוא  
ד"א ואליו הוא נושא את נפשו • כ"י  
ופליגי בה רב הונא ורב חסדא  
במשמעותא דקרא חד אמר נפשו של  
שכיר נענש עליו כאלו הורגו וחד  
אמר נפשו של גזלן הגיד לך הכובש  
שגורם מיתה לעלמו : וקבע • וגזול  
את גזוליהם ומה יקבע מהן את  
נפשם שגורמים הגזולים רעה לעלמן :  
אל תגזול דל כי דל הוא ואל תדכא  
וגו' • אף אם דל הוא ואין לו עזר  
אל תגזלוהו והוא אחד מארבע  
לשונו שכי משמש בהן אם : דהשתא •  
לאחר גזילה דהיינו גזולן : משום דנטלו  
נפש • והכי משמע וקבע את קבעיהם  
נפש את אשר קבעו את נפשם מהם :  
לדעתך • ולא מדעתו : חוזר • השכיר  
אלל בעל הבית אם לא נתן החנוני  
יבא חנוני • דמל הבית לשלם : איני

חוזר עליו או חיטו חוזר עליו • היכא דל"ל אני פוטרך לגמרי  
אפי' לא יתן לי פשיטא דחיטו חוזר דאם לא כן בכל  
מחילה בעלמא מיבעי ליה אי בעי קנין או לא והיכא דל"ל נמי  
אני פוטרך אם יפרע לי שולחני פשיטא דחוזר כיון דאין שולחני  
חולה ליתן לו והכא מיירי כשאמר  
ליה הפועל סתמא שיסמוך על שולחני  
ומיבעי ליה מי אמרי' דאדעתא  
דהכי סמך אם יתן לו או דלמא  
לגמרי פטורו אפילו לא יתן לו וא"ת  
פשיטא שלא פטרו לגמרי אלא דוקא  
אם יתן שהרי שולחני יכול לחזור בו  
אפי' במעמד שלשתן כיון שאין לבעל  
הבית בידו לא פקדון ולא מלוה וכיון  
דיכול לחזור מסתמא לא פטרו לגמרי  
דלאו בשופטני עסקין וי"ל דלעולם  
איכא למימר שפטרו לגמרי ומתחייב  
לו שולחני מדין ערב דכשם שמי  
השולחני הוי כאומר סמוך עלי ופטור  
בעל הבית לגמרי וה"ה דהוה מלי  
למיבעי אם השולחני יכול לחזור בו  
אם לאו דהא דהא תליא והשתא מוכח  
דמחילה אינה לריכה קנין דע"כ הכא  
בלא קנין איירי דקנין לא שייך אלא

לא שחתן לו  
שכרו רש"ל

כ"ק קי"י

קבא א מיי' פ"א מחל'  
שכירות הלכה ב  
סמך לאוין קפא פוש"ע  
ח"מ סי' שלט פ"ב :  
קבב ב עיי' כ"מ הלכה  
ד פוש"ע פ"א  
פ"ב :

קבג ג מיי' פ"א מחל'  
שכירות הלכה ד  
סמך עשין פ"א פוש"ע  
ח"מ סי' פ"א פ"ב :  
כעו"ע אה"ע סי' כח  
פ"ב פ"א :

קבד ד ה מיי' פ"א  
פ"א הלכה ג  
סמך לאוין קפא פוש"ע  
ח"מ סי' שלט פ"ב :



# Motivation Of Healthy Volunteers To Enroll In Phase 1 Or Basic Research Studies

- A. Financial incentive
- B. Accessing ancillary healthcare benefits
- C. Altruistic contribution to society



## אונקלוס

פרעה גוברין ואליא יתה  
נתת אתה ונתת כל דילה :  
\* וסליק אברם ממצרים הוא  
ואתה וכל דילה ולוט  
עמה לדרומא : \* ואברם  
פגור לתא בקעירא בבספא  
ובדהבא : \* ואול למשכנוהי  
בדרומא ועד בית אל עד  
אתרא די פרס תמן משכנה

בראשית יב יג לד ט  
פרעה אנשים וישלחו אתו ואת  
אשתו ואת כל אשר לו : יג \* ויעל  
אברם ממצרים הוא ואשתו וכל  
אשר לו ולוט עמו הנגבה : \* ואברם  
בבד מאד במקנה בכסף ובוזהב :  
\* וילך למסעיו מנגב ועד בית אל  
עד המקום אשר היה שם אהלה

## רש"י

וישלחו . כתרגומו ואליא : (א) ויעל אברם וגו' הנגבה . לבא לדרומה של ארץ ישראל כמו שאמר  
למעלה הולך וכסוע הנגבה להר המוריה ומכל מקום כשהוא הולך ממזרים לארץ כנען מדרום לכפון הוא  
מהלך מארץ מזרים בדרומה של ארץ ישראל כמו שמוכיח במסעות ובגבולי הארץ : (ב) כבד מאד . טעון  
משאות : (ג) וילך למסעיו . כשחזר ממזרים לארץ כנען היה הולך ולן באכסניות שלן בהם כהליכו למזרים  
למדך דרך ארץ שלא ישנה אדם מאכסניא שלו . ד"א (ב"ר) בחזרתו פרע הקפותיו : מנגב . ארץ

## הורה תמימה

ראתו"י) ובו לקה פרעה, שנאמר וינגע ה' את פרעה נגעים גדולים ואת ביתו"י  
[ירושלמי כתובות פ"ז ה"ט].

(כ) ויצו עליו פרעה אנשים וישלחו . א"ר יהושע בן לוי, בשביל ארבע פסיעות שלוח  
פרעה לאברהם נשתעבד בבניו ארבע סאות שנה, שנאמר ועבדום וגו' ארבע  
סאות שנה"י [סוטה מ"ו ב'] .

יג) ואברם כבד וגו' . תניא, רבי נהוראי אומר, התורה מכבדתו לאדם ומשמתו  
סכל רע בנערותו ונתנת לו אחרית ותקוה בזקנתו, וכן אתה מוצא  
באברהם אבינו ששטר את כל התורה, ומה כתיב ב', בנערותו דא ואברם כבד  
סאד בסקנה בכסף ובוזהב, ובזקנתו הוא אומר (פ' ח"י) ואברהם זקן בא בימים וה'  
ברך את אברהם בכל"י [ירושלמי קדושין פ"ד ה"ב] .

ג) וילך למסעיו וגו' . אמר רב יהודה אמר רב, כניין שלא ישנה אדם מאכסניא שלו,  
שנאמר עד המקום אשר היה שם אהלה בתחלה, ור' יוסי ב"ר הנינא אמר,  
דכתיב וילך למסעיו, סאי בינייהו, אכסניא דאקראי איכא בינייהו"י [ערכין פ"ז ב'] .

