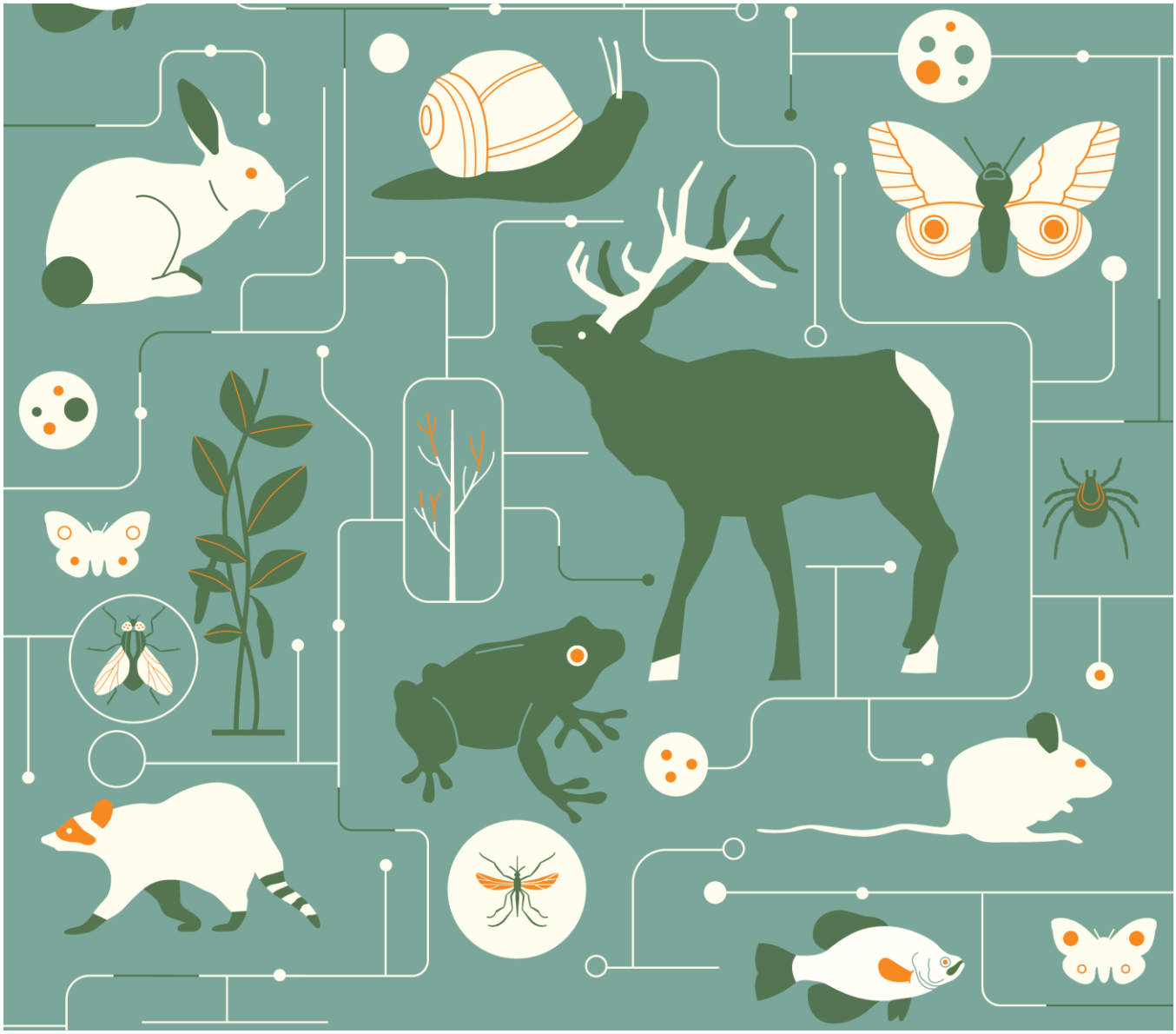

基因驱动

寻求机遇，实现风险最小化

中国科学院上海生命科学信息中心

上海市生物工程学会

2020 年 8 月

基因驱动：寻求机遇，实现风险最小化

编者按：未来，人们有可能利用新兴生物技术，通过少量且持续性投入实现对整个生态系统的调控，例如，基因驱动（gene drives）。2020 年 5 月，美国约翰霍普金斯大学卫生安全中心（Johns Hopkins Center for Health Security）发布报告《基因驱动：寻求机遇，实现风险最小化》（Gene Drives: Pursuing Opportunities, Minimizing Risk）。报告旨在面向制定和实施基因驱动政策的管理者，分析当前基因驱动技术的现状、相关应用、安全风险、管理政策等，并从 7 个方面提出了相关建议。

1. 概述

基因驱动（gene drives）作为一种生物技术，可以在释放到野外后，无需人为干预下控制几乎所有的群体遗传。虽然目前还处于研发阶段，基因驱动已经具有许多潜在的益处，包括控制入侵物种、减少疟疾负担及其他疾病的媒介传播风险。不过，因存在潜在风险，相关研究和开发也引起了重大争议。这些风险包括：基因驱动传播引发的意外生态后果可能不受控，甚至直接或间接影响目标物种或其他物种。例如，蚊子种群数量的变化可能对以蚊子为食物来源的物种造成意想不到的后果，甚至在消灭一种疾病后增加其他疾病的发病率。因此，正在进行基因驱动研发的国家应该具有响应的管理和监督框架，但目前大多数国家并没有。除了“目标疟疾（Target Malaria）”（旨在利用基因驱动技术通过高度合作来消灭疟疾），国际上还没有对基因驱动研究或部署的方法或协调工作。

基因驱动是一种允许基因通过种群传播的工具，不需要考虑宿主的健康成本。有的个体可能比种群中其他个体的健康水平高一些或低一些；相对健康的个体其存活和繁殖几率更大，因此它们能够将更多遗传物质传递给下一代。另外，基因驱动是可以用于改造野生种群的遗传工具。“基因驱动”一词并不指向任何特定的技术或遗传机制，这是一个功能性术语，其定义特性是它提高了自身的遗传率。因此，基因驱动是一种自私的遗传因素。自然界中的案例比如果蝇 P 元素转座子是自然发生的基因驱动。过去数十年，它在果蝇种群中传播，遗传研究人员对其也进行了深入研究。

作为一项生物技术，基因驱动能够使得因健康等因素而无法传递的基因传递下去。对机体健康不会造成负面影响的基因可能并不需要基因驱动，因为这样的基因可以通过种群传递下去。这项技术的潜在应用包括改变或减少野生物种，例如传播人类疾病的昆虫，或造成生态危害的入侵物种，或改造具有经济价值的物种。

具有自我传播能力的人造生物制剂已经引发了道德、安全和保障方面的担忧。需要特定的治理方式，制定政策，建立规范和法规，管理基因驱动带来的潜在风险。该领域的科学家已经为负责任的基因驱动研究制定了重要的遏制措施和安全指南，但是国家和国际水平的基因驱动监管仍存在差距。

基因驱动的技术特征及其实施机制使得调控基因驱动的工作更复杂，包括向目标位置以外区域传播的能力，精确模拟其效果和动态的固有难度等。

（1）技术的效益和风险

在当今生物技术创新时代，基因驱动是一项能够独一无二地解决多个高优先级、高水平挑战的技术，否则这些挑战将需要昂贵且持续的干预措施。在基因驱动的潜在效益中，最重要的是能够显著降低媒介传播疾病给人类带来的负担。当前媒介传播疾病的防控需要公共卫生、医疗、媒介控制及其他领域的协同合作。基因驱动旨在解决上述问题，通过减少携带疾病的媒介数量、消除农药的持续使用或预防性治疗来减少感染的可能性。同时，基因驱动还可以用于减少重要经济动物或植物的疾病负担，包括提高重要经济物种的抗病能力或减少害虫对重要经济物种的感染。基因驱动的另一个预想应用效益是管控入侵物种，实现入侵物种的环境管理，减少有毒杀虫剂的使用，并且可以在广泛的地理范围实现。最后，气候变化是最紧迫的全球问题，基因驱动也可以在其中发挥作用，例如，通过靶向基因驱动，可以保护对环境条件相对敏感的动植物。

除了上述的效益外，在应用前需认真考虑基因驱动的相关风险。风险之一是含有基因驱动的个体具有跨国传播的潜能，特别是在这项技术存在高度争议且多数国家缺乏适当、明确的监管策略的情况下。目前更多的讨论在于如何允许并推进这样的研究以及可能的部署，其中包括生物污染战略、生态运动、国家治理结构，以及国际政治的影响等。其次，基因驱动还存在无意间造成目标物种脱靶的潜在风险，包括未能产生预期效果、给目标物种造成有害或不可预见的变化。即

使驱动确实在目标物种中发挥了所需作用，由于生态模型的复杂性，难以预测目标物种的改变或抑制将如何影响生态系统。一旦改变目标物种，可能会出现迭代和自我放大效应，包括相关捕食者或被捕食物种数量的减少，或导致另一类物种占据目标物种的位置等。此外，另一个风险是内部杂交以及目标物种及近亲物种间的杂交。杂交可能导致驱动的无意义转移以及向非目标物种的传播。最后，目前还不清楚同一目标物种中的两个基因驱动将如何在分子水平相互作用。驱动可能互相抵消、彼此推进，或者有可能完全不互动。随着更多的研究发现，这个问题的解答将会特别重要。

（2）何谓基因驱动？

基因驱动不同于其他基因工程生物，因为它们的设计使其以超过孟德尔的速率来传播其携带的任何基因。在超孟德尔遗传中，子代从各个亲本获得 2 套不同的染色体，但所有或大部分幸存的子代将携带并表达基因驱动，并以这种方式通过连续繁殖实现自我传播（图 1A 和 B）。