והנה מבורר מכאן דהלויה ע"י שליח הוי כמלוה  
בעלמו, שהרי פרעה לוח לאברהם ע"י אנשים  
וקרי ל' הלויה, וכן יש להביא רא' לזה מאגדה  
דב"מ פ"ז ב', כל מה שעשה אברהם להמלאכים  
בעלמו עשה הקב"ה לבניו בעלמו, וחשיב שם בשכר  
שאברהם הולך עמם לשלחם — וה' הולך לפניו,  
ואי ס"ד דמדינא מחויב בעלמו א"כ מאי רבותי,  
אלא דמדינא רשאי ע"י שליח, והוא לגדל חביבותי  
לאורחים הלך בעלמו ולכן קיבל שכר . ולא ראיתי  
להפסקים שיעירו בזה .

(א) ועיין לפנינו בפ' ח"י בפסוק ואברהם זקן מעיין  
למוד החירה של אברהם, וע"ע מעיין דרשא  
זו לפנינו ס"פ תבוא בפסוק למען תשכיל . (ב) פירש'  
למ"ד אשר ה' שם אהלה בתחלה משמע אכסניא  
דקבוע

הסאות הכתובים, אבל היכא שהבית אינו חס  
י"ל דהס אין נעשים . יח) מפרש בבבלי  
ס"ה ע"ז ב' דהוא מין שרץ במוח, ובגשון יוני  
כל מין מילה מאברי האדם . יט) נראה  
מדלא כתיב וינגע ה' את פרעה ואת ביתו  
גדולים, אלא נגעים גדולים ואת ביתו משמע  
עם בנגעים השייכים לביתו, וביתו זו אשתו .  
סנה סנה דעיקר השעבוד ד' מאות שנה הי'  
הלויה, דהא אברהם לא חסא בזה מאומה,  
דעיקר הסנה מהשעבוד מבורר לקמן בפרשה  
(ד), אלא ר"ל שזכה פרעה שישתעבדו לו  
אחר, וע' בחא"ג . ומה שחפס המספר  
הוא משום דעיקר מנות הלויה היא ד'  
פסיעות [ד' אמות] . —



## אונקלוס

סבות : יי ואתא יעקב שלים  
ברתא דשכח די פארעא  
דכנען פמיתה מפדן דאקס  
ושאקל קברא פמיתה יסודן  
ית-אהסנת חקלא די פדס-  
תפון משפנה מידא דבני-  
חמור אבוהי דשכח פמאה  
חורפן : י נאקס-תפון מדפחא  
ופלח-עלוהי קדס-אל אלקא

בראשית לג וישלח קנה  
סבות : ס יי ויבא יעקב שלים עיר  
שכח אשר בארץ כנען בבא מפקן  
ארס ויחן את-פני העיר : יס ויקן  
את-חלקת השדה אשר נטה-שם  
אהלו מיד בני-חמור אבי שכח  
במאה קשיטה : י נאב-שם מזבח  
ויקרא-לו אל אלהי ישראל : ס חסישי

## רשי

סבות קין בית חורף סבות קין : (יח) שלם. שלם בנופו שנתרפא מלעתו (שבת לג) שלם בממונו שלם חסר כלום מכל אותו דורון. שלם בתורתו שלם שכה תלמודו בבית לבן : עיר שכס. כמו לעיר וכמוהו (רות א) עד בואה בית לחם : בצוא מפדן ארס. כאדס האומר לחבירו יאל פלוני מבין מעי אריות ובא שלם. אף כאן ויבא שלם מפדן ארס מלבן ומעסו שמדונו לו בדרך : (יש) קשיטה. בכל מקום כגון עובר לסוחר : (כ) ויקרא לו אל אלהי ישראל. לא שהמזבח קרוי אלהי ישראל אלא על שם שהיה הקב"ה עמו והגילו קרא שם המזבח על שם הנס להיות שבו של מקום חכר בקריאת השם כלומר מי שהוא אל הוא הקב"ה הוא לאלהים לי ששמי ישראל וכן מליט במשה (שמות יז) ויקרא שמו ה' נסי לא שהמזבח קרוי ה' אלא על שם הנס קרא שם המזבח להזכיר שבו של הקב"ה ה' הוא נסי ורבותיט דרשו שהקב"ה קרא ליעקב אל (מגילה יח) ודברי תורה כפטיס יפולץ סלע מהחלקים

## תורה תמימה

(יח) ויבא יעקב שלם. אמר רב, שלם בנופו, שלם בממונו, שלם בתורתו (י) [שבת ל"ג א']. ויחן וגו'. שהו ויחן, רב אמר, מטבע תקן להם, שמואל אמר שווקים תקן להם, ור' יוחנן אמר מרחצאות תקן להם (י) [שם שם]. ויחן וגו'. מה היה עושה, עושה אמלון ומוכרין בשוק (י), מכאן שצריכין אנו לעשות תקנה כמו שעשו אבותינו הראשונים (י) [ירושלמי שביעית פ"ט ה"א]. (יט) במאה קשיטה. א"ר עקיבא, כשהלכתי לאפריקי היו קורין למעה קשיטה, למאי נ"ם. לפרושי. מאה קשיטה דאורייתא — מאה דנקיט (יח) [ר"ה כ"ו א']. (כ) אל אלהי ישראל. אמר רבי אלעזר, מעין שהקב"ה קראו ליעקב אל, שנאמר ויקרא לו אל אלהי ישראל, דאי ס"ד יעקב קרא למזבח אל, א"כ ויקרא לו יעקב

חיה. וע"ע מש"כ בענין זה לעיל בפ' בראשית בפסוק ויכחה בן עדן לעבדה ולשמרה (ב' ס"ו) ובפ' עקב בפ' ואכלת ושבעת וברכת את ה' (יד) בזול, וגם בשוק, בעבור העיר ובמקום אחד, ולא כמו שהיו רגילין מקודם לקנות באטלון שוים. (טו) כלומר להחזיק טובה למקום שקבלנו ממנו טובה הנאה וכמס"כ בדרשא הקודמת, יעו"ש. (טז) כלומר מסכנת קטנות, שהמעה היא אחת מנשית בדינר. וכתב מהרש"א דיש שייכות לדרשא זו עס זו שבפסוק הקודם שיעקב תקן לבני אותו המקום מנשעות, והיינו שתקן להם מנשעות קטנות הקלות ודרושות להנאה, עכ"ל. ולי נראה שמכיון ר' עקיבא צפשיטות