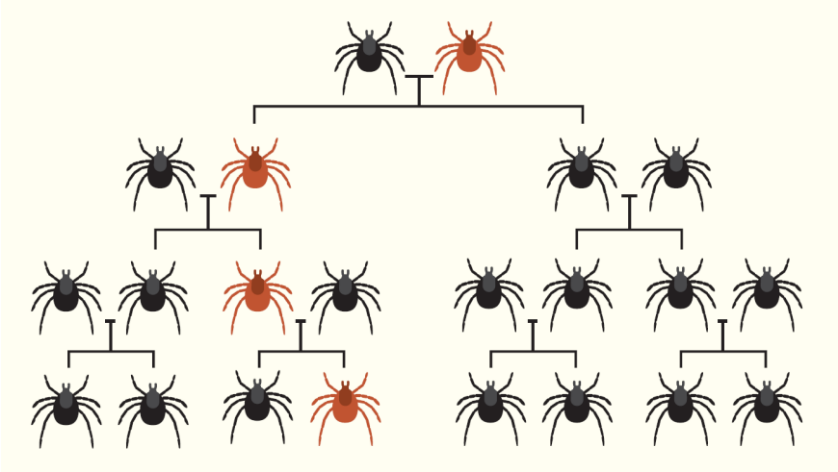

图 1A 蜱虫的孟德尔遗传：后代 50%概率获得改变基因，且 4 代以后没有显著渗透到群体中

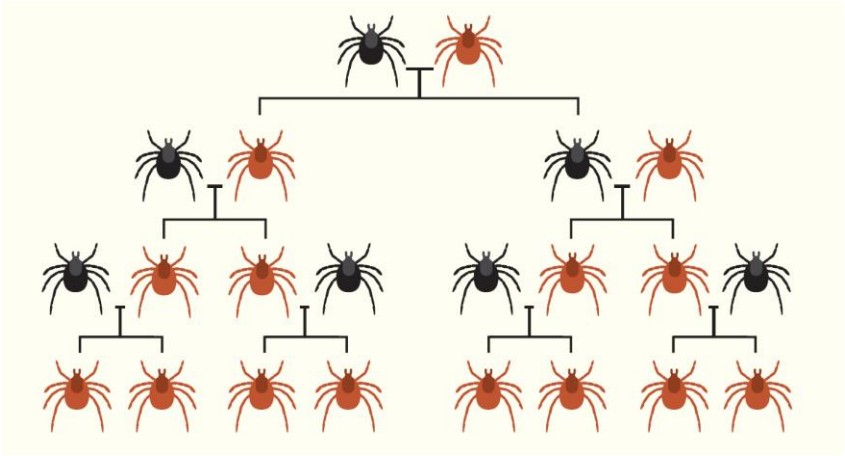

图 1B 蜱虫超孟德尔遗传：后代 100%概率获得改变基因，且 4 代后显著渗透到群体中（图中没有显示的情况：种群中依然存在未改变的个体，但数量非常少）

实现这种效果有多种机制，有的在自然界被发现，有的在实验室中被开发。例如，归巢驱动（homing drive，即突变链反应）是最简单、最普遍的基于 CRISPR 的驱动系统。通常，一个归巢驱动通过 CRISPR/Cas9 技术，在特定位点携带该驱动的染色体上进行自身复制，并复制到细胞中其他相同的染色体上。以这种方式，无论染色体的哪个拷贝会被传递给子代，子代都将获得该基因驱动。其他类型的驱动，例如，利用产毒素的基因来抑制种群数量或通过性别偏好系统来降低能够繁殖的个体数量。这些基因驱动系统只是降低了染色体中不具有驱动基因拷贝的个体存活率，而不是将驱动进行染色体到染色体的复制。尽管经常讨论基于 CRISPR 的基因驱动，但它们并不是唯一的基因驱动系统类型（表 1）。

基因驱动大多是在整个群体中传播，也存在一定数量的、用于仅在特定时间或特定世代中传播的变体基因驱动系统。同样，也存在用于特定地理范围内传播的驱动系统。由于具有固有生物封闭能力，这些基因驱动被称为“自限性驱动（self-limiting drives）”。

表 1 常见的基因驱动系统例举

			驱动对目标种群的影响		驱动系统是否具有自限性		驱动是否依赖 CRISPR-Cas	
驱动系统	**驱动类型**	**别名**	**抑制**	**改变**	**是**	**否**	**是**	**否**
全球驱动系统	归巢驱动	归巢内切酶基因（HEG）驱动	●	●		●	●	
	精准驱动	局部固定等位基因（LFA 驱动）	●	●		●	●	

毒素-抗毒素系统	Medea 驱动			🔴		🔴		🔴
	反向 Medea 驱动			🔴		🔴		🔴
	杀手修复驱动		🟢			🔴		🔴
不完全系统	一位点一毒素	1L1T	🟡	🟡	🟢			🔴
	两位点两毒素	2L2T	🟡	🟡	🟢			🔴
	一位点两毒素	1L2T	🟡	🟡	🟢			🔴
拆分驱动系统	锂封闭驱动			🔴	🟢		🟢	
	标准拆分驱动			🔴	🟡	🟡	🟢	
多组分系统	Daisy 驱动	Daisy 链		🔴	🟢		🟢	
	Daisy 定额驱动			🔴	🟢		🟢	
	Daisy 领域驱动			🔴	🟢		🟢	
性别偏好系统	雌性生育驱动		🟢			🔴		🔴
	X-切碎驱动	Y 染色体驱动	🟢			🔴		🔴
	Medusa		🟢		🔴			🔴
绿色：总是“是”；黄色：变量/设计相关；红色：总是“否”								

（3）为什么要“超越疟疾”？

本报告并不局限于疟疾，但可能在野外应用的首个基因驱动将会是撒哈拉以南非洲释放基因驱动的冈比亚按蚊（*Anopheles gambiae*）以防控疟疾。

根据世界卫生组织报告，2016 年全世界有 2.16 亿人患有疟疾，并造成 445000-731000 人死亡，90%在非洲且大多是儿童。由于地方性疟疾的巨大人力成本，人们认为需要特殊的控制方法。在发达国家，对疟疾传播媒介蚊子的控制已经成功消除了地区性的蚊子，并且通过多种干预措施进行疟疾的治疗和预防。然而，在发展中国家，通常由于文化和经济原因，常规的措施难以防控疟疾。由于疟疾可以在蚊子种群和无症状人群中保存，使疟疾防控工作变得更加复杂。

“目标疟疾（Target Malaria）”致力于通过基因驱动技术提供疟疾防控方案，资金来源包括盖茨基金会、开放的慈善事业项目和其他资助者。虽然 Target Malaria 与非洲利益相关者及公众合作，并考虑到了基因驱动相关的生态风险，仍然有许多关注生物多样性、土著居民权利以及农业的团体公开表示反对基因驱动释放或任何可能实现基因驱动释放的研究。不过，由于支持者和反对者在资金方面的巨大差异，包括人类面临疟疾问题的严重程度等问题，用于控制疟疾的冈比亚按蚊基因驱动工作最终很有可能得以实现。目前，布基纳法索已批准基因驱动释放的应用，2019 年允许在小范围内进行归巢核酸内切酶改造的蚊子释放试验，并发布了基因驱动技术抗疟疾应用案例的技术和管理层面的信息。

本报告还展示了疟疾应用案例之外的潜在效益和风险，在抗疟疾基因驱动实施后、基因驱动可能用于多种其他应用，并为政府的管理方式提出建议。随着技术的发展，一些需要解决并考虑的重要议题包括：管理不确定性和风险，各个基因驱动方之间需要协作，不同基因驱动技术的不同价值和风险，利益相关者的正确识别和参与、应对措施和第三方的归属等。有些基因驱动或可做为工具实现包括害虫管理、入侵物种管理、减少蚊子及其他媒介传播的疟疾之外的疾病等目标。此外，尽管基因驱动技术基础相关的伦理问题也有很多探讨，但本报告没有进一步评估伦理问题，而是主要为这项技术的政府管理和监管提供相关建议。

2. 主要发现

当考虑是否或如何在宿主物种中利用基因驱动时，最重要的因素之一是人们对宿主物种种群基因的控制水平。宿主物种可大致分为 3 个控制水平：人工养殖、人工影响和野生，用于不同类别的基因驱动有不同的目标和风险。对已经受到强有力遗传控制的种群来说（例如人类培育物种），大多数目标不需要基因驱动来实现。例如，农民可以直接种植基因改造的抗旱型的大豆品种，无需通过基因驱动实现该目标。农民已经可以通过选择性种植对作物品种进行全面调控，不需要自传播的基因改变系统。与培育物种不同，人工影响和野生的物种难以实现遗传调控，理论上可以利用基因驱动在种群中实现遗传改变。

对于人工影响的种群，基因驱动可能是最具成本效率的方式，这些物种通常具有经济价值并且受人类活动影响。例如，海洋鳕鱼虽然为野生物种，但人类经常通过渔业活动影响其种群，包括整体数量、鱼类大小、迁移模式等。人类活动

会通过偏好性地选择特定表型来影响种群，从而改变种群遗传学。但是，这些物种的遗传调控具有争议性，不同利益相关者存在利益竞争。例如，有的团体希望改善海洋鳕鱼对环境的抗性，然而，这种改善或将很大程度上影响所有海洋转基因鳕鱼，破坏它们在特定市场上的价值。与人工养殖物种不同，人工影响物种不局限于特定区域，它们可以跨越司法管辖区或边界，使得这种基因驱动的监管难以实施。

（1）基因驱动的计算模型具有局限性。

计算机模型对基因驱动的传播、行为有效性和动态性的预测有内在局限性。这种局限性是由许多因素造成的，例如需要简化假设，使问题在计算上易于处理，宿主存在局部的非随机交配，完全描述预测基因驱动行为所需的相关数据不够现实等。因此，需要在模式生物，例如，线虫或酵母的基因驱动研发，使其生长到足够的数量和世代，从而试验性验证计算机模型。尽管这些模型具有局限性，它们依然是有助于设计基因驱动且降低释放后风险的工具。通过改进模型参数，帮助研究人员设计更合适的基因驱动，加深对种群动态及多样性、宿主机体行为及生物学、种群范围的认识等，将有助于降低非预期后果的风险。

（2）每个新的潜在基因驱动应用都有不同的风险评估。

根据基因驱动类型、所需基因在种群中的改造情况、基因驱动的目标、基因驱动释放的目标环境，以及不同的宿主机体等，基因驱动具有不同的风险。基因驱动释放的潜在负面结果和结果的可能性应该作为风险评估的重要组成部分。风险评估无法提供最佳答案，但有助于阐明基因驱动对环境、人类或动物的潜在危害。这些信息可以帮助研究人员和相关机构制定更专注、更周到的策略，从而减少非预期有害后果的几率。

基因驱动相关的不确定性有很多，因为该技术具有很多可能的变化和应用。然而，这种不确定性并非不可恢复：可以在某种程度上对潜在后果进行分类、评估和解决。风险评估中的每个步骤都有助于降低不确定性。风险评估方式也有助于建立保护机制以降低基因驱动风险，例如，构建具有代表性的场景、基因驱动应用的潜在后果，或对特定基因驱动的相关特征进行识别和分类。特别是，确认最令人关注的问题、这些后果的技术可能性，以及避免其发生所必需的资源和培训，将有助于科学家和政策制定者将注意力和资源集中在有效的干预措施上。

一些政府已经采取了控制基因工程的方法，通过相关科学工艺标准制造转基因生物。另一些政府则以明确关注终产品的方式进行监管。这些不同的监管方法将构建风险评估框架，对研究人员和公司在创造产品时采取的方法产生影响。但是，采用相同工艺的不同驱动之间，驱动机制也可能存在差异，将带来不同的风险，并且所需基因及宿主发生的变化也具有其独特的需求和考量。例如，提高鱼类对水华抵抗能力的基因驱动和降低蚊子感染登革病毒的基因驱动，即使采用了类似的方法，也具有不同的风险、特征和安全需求。