וקין, י"ח חדשים, ודו"ק. (יב) שלם בנופו — שנתרפא מלעתו, ושלם בממונו ותורתו י"ל דדריש כן ע"פ מ"ס בר"ם לך שהדרד ממעס את הממון ומבטל מן התורה [ועיי"ש במדרשים], וקמ"ל שליעקב לא נחמר מאומה בדרך מקניניו הנשמים והרוחניים. (יג) ענין תקון שווקים הוא ששעה הקונים למכירה בזול [ואולי עשה כן לצרכי אוכל נפש]. וכלל ענין התקונים הוא ענין הרגש תודה והכרת טובה לאותו המקום שקרבוהו וקבלוהו לאורח הארץ, וכמבואר בדרשא הבאה שמכאן אט למדין שחייב אדם לעשות דבר חיה למקום שבאה לו טובה כגאה ממנו, ודריש כן מלשון ויחן שהוא לשון



חמשה אלא מלמד שאף עכן היה עמהן לעולם הבא וכן  
אמר יהושע (יהושע שם, כה) 'יעפרך ה' היום הזה' היום  
הזה אתה עכור ואין אתה עכור לעתיד לבוא.

ב. דבר אחר 'זבח תודה יכבדנני' רבי הונא בשם רבי  
אחא יכבדני אין פתיב פאן אלא 'יכבדנני' פבור אחר  
פבור. דבר אחר 'זבח תודה יכבדנני' רבי ברכיה בשם רבי  
אבא בר כהנא פבדני אין פתיב פאן אלא 'יכבדנני' פבדני

פעולם הזה יכבדני פעולם הבא 'ושם דרך' אלו מסלקי  
דרבים. דבר אחר 'ושם דרך' אלו סופרים ומשנים שהן  
מלמדין את התינוקות באמונה. דבר אחר 'ושם דרך' רבי  
יוסי ברבי יהודה בשם רבי מנחם ברבי יוסי אלו חנונין  
שהן מוכרין פרות מעשרין לרבים. דבר אחר 'ושם דרך'  
אלו שהן מדליקין גרות כדי להאיר בהם לרבים דאמר  
רבי שמעון בן לקיש שאול לא זכה למלוכה אלא על ידי

שהיה זקנו מדליק גרות לרבים אמרו מבואות אפלות היו  
מביתו לבית המדרש והיה מדליק גרות בהם כדי להאיר  
בהם לרבים פתוב אחד אומר (דה"א ח, לג) 'ינר הוליד את  
קיש' וכתוב אחד אומר (ש"א ט, א) 'קיש בן אביאל' הא  
כיצד 'אביאל' היה שמו אלא על ידי שהיה מדליק גרות  
לרבים זכה ונקרא שמו 'נר'.

ג. דבר אחר 'ושם דרך' אמר רבי ינאי ושמ פתיב  
דשנים ארחה סגי שוי מעשה ברבי ינאי שהיה מהלך

בדרך וראה אדם אחד שהיה משפיע ביותר אמר לו משגח  
רבי מתקבלא גבן אמר לו אין. הכניסו לביתו האכילו  
והשקהו בדקו במקרא ולא מצאו, במשנה ולא מצאו,  
באגדה ולא מצאו, בתלמוד ולא מצאו, אמר לו סב בריך  
אמר לו 'ברך ינאי בביתה אמר לו אית בך אמר מה דאנא  
אמר לך, אמר לו אין, אמר לו אמר אכל פלבא פסתא  
דינאי, קם תפסה, אמר לו ירתותי גבך דאת מונע לי אמר  
לו ומה ירתותך גבי אמר לו חד זמן הוינא עבר קמי בית  
ספרא ושמעית קלהון דמיניקיא אמרין (דברים לג, ד) 'תורה  
צוה לנו משה מורשה קהלת יעקב' מורשה קהלת ינאי  
אין פתיב פאן אלא 'קהלת יעקב' אמר לו למה זכית

למיכלא על פתורי אמר לו מיומי לא שמעית מלא בישא  
וחרתי למרה ולא חמית תרין דמתפתשין דין עם דין ולא  
יהבית שלמא ביניהון אמר לו כל הדא דרך ארץ גבך  
יקריתך פלבא קרא עליה 'שם דרך' דשנים ארחה סגי שוי  
דאמר רבי ישמעאל בר רב נחמן עשרים וששה דורות  
קדמה דרך ארץ את התורה הדא הוא דכתיב (בראשית ג,

כד) 'לשמר את דרך עץ החיים' 'דרך' זו דרך ארץ ואחר  
כך 'עץ החיים' זו תורה 'ארצנו בישע אלהים' אמר רבי



“Aiva”