用于改变人类可食用产品的基因驱动需要进行毒理学评估，从而确定基因驱动是否会对食用该产品的人造成不良影响，尽管基因驱动理论上不会直接改变人类种群。另一个考量是，在特定环境中释放特定物种中的基因驱动，可能与在不同环境中释放相同基因驱动具有不同的风险和效益。需要解决种间杂交或一个物种被其他物种改造的可能性。对于每个基因驱动的失效模式或意外后果，要考虑几个变量，每个基因驱动都应作为一个独特的产品单独评估。

值得注意的是，应该考虑如何开发与其相对应的反向驱动。反向驱动是在已经被特定目标基因驱动修饰过的种群中传播的另一种基因驱动，能够重写或逆转第一个驱动，从而使有机体遗传情况恢复到原始状态。虽然反向驱动与初始驱动相比是一种独立的驱动，但它们应并行开发且作为产品的两部分一起评估。

（3）同一区域基因驱动的释放缺乏统一协调，这可能会带来风险。

目前，新型基因驱动开发团队之间缺乏协调。由于基因驱动行为释放之后的不确定性，解决同时释放的两个或多个基因驱动之间的潜在交叉或在同一种群中新释放的驱动与原释放驱动间的交叉，具有重要意义。目前尚不清楚改造相同物种的不同基因驱动是如何在体内相互作用的。尽管两个团队不太可能使用同类型的基因驱动、靶向相同物种中的相同序列，但一个驱动的效果可能对另一个驱动的设计目标造成不利影响。例如，一项旨在增强目标蚊子种群对疟疾感染抵抗力的改造计划，如果与另一个旨在迅速降低繁殖数量的抑制性驱动同时使用，则会造成浪费。

两种基因驱动之间的相互作用也可能产生意料之外的后果。需要在基因驱动释放前考虑这种相互作用，并在释放后监控其是如何独立进行，如何与先前释放的基因驱动相互作用等。由于基因驱动会在环境中持续下去，独立部署的驱动之

间的潜能将随着时间而积累。

（4）基因驱动部署前，利益相关方的参与至关重要，必须在开发的各个阶段，针对其应用的效益和风险进行沟通。

人们普遍认为基因驱动研究必须在整个基因驱动开发过程中整合利益相关方的反馈，但是依然存在最佳实施方法的问题。基因驱动在自然种群中的部署可能跨越国界，使协调更复杂，而且掌握这项技术细微差别所需的技术素养程度可能会给沟通和教育带来负担。

Target Malaria 是最突出的基因驱动计划，其持续的交流和教育工作、满足道德标准的工作，以及利益相关方参与的区域和方法方面都值得借鉴。总的来说，利益相关方的参与应该在未来基因驱动技术的发展中发挥重要作用。

（5）在国家和国际水平的现行立法中很少明确提到基因驱动。

尽管一些国家在立法中明确提到了转基因生物，但很少有国家提到“基因驱动”。基因驱动是一种相对较新的技术，在某些情况下，可能属于“转基因生物”的法律术语范畴，但基因驱动技术缺乏明确、特定的语言，这是国家和国际水平立法的一大空白。正因如此，人们常常不清楚基因驱动工作适用于哪项立法，由哪个政府机构负责监管。基因驱动可能受到美国食品药品监督管理局（FDA）、美国农业部（USDA）或环保署（EPA）的管理，但也取决于目标生物的种类及目的，因此，给研究或部署这项技术的学术界、非盈利组织或公司造成了监管系统的不确定。

报告的案例研究发现，只有三个立法机构具有特定的基因驱动研究表述：欧盟、巴西和乌干达。欧盟的一次法庭决定中，明确声明基因驱动改造的有机体将属于转基因生物范畴，因此必须符合所有相关的转基因生物法规。巴西 2018 年制定了一项决议，明确了获得基因驱动研究认可的流程，通过清晰地告知研究者获得指定监管机构 CTNBios（国家委员会）的批准所需承担的职责，即使基因驱动技术在法律上尚未被明确为转基因生物。乌干达的基因工程监管法案对基因驱动技术进行了清晰的表述，包括在研究中如何维持安全性的细节，明确了基因驱动技术负面影响责任相关的内容；立法中明确的基因驱动相关表述有助于给出明确的风险管理流程。

（6）基因驱动是一种入侵物种。

关于基因驱动一个经常被提到的问题是，一旦基因驱动被释放，可能难以甚至不可能被召回。此外，当相互作用的生态系统比设计的规模更大时，很难建模或预测该驱动将如何发挥作用。这种不确定性在生物制剂的释放中也不是没有先例，既有蓄意的，也有意外的；它与入侵物种类似，都能够迅速超越本土的竞争者，并且一旦释放将无法召回。

此外，从生物学角度看，基因驱动实际上是一种入侵物种；它是一种在其生存环境中入侵生态位的基因组寄生虫。在这种情况下，宿主有机体基因组就相当于那个生态位。因此，在具有全面入侵物种立法的国家，这些法规或许可以更新并整合，将基因驱动纳入其中。

（7）目前还没有针对基因驱动的非基因驱动对策。

以目前的生物技术能力，对付基因驱动的唯一可行对策可能是另一种基因驱动。任何个体的基因驱动都不可能达到目标野生种群的 100%，这意味着任何基因驱动的形式也不可能是 100%有效的。此外，反向驱动除了有可能改变初始基因驱动的影响，也会带来其独有的负面影响。

有研究人员指出，尽管无法召回基因驱动，如果在释放之后立即采取措施，有可能停止基因驱动。例如，在大型河流系统中，如果立即收集所有初始基因驱动鱼类并检测释放后短期内出生的鱼类，从而证实它们是否携带基因驱动，有望停止释放的基因驱动。但这将是一项昂贵且劳动密集型的工作，需要对几乎所有鱼类的基因组进行测序，保证所有携带基因驱动的个体已从种群中移走。这种方法成功实施的可能性不高，很难将其作为一项有效的对策。