Concern For Anti-Jewish Enmity If  
Halacha Is Followed Without  
Modification



ה' א' כ"ה סיון ה'תשנ"א

ת"ת 3 סיון ה'תשנ"א

סכנה הוא מוכרח להזדקק לו אף בחלול שבת באיסור דאורייתא, וכ"ש כשנזדמן איזה אסון סמוך לביתו שקורין לרופא הסמוך יותר מאחר דלא מתקבל במדינותינו הדחיים שאמר אביי הוא סכנה ממש גם בעצם לגופו ממש מקרובי החולה, וגם אם הוא אינו חושש שתהא סכנה לו בעצמו יש לחוש לאיבה גדולה כל כך מצד אנשי המדינה וגם מהממשלה שיש ודאי לחוש גם לענייני סכנה מתוצאות זה, ואף שהתוס' שם ד"ה סבר תמהין איך אפשר להתיר משום איבה איסורא דאורייתא, כפי המצב במדינותינו בזמן הזה איכא מצד איבה סכנה גדולה אף במדינות שהרשות לכל אדם מישראל להתנהג בדיני התורה, שהוא עכ"פ שלא כשע"י זה לא ירצה להציל נפשות. ופלא על הגאון הח"ח (מ"ב סי' ש"ל ס"ק ח') שכתב דהא הרופאים אפילו היותר כשרים נוסעים כמה פרסאות לרפאות עכו"ם ושוחקין סממנים בעצמן ומסיק דמחללי שבת גמורים הם במזיד אף שיהיה איבה מזה, הא ברוסלאנד בעיירות הקטנות שהיה רק רופא אחד לכל הסביבה הרי ודאי ברור אם לא היה הולך לרפאות את העכו"ם היה ברור שהיו הורגין אותו בטענתם שגרם מיתה לבנם ובתם וכדומה וגם שופטי המדינה לא היו מענישין אותם כל כך או לגמרי לא היו מענישין את העכו"ם שהיה הורגו ואפילו באופן שהשופטין היו מענישין באיזה עונש קל הא היה שייך לחוש שיהרגו בצנעא, וגם הא חזינן שחשש לזה פן יעשה איבה מזה שלכן הדפיס למטה הגה על זה שכוונתו הוא רק במדינת אנדיא ואם לא היה זה חשש סכנה לכלל ישראל לא היה צריך להגיד זה, וכיון שאיכא עכ"פ ספק הא אף בשביל ספק קטן הוא לקולא בפ"ג. ועיין בחת"ס חיו"ד סימן קל"א שכתב בפירוש ואם יש באיבה זו חשש סכנת נפשות יש להתיר אפילו מלאכה דאורייתא. ולשון הדברי חיים (ח"ב או"ח סי' כ"ה) אחר שכתב דמשום איבה לא מחללינן שבת באיסור דאורייתא שמסיק, אך המנהג ברופאים שמקילין ושמעתי שהוא מתקנות ארצות להתיר להם, שלכאורה לא מובן איזה תקנה שייך בזה, וצריך לומר שכוונתו שאף שסובר בעצמו דאין לחוש לסכנה בשביל איבה, מ"מ לא אמר למחות בהרופאים שמקילין דהוא משום דלא ברור לו שליכא חשש סכנה מהטעם דאומדנא שלו שאין לחוש לסכנה הא היה זה רק על מקומו שאולי היה במקומו והסביבה הרבה רופאים ולא היה איכפת להו כל כך. שאף שודאי ניתוסף שגאה יותר בשביל זה הוא שגאה בעלמא כסתם שמעולם מעכו"ם לישראלים שיש שונאים ביותר שמ"מ אין בזה ענין סכנה, אבל ידע שודאי איכא מקומות שלא מצוי רופאים שיש שם חשש סכנה, אבל כתב שנוהגין הרופאים להקל גם במקומו ואינו מוחה בהם כי שמע שאיכא תקנה להתיר להם בכל מקום מטעם שלא יטעו להחמיר אף במקומות שהאיבה יביא לסכנה, כהא דמצינו בט"ז סימן שכ"ח

סק"ה שאף במזומן בכרי יעשו גדולי ישראל- ומביא מהא דנמצא הרבה פעמים בגמ' נמצאת מכשילם לעתיד לבא, וכ"ש בזה שאיכא כשלון גם תיכף משום שמצוי חולי עכו"ם מסוכנים בכל מקום וזהו טעם תקנת הארצות ואין זה ענין תקנה אלא מעיקר הדין לדידהו ולשון תקנה הוא על שיפרסמו זה, (עיין במנחות דף ס"ח ע"ב איכא לשון התקין לכוונה זו). והדברי חיים בעצמו אולי היה סבור דממקום למקום לא יבואו למילף עכ"פ לא מיחה אף במקומו שלא היה חשש סכנה, אבל בזמננו יש לחוש לסכנה כמדומני בכל מקום, וגם מצד פרסום הידיעות ע"י העתונים תיכף מה שנעשה בכל העולם איכא המכשול למילף ממקום למקום וגם הסתה להגדיל השנאה עד לרציחה גדול עי"ז לכן פשוט שבזמננו יש לדון זה כסכנה ממש, ויש להתיר כשנזדמן זה. מה ששמע בשם האדמו"ר מקלויזענבורג שליט"א שלא יקחו שחר עבור הריפוי ודאי אסור להרויח מחלול שבת אלא שצריך לעשות רק מדין הצלת, וגם הוא עצה טובה שלא יבא לטעות ולומר שיש בזה חשש סכנה אבל לומר שע"י יהא מלאכה הצריכה לגופה אין זה נכון לע"ד, וסברת טהרת המים דבשביל פ"ב הוא מלאכה שא"צ לגופה היא סברת מהרי"ק (סי' קל"ז) עיין בתשובותי אג"מ ח"א דאו"ח סימן קכ"א. ידידו,

משה פיינשטיין

## סימן פ

### יצאו להציל מתי מותרין לחזור למקומן

סוף חדש סיון תשל"ח.

מע"כ נכדי היקר הרה"ג ר' מרדכי טענדלער שליט"א.

הנה בדבר אלו שנתאגדו בנוא יארק וברוקלין לחבורה להצלת נפשות באשר שכמה פעמים אירע בכאן שאוכלוסי ישראל בחסד השי"ת הם מרובין, שאדם אחד בין בבית בין ברחובות פוסק מלנשום וכשמביאין לו שמה תיכף מיכל חמצן (אקסעדזען טענק) ועוד מיני כלים מדברים המועילין תיכף ממש הוא הצלה גדולה ויש שיותר לא צריך ויש שמועיל עד שיוכלו להביאו לרופאים באיזה בית חולים שבענין זה הוא ממש הזריזות אף לרגעים נחוץ מאד לקיום נפשו, ובלא זה עד שיבואו רופאים מבית החולים ומבתיהם נמשך זמן עד שכבר אין תועלת, ודאי דבר גדול הוא וייתר חילם וכוחם ויתברכו מהשי"ת כל החברים שנתאגדו לעשיית ענייני הצלה אלו לשם שמים להצליח במעשי הצלתם ולהתברך בכל.



בענין נכרי שרוצה שיקבע לו המשכיר מזוזה בפתחו ז' מנחם אב תשי"ט. מע"כ ידידי ואהובי הרה"ג מוהר"ר אפרים גרינבלאט שליט"א.  
בדבר נכרי ששכר דירה מאחד ורוצה דוקא שיקבע לו מזוזה בפתחו שרמ"א ביו"ד סימן רצ"א סעיף ב' מתיר במקום דאיכא למיחש משום איבה ושירע משום זה לישראל, שנסתפקת באם החשש הוא רק שיצא הנכרי מהדירה אם הוא כמו שמרע לו שמפסידו שכר הדירה שיזדמן שוכר אחר או שהוא רק כמניעת הריוח ואולי אף משום הפסד אסור.

הנה לע"ד משמע דהרמ"א מתיר בשביל שני דברים משום איבה אף שהוא באופן שאין לו מה לירא מהעכו"ם בשביל איבתו, וכן מתיר כשיש לחוש שירע לישראל אף שלא יעשה שונאו בזה כגון שיקבל מה שיאמר לו הישראל שהיכא שפטור ממזוזה יש איסור אף לישראל וכיון שבית הנכרי פטור הוא אסור ליתן לו אבל מ"מ ירע לו בעד זה נמי מותר, והוא דושירע משום זה לישראל הוא ואו המחלקת כפירוש או שירע. דהא אין לפרש שהוא לטעם על היתר דאיבה שהוא משום שיש לחוש שירע לו משום זה, דמ"ש מהא /יו"ד/ דבסימן קמ"ח סעיף י"ב לענין שנוהגין בזמננו היתר משא ומתן בימי אידיהן כתב רק דאית בזה משום איבה ולא הוסיף לבאר פירוש שהוא משום שירעו להישראל באיבתו ומ"ט נקט בכאן באור על הקפידא להתיר מחשש איבה. דמשם משמע דא"צ באור דפשיטא דאיבה שיש לעכו"ם על ישראל הוא דבר שיכול להביא לידי הפסדים והיזקות גדולות, וגם אפשר לפעמים לבא לידי סכנה דלכן אף לאולודי בשבת אי לאו דאין לחוש לאיבה מטעם דאית ליה לאשתמוטי היה מותר משום איבה כדאיתא בע"ז דף כ"ו. והתם בעצם יש להקשות דהא התם ודאי לא כל חששות דאיבה שוין דלחלל שבת ולעבור על שאר איסורין דאורייתא לא הותר בחשש דאיבה שהוא רחוק לחשש סכנת נפשות ועיין בחת"ס סימן קל"א הובא בפ"ת יו"ד סימן קנ"ד סק"ב דבסתם איבה אין להתיר מלאכה דאורייתא שכתב ואם יש באיבה זו חשש סכנת נפשות יש להתיר אפילו מלאכה דאורייתא ומ"מ לא נקט הרמ"א באור בשביל איזה איבה התירו לישא וליתן בימי אידיהן וליילד העכו"ם.

ולכן הנכון לע"ד בזה דאיבה מעכו"ם שאמרו חכמים לנו לחוש יש בזה שני דברים (א) שיש איבה כזו שירצה העכו"ם בשביל זה שעשה הישראל לנקום מהישראל (ב) דגם בלא זה ואף שלא עשה לו הישראל דבר שירצה לנקום בשביל זה אבל אם נעשה לו שונאו, הרי אף בישראל שלא חשודים על שפיכות דמים דרשו חז"ל והובא בפרש"י בחומש פ' שפטים על הקרא וכי יהיה איש שנא לרעהו והכהו נפש ומת שמי שעבר על לא תשנא סופו בא לידי ש"ד, וכ"ש בעכו"ם שחשודים על ש"ד גם בלא שום טעם שבשנאתם ירצו להרוג וישתדלו קצת על זה. ולכן אין צורך לבאר פירוש כי לשון איבה עצמה שהוא שנאה הוא כמפורש ממילא מה שאפשר לבא מזה גם לידי רציחה.

אבל ממילא יש חלוק לדינא דמצד שנעשה שונאו כדבר הב' אף שזה עושה שיהרגו כשיזדמן לו בקל וגם ישתדל שיזדמן לו כפי האפשר לו בקלות, אף שהוא מדה שהיה שייך לחלל שבת ע"ז, מ"מ אסור לעבור איסור דאורייתא, דהוא רק כניתוסף עוד מזיק בעולם שצריך ליזהר ממנו. והוי זה כהא דשבת דף קכ"א שא"ר הונא להגברא דקטיל זיבורא שלימתינהו לכולהו, ומסתבר דאף רבא בריה דפליג עליה, הוא רק דזיבורא שנמצא בין בנ"א נידון כרץ אחריו לנושכו וא"א ליזהר ממנו, ועיין במ"מ פ"א משבת ה"ד לענין החמשה שנהרגין בשבת שדעת הרמב"ם שפ"נ הוא בהראותן לבד וזהו טעמו של רבא בר"ה בנחשים ועקרבים בכ"מ שנראו, אבל ודאי גם לדידה אסור לבקש זיבורא ושאר מזיקין להורגם בשבת. ואף בחול ליכא שום חיוב לבקש אחריהם ולהורגם, וגם לא מצינו איסור אף לסייע להוליד אריות ודובים וכדומה וכל אדם ישמור עצמו וילדיו מהם. וכ"כ אין להתיר איסורים כדי שלא יעשה שונאו דהוא רק כסיוע ממנו שיוולד עוד מזיק בעולם, ורק שמ"מ התירו איסורים דרבנן גם בשביל זה שלא יהיה מזיק זה דאיבת עכו"ם על ישראל בעולם. והטעם אולי הוא משום שקשה ליזהר ממזיק שיש בו דעה ותחבולה להרע יותר מבע"ח המזיקים שאין בהם דעה ותחבולה להזיק, אבל אין זה טעם להתיר איסורים דאורייתא. אבל כשהאיבה היא מדבר הא' שירצה העכו"ם לנקום הוי זה כרץ אחריו שמותר אף במזיקים בע"ח לחלל שבת אף באיסור דאורייתא, וכ"ש באדם הרץ להרוג וזה שרוצה לנקום הוא כרץ להרוג.

ולכן דבר שיביא שהעכו"ם ירצה באיבתו לנקום כגון כשלא ירצה לכבות הדליקה שבבית עכו"ם או שמילדת ישראלית לא תרצה ליילד לעובדת כוכבים באופן שליכא לאשתמוטי שלא יקבלו מה שתאמרי שאסור ליילד בשבת לאלו דלא מנטרי שבתא שאם תמות ותחלה מזה ינקום העכו"ם באיבתו עליה על שלא הולידה לאשתו ובתו שעיד"ז מתה וחלתה הוא כרץ אחריו שמותר לעבור אף על חלול שבת דאורייתא ושאר איסורין ודברים שמביאים לסתם איבה שהוא שנאה בעלמא כגון כשלא ישאו ויתנו עמהם בימי אידיהן וכדומה אף שג"כ אפשר לבא לסכנת נפשות התירו רק



# Tefilah

## Efficacy of Prayer



בא"ש. חלה וא"ת דגרסי בא"ש: כאלו שופך דמים. מפני שבני אדם שנכנסין לבקרו עושים לו לחולה כל לרכיו: לא שיחיה ולא שימות. שהרי אינו יודע בענייניו של חולה: דלא ליתרע מזליה. דדילמא מתלגלג לאלתר אי נמי דלא ליסתעי מזלי עילויה: מכאן ואילך. חזי דלא מתרפא אמר לכו תורה אור

פוקו ואכריזו: ריעים כנעמן. שריפאווהו מלרעתו כגון אלישע דהוא נביא וזקן והשיאו עלה לנעמן: אם יאמרו לך נטרים בנה. בית המקדש: וזקנים אומרים סתור. ואל תבנה: וסימן לדבר מרחצתם. דכתיב (מלכים א' יב) ויעזוב את עלות הזקנים וגו' וגררצ בית המקדש על אותה עלה והמורה לא פירש בבית המקדש ואיכא ברייתא דקתני בהדיא בבית המקדש: לא לסעוד. כמו (נמדרר סו) ופקודת כל האדם מתרגמין וסעודא: תלת שעי קמייחא רווחא דעסיה. כדאמר בעלמא (ב"ב סו:) אילני יומא אילני קלירא ודילמא אמר לא אלטריך למבעי רחמי עליה דאינו כל כך חולה: יסעודו. כמו ולחם לבד