尽管缺少万无一失的基因驱动召回机制，或许可以通过减少基因驱动在总种群中的饱和度来抵消基因驱动的效果。如果驱动为有机体带来了健康成本，那么非驱动种群将会逐渐先于驱动种群被选择，直到驱动种群的百分比忽略不计，并且无法恢复为主导群体。此外，科研人员和利益相关方关于对策应用的态度存在差异。有人认为基因驱动对策开发很重要，另一些认为释放前的风险评估和建模价值更高。

（8）《生物和毒素武器公约》应禁止有害的基因驱动。

生物武器公约（BWC）的禁令不仅限于有机体或毒素，还包括“制剂”。基因驱动也可以看作是一种生物制剂。因此，携带基因驱动的宿主有机体可以被认

为是生物制剂。任何被创造出来的，“不用于预防、保护或其他和平理由”的基因驱动被认为隶属于 BWC 范畴。此外，由于基因驱动实际上是一种通过种群引入基因的机制，包括潜在的有害基因，也属于联合国安全理事会（UNSC）第 1540 号决议的范畴。因此，蓄意将有害基因引入种群的基因驱动应该被 BWC 禁止。

（9）有可能把有害的基因驱动归因于特定的实验室。

基因驱动可能被恶意行为者用来造成伤害，通过不负责任或匿名行为者释放或由合法的研究人员意外释放。任何一种情况下，归因都是确定谁应该对所造成损害负责。目前从事基因驱动研究的科学家相对较少，在释放的情况下，具有基因驱动的有机体可以被测序，并且可以与已发表文献中的序列进行比较。由于当前领域规模较小，归因还是一个相对简单的任务。然而，随着领域的扩展、技术愈发可及，归因将变得越来越困难。

3. 相关建议

由于基因驱动具有跨国界传播的能力，国际社会应认识到他们对基因驱动治理和监管的共同责任。本报告所提出的建议是面向各国政府和国际机构。

（1）各国政府应要求处于前沿发展水平的基因驱动在部署前进行个体化风险/收益评估。对一个基因驱动特定风险和效益的认识，不一定适用于其他基因驱动。

由于基因驱动技术、宿主物种、潜在应用案例以及释放环境之间的显著差异，每一个可释放的基因驱动都是独一无二的。因此，应根据逐案分析的基础，将每个基因驱动作为一种产品，而不是将基因驱动作为一项技术进行全面评估。虽然科研人员及其机构的审查委员会（IRB）已经在开展相关的风险评估，但考虑到基因驱动在环境中传播的可能性，还应该在实地释放前接受国家水平的审查和风险评估。这种风险评估应考虑以下因素：

- 基因驱动的基因组成分，包括驱动成分和靶标基因；
- 根据计算模型和实验数据确定基因驱动在目标种群中的预期动力学；
- 宿主物种在基因驱动基因组位点的遗传多样性；
- 潜在的脱靶效应；
- 宿主物种和相关物种之间的杂交潜能；
- 主要和次要生态影响，包括食物网分析；
- 反向基因驱动或其他缓解策略的有效性。

在评估基因驱动的同时，对靶标基因的评估应与对任何其他转基因生物的基因评估一样严格。除此之外，驱动组件（例如 CRISPR-Cas9）还应该同时作为转基因生物及具有自我繁殖能力的结构来进行评估。评估应该考虑基因驱动的潜在收益，并确定是否可以通过非基因驱动的转基因生物或其他干预达到相同的结果。应确定达到预期结果的可能性、失效的潜在后果，以及识别可减轻潜在后果的程度。这些评估应通过实验数据、专家意见和计算模型。同时，风险评估中应该确认并说明计算机模型的局限性。

基因驱动逐案风险评估的重要间接影响之一是，通过成本效益分析，在人工养殖物种中释放基因驱动的可能性更小。在人工养殖物种中，存在与基因驱动相比，不太复杂、不太容易造成传播失控或脱靶效应的其他遗传修饰方法。对农业基因驱动的担忧也导致反对相关研究和开发，因此采取降低这些应用可能性的政策或将有助于减轻这些担忧。与在其他物种中的应用相比，基因驱动在人工养殖物种中的应用具有更低的收益和更高的风险，建议采用独特的监管方法适当地权衡其中的风险和收益。

（2）应建立一种国际分级注册制度。这种分级将有助于透明地评估，进行不同基因驱动工作的协调以及利益相关方的沟通，也将有助于确保适当的监管。

考虑到潜在的不确定或对环境的有害影响，应该建立基因驱动的国际注册处。所有正在进行基因驱动研究或部署的国家都应参与进来。这将提供国际透明度并深化该领域相关的认知，减少多种基因驱动被无意释放到同一生态系统的可能性。这种注册处可以由非政府组织或国际组织负责管理，就像世界卫生组织（WHO）正在创建胚胎编辑注册处那样。各国政府应拥有一个类似的注册处，包括国家范围内所有的基因驱动研究和计划。报告建议创建分级系统，用于在研究人员对其成果申请专利或发表之前，保护其知识产权，同时也在基因驱动被释放之前进行监管并向公众提供必要信息。

0 级——无需注册：完全由计算机模拟组成的研究、涉及独立测试、能够最终整合为功能型遗传驱动，例如 CRISPR-Cas9 的遗传组分开发等。

1 级——学术、工业或组织研究阶段：所有在实验室里创造任何基因驱动的研究人员都必须将其工作进行注册，包括秀丽隐杆线虫和其他模式生物中的驱动。研究人员需要确定团队及其组织中的所有个人、所涉及的生物安全员和生物反应