רב חלבו באיש לא איכא דקא אתי אמר להו לא כך היה מעשה בתלמיד אחד מתלמידי ר' עקיבא שחלה לא נכנסו חבמים לבקרו ונכנס ר' עקיבא לבקרו ובשביל שביבדו וריבצו לפניו היה א"ל רבי החייתני יצא ר' עקיבא ודרש "כל מי שאין מבקר חולים באילו שופך דמים כי אתא רב דימי אמר כל המבקר את החולה גורם לו שיחיה וכל שאינו מבקר את החולה גורם לו שימות מאי גרמא אילימא כל המבקר את החולה מבקש עליו רחמים שיחיה וכל שאין מבקר את החולה מבקש עליו רחמים שימות שימות ס"ד אלא כל שאין מבקר חולה אין מבקש עליו רחמים לא שיחיה ולא שימות \*רבא יומא קדמאא דחליש אמר להון לא

באיש. חלה: אין מבקש עליו רחמים לא שיחיה ולא שימות. נראה בעיני דה"ק פעמים שגריך לבקש רחמים על החולה שימות כגון שמלטער החולה בחליו הרבה ואי אפשר לו שיחיה כדאמרין בפרק הנושא (כתובות קד.) דכיון דחזאי אמתיה דרבי דעל כמה זמנין לבית הכסא ואגח תפילין

וקא מלטער אמרה יהי רלון שיכופו העליונים את התחתונים כלומר דלימות רבי ומס"ה קאמר להמבקר חולה מועילו בתפלתו אפי' לחיות מפני שהיה תפלה יותר מועלת ומי שאינו מבקר חין לריך לומר שאינו מועילו לחיות אלא אפי' איכא דאיכא ליה הגאה במיתה אפי' אותה וזטרתי חיו מהגה: לא ליסעוד איניש. לא יבקר ופקודת כל האדם מתרגמין וסיעודא: קלירא בתלת שעי קמייחא רווחא דעסיה. וכסבור המבקר שנתרפא ואין לריך לבקש רחמים עליו: בתרייתא תקיף חולשיה. וכסבור שהוא באפס תקוה ומתיאש מן הרחמים: לא יסב לא על גבי מטה ולא על גבי ספסל. איכא מאן



אברהם / סימן קיא א"ת ג

בענין אינשורענס אם יש בזה חסרון ח"ו  
בבטחון בהשי"ת או לא

לחכם אחד.

כ"ז מרחשון תשכ"ד.

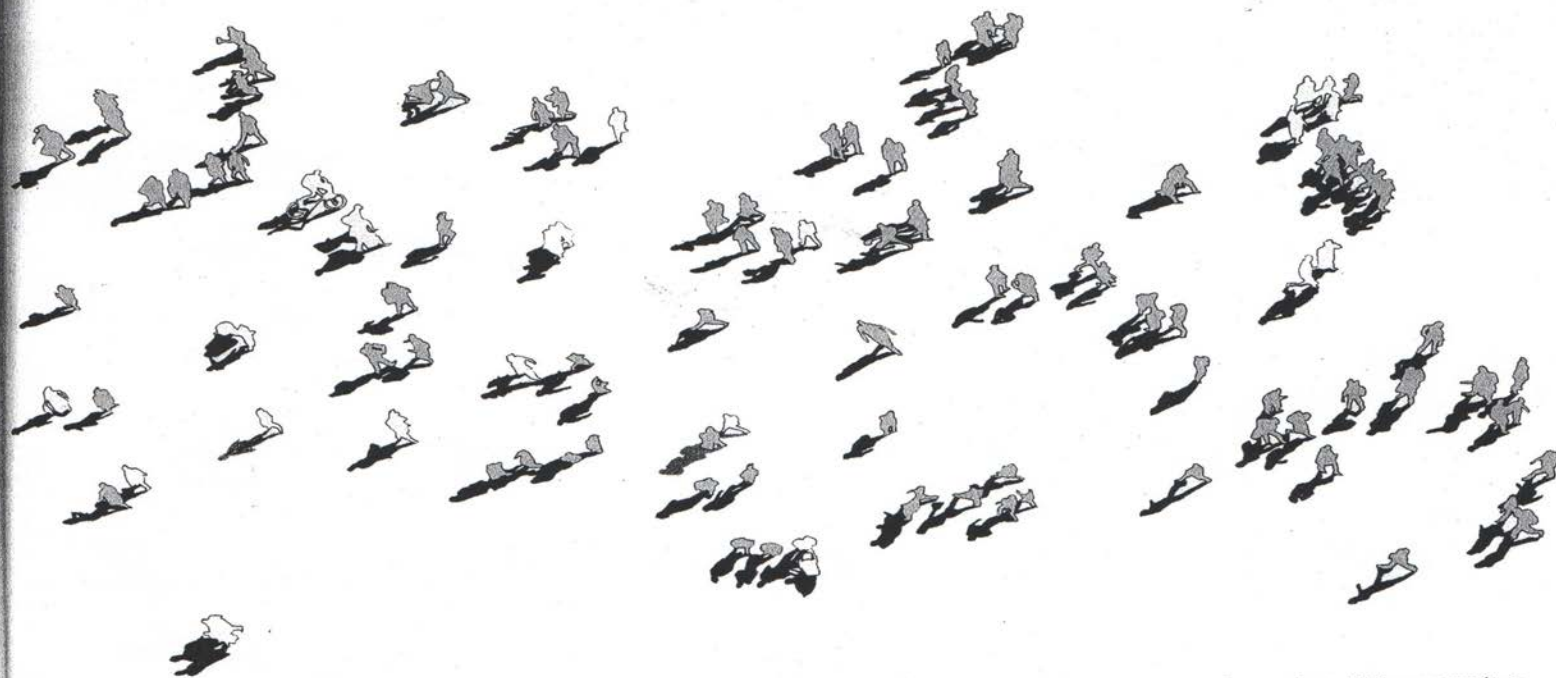
בדבר אם יש איזה מעלה או גם איזה חשש איסור  
ליקח אינשורענס פאליסע מצד שהוא ח"ו  
כחסר לו בטחון בהשי"ת שביכלתו לעשרו שישאר  
אף אחריהו ליורשיו סך גדול. הנה לע"ד אין בזה שום  
חסרון בבטחון בהשי"ת, דהוא ככל עניני מסחר  
שהאדם לא רק שדשאי אלא גם מחוייב לעשות  
מסחר ועבודה לפרנסתו ואסור לו לומר שאף אם  
לא יעשה כלום יזמין לו השי"ת פרנסתו באיזה  
אופן, דמנא לו שיש לו זכות כזה, לבד האיסור  
לסמוך על הנס אף לאלו שראוין להעשות להם נס,  
דהא אסור אף להתפלל שיעשה לו השי"ת נס כמפורש  
בברכות דף ס' שעל יהי רצון שתלד אשתי זכר  
כשהיא מעוברת ה"ז תפלת שוא הקשה הגמ' מלאה