器、驱动的宿主物种、创造的驱动类型以及采用的遏制机制。特定的基因序列或其他专有信息不需要在此级中报告。

2 级——实地试验阶段：在批准一项基因驱动的实地释放前，研究人员必须提供第 1 级中的所有信息并进行适当更新，证明他们已经与测试地点周围的社区进行了联系，提供预测未来该驱动传播的建模工作，显示已经就位的所有生物安全和遏制系统，并提供关于基因驱动目标结果的详细报告。在这个阶段，国家相关机构应进行独立的风险评估。

3 级——即将释放阶段：在任何基因驱动释放到环境之前，责任方需要提供第 1 级和第 2 级中的所有信息，驱动的特定基因序列以及证明国家已批准该释放的签署文件，负责方需要证明已经创建并成功测试了反向驱动。与 2 级一样，这个阶段需要提交证据，证明国家当局已经进行了此项基因驱动的风险评估。

（3）政府不应全面暂停基因驱动研究。具有价值的潜在基因驱动应用（例如虫媒控制、入侵物种控制）值得研究，同时应具有适当的生物安全、风险评估过程以及监管控制。

有人呼吁暂停基因驱动的研究和开发。许多支持暂停的人担心植物中基因驱动可能会带来灾难性后果，导致世界粮食安全岌岌可危。尽管世界粮食安全至关重要，但是不可能威胁某种粮食的全球供应。此外，基因驱动提供了可能提高人类健康，甚至改善食物供应的潜在机会，例如减少媒介传播疾病的发生率或控制威胁粮食供应的入侵物种。

尽管全面暂停或禁止所有基因驱动研究和部署是不合适的，特定宿主中特定类型的基因驱动可能应该受到限制或禁止。例如，应该限制易受到基因驱动影响的特定作物种类的研究，也许将其限制于经确认具有最高生物安全防控级别的政府实验室。

有几种类型的基因驱动的潜在风险更高。也许应该限制风险相对大的基因驱动研究，同时允许继续进行更安全和潜在效益更高的研究。在进行深度的风险评估后，可能在某些情况下，对特定类型的基因驱动进行暂停或永久禁止。

（4）各国政府应为基因驱动的使用制定专门法规，特别注意受人类影响的物种的管理和保护。

与大多数局限于人工培养领域的转基因生物不同，基因驱动有机体具有跨国

界传播的潜能，使得制定基因驱动研究相关监管和沟通的国际协议具有高优先级。政府应该在部署之前制定针对这项技术的监管方式，而不是在驱动基因释放后才开始尝试管理新出现的问题。各国政府应通过立法明确阐述基因驱动，立法需要指定国内负责基因驱动监管的唯一国家机构；在任何基因驱动释放到环境中或实地释放之前，进行独立的风险评估；要求参与国家分级注册；开发针对初始驱动的反向驱动；在释放到环境之后，建立基因驱动的定期监测机制。考虑到跨国界传播潜能，尽管国家政府已经开始独立解决这些问题，有必要进行国际合作并开发协调部署的机制。国家之间基因驱动相关立法存在差异，特别是具有共同边界的国家，这可能会造成争议，尤其是基因驱动传播到对基因驱动管理更严格的国家，或者对这种传播应对能力较低的国家。因此，需要在国际水平协调各个国家，例如，通过出口控制、专利法和入侵物种管理条例等管理控制基因驱动。

各国政府应确保在法规中考虑和保护受人类影响的物种。人类影响物种是食物的重要来源，同时也填补了重要的生态位。这些物种对人类利益以及生态系统维护都具有重要意义，需保护这些物种免受无关和潜在有害基因驱动的影响。许多这样的物种能够在相对较短的世代时间中进行有性繁殖，它可能更容易受基因驱动的干预，例如，通过基因驱动帮助它们免受气候变化、入侵物种或其他威胁等。

总之，立法要素应包括监测、风险评估、分层注册，开发反向驱动并做好部署准备，可能根据需要与初始驱动一起部署等。

（5）政府应该要求，在反向驱动开发、测试并做好部署准备以满足紧急应对需求之前，不能使用基因驱动。在批准释放之前，应该要求针对基因驱动对环境影响的监测系统就位。

大多数情况下，唯一有效的基因驱动对策是另一种基因驱动，因此反向驱动或免疫驱动应该与初始驱动同步设计和创建。基因驱动的调控效应应该将反向措施视为基因驱动整体应用的组成部分，而不需要作为单独的产品进行批准。在基因驱动释放前，应明确需要释放反向驱动的情况以及相关负责人。

需要监测引入基因驱动的种群，用于评估基因驱动是否按照预期发挥作用。这种监测应该包括对目标群体进行抽样的基因组测序。此外，还应系统地监测该地区的其他相关物种，从而确保驱动没有转移到这些物种中，并定期进行生态评