# TECHNOLOGY FEATURE

# A MOST EXCEPTIONAL RESPONSE

*Sometimes a drug causes a tumour to completely recede, but only in a tiny percentage of people. Scientists want to decipher such outlier responses for the benefit of all patients.*



BY VIVIEN MARX

If Patient X were like most people with advanced bladder cancer, she would probably be dead by now. After her first diagnosis, she received standard chemotherapy. It failed. Then she entered a clinical trial for a drug that was originally approved to treat other tumour types: would it also work in metastatic bladder cancer? Apparently not — none of the other patients in the trial did well.

Yet Patient X thrived. Her tumour completely disappeared, says computational biologist Barry Taylor at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York, where Patient X was treated. Today, a little more than five years after treatment, she is healthy and has no evidence of disease<sup>1</sup>.

Patient X (her identity is shielded to protect her privacy) is an exceptional responder, one of those rare individuals who have a dramatically positive response to a therapy that does little or

nothing for most other patients. This response is not unique to cancer. Immunologists, for example, have discovered why some individuals can be HIV-positive and yet avoid the symptoms of AIDS.

By definition, exceptional responses are rare, which makes them hard to study. Their anecdotal nature seems to contradict the teachings on statistically sound results in biomedical research. In a clinical trial, even if there are several exceptional responders, a drug will ►

ADAPTED FROM NIEL TONIGGETT



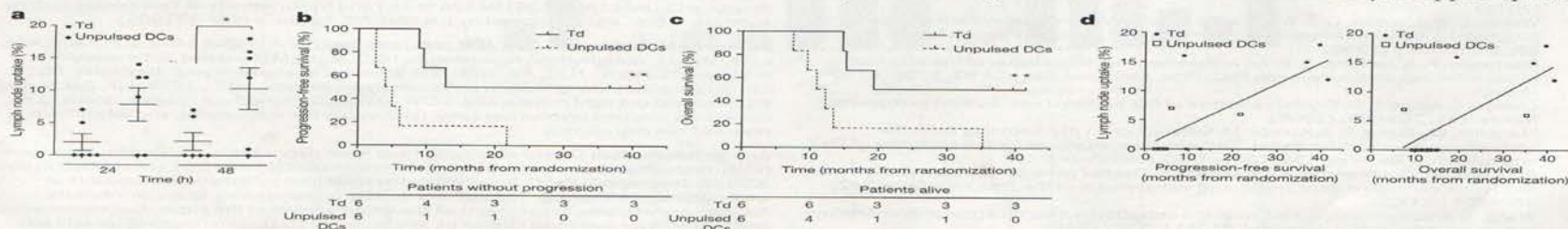
# Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients

Duane A. Mitchell<sup>1,2,3\*</sup>, Kristen A. Batich<sup>2,3\*</sup>, Michael D. Gunn<sup>4,5</sup>, Min-Nung Huang<sup>5</sup>, Luis Sanchez-Perez<sup>2</sup>, Smita K. Nair<sup>6</sup>, Kendra L. Congdon<sup>2</sup>, Elizabeth A. Reap<sup>2</sup>, Gary E. Archer<sup>1,2</sup>, Annick Desjardins<sup>1,2</sup>, Allan H. Friedman<sup>1,2</sup>, Henry S. Friedman<sup>1,2</sup>, James E. Herndon II<sup>7</sup>, April Coan<sup>7</sup>, Roger E. McLendon<sup>1,3</sup>, David A. Reardon<sup>1,2</sup>, James J. Vredenburgh<sup>1,2</sup>, Darell D. Bigner<sup>1,2,3</sup> & John H. Sampson<sup>1,2,3,5,8</sup>

After stimulation, dendritic cells (DCs) mature and migrate to draining lymph nodes to induce immune responses<sup>1</sup>. As such, autologous DCs generated *ex vivo* have been pulsed with tumour antigens and injected back into patients as immunotherapy. While DC vaccines have shown limited promise in the treatment of patients with advanced cancers<sup>2–4</sup> including glioblastoma<sup>5–7</sup>, the factors dictating DC vaccine efficacy remain poorly understood. Here we show that pre-conditioning the vaccine site with a potent recall antigen such as tetanus/diphtheria (Td) toxoid can significantly improve the lymph node homing and efficacy of tumour-antigen-specific DCs. To assess the effect of vaccine site pre-conditioning in humans, we randomized patients with glioblastoma to pre-conditioning with either mature DCs<sup>8</sup> or Td unilaterally before bilateral vaccination with DCs pulsed with *Cytomegalovirus* phosphoprotein 65 (pp65) RNA. We and other laboratories have shown that pp65 is expressed in more than 90% of glioblastoma specimens but not in surrounding normal brain<sup>9–12</sup>, providing an unparalleled opportunity to subvert this viral protein as a tumour-specific target. Patients given Td had enhanced DC migration bilaterally and significantly improved survival. In mice, Td pre-conditioning also enhanced bilateral DC migration and suppressed tumour growth in a manner dependent on the chemokine CCL3. Our clinical studies and corroborating investigations in mice suggest that pre-conditioning with a potent recall antigen may represent a viable strategy to improve anti-tumour immunotherapy.