估驱动对环境及其生态的影响。

（6）政府应该要求基因驱动研究人员采用内在和外在遏制措施进行驱动技术设计，从而缓解在意外释放或实验室逃逸情况下的传播风险。

基因驱动研究的关键问题之一是基因驱动意外释放到环境中，出于这些担心，发布了一系列安全措施来鼓励基因驱动相关的负责任研究，包括物理保障、地理限制以及遗传控制机制。物理保障包括实验室基础设施、生物遏制策略，设计用于降低测试有机体从实验室逃逸到环境中可能性的流程。这些策略类似于其他从事动物或病原体研究的实验室所具有的物理遏制措施。地理遏制是指将实验室工作转移到有机体范围之外的领域，例如没有天然动物或植物种群的地方。通过这样的方式，即使是有机体从实验室逃逸出去，也不会遇到能够交配并以此传播驱动的天然种群。但这种遏制的局限性是动物是可以穿越地理区域活动的。除此之外，基因控制机制是基因驱动系统内置的元件，用于在有机体从实验室逃逸之后，抑制驱动基因发挥功能。例如，在基因驱动系统中设置开关关闭系统。但是，这些系统可能会随着驱动系统应对选择压力的进化而失效。致力于基因驱动的科学家推荐，在开发基因驱动前，至少应采用两种方式来预防其泄露到环境中。

（7）基因驱动部署之前，政府应进行研究人员、当地及国际利益相关方的协调。

即使一个国家批准了某项基因驱动的释放，邻近国家可能还没有制定适当评估或应对基因驱动的立法，或他们可能全面禁止基因驱动技术。根据卡塔赫纳议定书，签署国应该履行某些责任，来进行适当的风险评估，并就潜在的跨境转移征求相邻国家的特定批准，无论现代生物技术制造的改造有机体是有意或无意释放的。目前，171 个签署国遵守这些国际协定。

政府应该要求研究人员、利益相关方和非政府组织之间的进行协调和沟通。致力于基因驱动工作的团体及人道主义部门应该进行协调以确保其工作对彼此无害，并实现各自干预的影响及安全最大化。例如，蚊子中基因驱动的协调工作应该包括传统的虫媒控制团队。在大规模杀虫剂喷洒工作前将种群抑制性驱动释放到蚊子中，将不会有什么作用。传统的虫媒控制与基因驱动方法有望在串联使用时为人类疾病负担带来有意义的综合影响。

基因驱动可以增强传统的虫媒控制干预，因为基因驱动不依赖人类行为，在释放后不需要资源投入。这与杀虫剂处理过的蚊帐不同，后者往往受到人们是否

受过蚊帐使用培训、鼓励人们使用蚊帐的沟通程度、补充旧蚊帐的能力的限制。研究人员还必须与该地区进行非基因驱动活动的团队协调。如果释放了针对蚊子的基因驱动，接着虫媒控制工作人员又喷洒了大量的杀虫剂，那么两个团队的工作可能会出现效果的最小化。

基因驱动技术的范围根据其特定应用存在很大差异。在新型基因驱动应用的概念化阶段，科学界应该进行对话，讨论伦理方面的考量，制定方法路线图来实现目标区域利益相关方的有意义的参与，包括区域团体、当地社区组织以及政府机构，将其纳入利益相关者网络，以便准确地代表社区利益。透明程度以及与利益相关方的沟通将会通过基因驱动应用一直持续，研究人员应致力于沟通环节，用于减轻在利益相关方对话期间可能出现的问题。

各国政府应建立授权当地利益相关方在基因驱动技术部署决策中提供建设性意见的流程。当地社区了解基因驱动研究情况的方式有限，包括通过新闻媒体渗透或由研究团队发起的教育活动。应该鼓励本地利益相关方不仅与研究人员交流，还应与政府沟通来实现公民积极参与政府问责。专家强调沟通以及在基因驱动各阶段进行当地和区域间协调的重要性。公民参与以及政府问责意识或将为利益相关方的参与奠定基础。

4. 结论

基因驱动可能是其他方式无法或难以解决的健康和商业问题的有力解决方案，例如疟疾、其他媒介传播疾病和入侵物种等。然而，基因驱动一旦被释放，它将如何表现具有不确定性，因此基因驱动有潜在风险。

有些基因驱动应用可能永远无法成为受欢迎的合法行动。例如，基因驱动很可能永远不是解决农业养殖物种所面临挑战的最有用方法。本报告推荐的这个逐案监管框架预计会不利于人工养殖物种中基因驱动的释放。农业转基因方面的担忧使很多人反对基因驱动的应用。基因驱动的支持者和反对者可能需要进行更加富有成效的对话。

在这种情况下，受人类影响的物种，例如野生捕获的海洋鱼类，已经为国际监管带来了挑战，这也是基因驱动调控可能从国际组织协调中获益匪浅的点，例如，世卫组织（WHO）或粮农组织（FAO）。国际组织可以在这项工作中为具有高度跨境潜能的特定物种的管理提供判断，或者就海洋物种而言，对释放到国际

水域的基因驱动提供更多的监督。然而，正如对卡塔赫纳协议的不同接受程度表明，国际协议的接受通常很慢，及时开发基因驱动监管势在必行。

虽然国际组织的管理和监管有很大帮助作用，国家监管机构必须最终承担监管责任，从而为该领域的科学家和相关机构提供最新的指南。这些复杂技术的监管存在很多挑战，需要采取一些具体的管理步骤来实现风险的最小化，同时也允许充分开发潜在的应用效益。这些步骤尤其包括国家法律和具体规定的更新，从而专门为基因驱动进行监管并责任明确，可以纳入现有转基因生物法规或建立新的法规。

此外，由于技术原因，基因驱动-释放团队之间的协调也必不可少的，特别是当多个基因驱动释放到相同的宿主群体时。基因驱动很可能跨国家传播，因此需要协调多个国家的监管框架。需要建立针对基因驱动项目的单独、统一的国际注册处，包括现有的和已完成的项目。作为向统一国际注册处的过渡，本报告建议任何目前正在进行或将要进行此类研究的国家建立基因驱动项目国家分级注册机制。

刘晓 编译自

Johns Hopkins Center for Health Security