To evaluate the influence of vaccine site pre-conditioning on DC migration clinically, we conducted a randomized and blinded clinical trial in

newly diagnosed glioblastoma (GBM) (Extended Data Fig. 1). A total of 13 patients consented to this trial but only 12 were randomized as 1 progressed before randomization (Extended Data Table 1). Patients were randomized to unilateral vaccine site pre-conditioning with unpulsed, autologous DCs<sup>8</sup> or Td, on the basis of our hypothesis that it would induce inflammation at the vaccine site<sup>13</sup>. The accumulation of injected DCs in vaccine site-draining lymph nodes (VDLNs) was significantly greater in patients given Td (Fig. 1a). Moreover, Td-treated patients also showed a significant increase in both progression-free survival (Fig. 1b) and overall survival (Fig. 1c) compared to DC-treated patients. From the time of diagnosis, patients in the DC cohort had median progression-free and overall survivals of 10.8 and 18.5 months, respectively. Thus, the median progression-free and overall survivals for the DC cohort were consistent with patients treated with the standard of care<sup>14</sup>. Three censored patients from the Td cohort did not progress and were alive at the time of survival analysis (>36.6 months). Overall, these prognostic factors varied across both treatment groups as expected in a small clinical trial. However, there was no discernible trend across prognostic factors that would suggest that these factors alone account for the observed differences in survival between cohorts. Using both a previously published recursive partition analysis<sup>15</sup> and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) nomogram<sup>16</sup> for predicting outcome of patients with GBM, Td-treated patients exceeded expected survival times by a far greater degree than did DC-treated patients in both cases by nearly the same amount (Extended Data Table 1). The vaccine responses in long-term survivors varied in durability, but pp65-specific



**Figure 1 | Td pre-conditioning increases DC migration to VDLNs and is associated with improved clinical outcomes.** **a**, DC migration in Td ( $n = 6$ ) versus unpulsed DC ( $n = 6$ ) patients (two sample  $t$ -test,  $P = 0.049$ ). Mean  $\pm$  s.e.m.,  $n$  values represent biological replicates of patient bilateral inguinal lymph nodes (iLN). **b**, **c**, Patient progression-free survival (**b**) and overall survival (**c**) (log-rank test,  $P = 0.013$ ). **d**, Hazard ratios (HRs): DC

migration efficiency from Td and DC cohorts showing the effect of a 1-unit increase in the percentage migration on progression-free (left) and overall (right) survival (Cox proportional hazards model, progression-free survival HR = 0.845  $P = 0.027$ ; overall survival HR = 0.820  $P = 0.023$ ). In **b** and **c**,  $n = 3$  censored Td patients (no progressive disease at survival analysis).

<sup>1</sup>Preston Robert Tisch Brain Tumor Center, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>2</sup>Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>3</sup>Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>4</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>5</sup>Department of Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>6</sup>Division of Surgical Sciences, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>7</sup>Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA. <sup>8</sup>Department of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA.

\*These authors contributed equally to this work.



# Which Prayer For The Critically III

דעת  
אַתָּה חוֹנֵן לְאָדָם דַּעַת  
וּמִלְמַד לְאָנוּשׁ בִּינָה.  
חַנּוּנוֹ מֵאַתָּךְ דַּעַת בִּינָה וְהַשְׂכִּיל.  
בָּרוּךְ אַתָּה יְהוָה, חוֹנֵן הַדַּעַת.

119

שחרית לחול - עמידה

רפואה  
רַפְּאֵנוּ יְהוָה וְנִרְפָּא  
הוֹשִׁיעֵנוּ וְנוֹשְׁעָה, כִּי תִהְלָתֵנוּ אַתָּה  
וְהַעֲלֵה רַפּוּאָה שְׁלֵמָה לְכָל מְבוֹתֵינוּ

*The following prayer for a sick person may be said here:*  
יְהִי רָצוֹן מִלְפָּנֶיךָ יְהוָה אֱלֹהֵי וְאֱלֹהֵי אֲבוֹתַי, שֶׁתְּשַׁלַּח מִהֲרָה רַפּוּאָה שְׁלֵמָה  
מִן הַשָּׁמַיִם רַפּוּאָת הַנֶּפֶשׁ וּרַפּוּאָת הַגּוּף לַחֲוִלָּה/לַחֲוִלָּה *name of patient*  
בֶּן/בַּת *mother's name* שְׂאֵר חוּלֵי יִשְׂרָאֵל.

כִּי אֵל מֶלֶךְ רוֹפֵא נָאֵמָן וְרַחֲמָן אַתָּה.  
בָּרוּךְ אַתָּה יְהוָה, רוֹפֵא חוּלֵי עַמּוֹ יִשְׂרָאֵל.



# Halachic Prayer??

**VAAD HARABBANIM**  
**Le'inyanei Tzedaka Inc.**  
**221 Regent Drive**  
**Lakewood, NJ 08701**

PRESORTED  
 FIRST CLASS  
 U.S. POSTAGE  
**PAID**  
 MAILWAY

1 1 2 \*\*\*\*\*AUTO\*\*5-DIGIT 10952

*Received*  
*28 Nov 2015*

Mr. Community Synagogue of Monsey  
 4 Cloverdale Rd  
 Monsey NY 10952-2401



**1**

## The Prayer Of The Gedolei Hador At The Time Of Lighting Chanukah Candles

☐ For each name \$36

**2**

## Yeshuos At The Minyan Kohanim Facing the Kodesh Hakodoshim On Zos Chanukah, day of great segulah

☐ For each name \$72

**3**

## 8 days of chanukah in 5 mekomos hakedoshim, your name will be mentioned every day

- |                    |               |
|--------------------|---------------|
| 1. Kosel Hamaaravi | 4. Amukah     |
| 2. Kever Rachel    | 5. R. Yehudah |
| 3. Meron           | bar Ilai      |

☐ For each name \$120

I wish to participate in the raffle of the one-of-a-kind Tehillim of Harav Chaim Kanievsky shlita  
 and Harav David Abuhazeira shlita for berachah and yeshu'ah that bears a personal blessing in their own handwriting

and I donate the sum of: ☐ \$180 ☐ \$260 ☐ \$\_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Address: \_\_\_\_\_ Phone: \_\_\_\_\_

## Tefilas Hatzaddikim at the Time of Candlelighting



To the  
 honorable Gedolei  
 and Tzaddikei Hador shlita, please  
 pray and beseech:

### At the time of candlelighting and on Zos Chanukah

Name: \_\_\_\_\_

Mother's name: \_\_\_\_\_

- ☐ success ☐ parnassah ☐ refuah sheleimah  
☐ to have children ☐ nachas from the  
 children ☐ shidduch ☐ protection from  
 illness ☐ special \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Mother's name: \_\_\_\_\_

- ☐ success ☐ parnassah ☐ refuah sheleimah  
☐ to have children ☐ nachas from the  
 children ☐ shidduch ☐ protection from  
 illness ☐ special \_\_\_\_\_



# 1877-722-2646

221 Regent Drive Lakewood, NJ 08701  
 Tax ID# 37-1456890

Fax: 1877-KVITTEL  
 (1877-584-8835)

1888-36-36-248  
 International toll-free number

In Canada:  
 5831 Esplanade Montreal  
 Quebec Canada h2t3a2

**All donations are tax deductible. Please make checks payable to Vaad Harabbanim**  
 In accordance with U.S. tax law requirements regarding deductibility of contributions, VAAD HARABBANIM LE'INYANEI TZEDAKA INC. shall have full dominion, control and discretion over this gift. All contributions subject to final board approval.