



美国基因驱动治理分级注册的必要性

中国科学院上海营养与健康研究所

上海生命科学信息中心

上海市生物工程学会

2022年7月

美国基因驱动治理分级注册的必要性

编者按：2019 年，全球大约有 38.6 万人死于疟疾。科学家们一直在探索基因驱动技术，旨在用于控制包括疟疾在内的虫媒传播疾病。2022 年 1 月，美国约翰霍普金斯大学健康安全中心和美国疾病控制预防中心的研究人员在 *Health Security* 杂志发表题为《美国基因驱动治理分级注册的必要性》（The Need for a Tiered Registry for US Gene Drive Governance）的评论文章指出，传统的基因技术管理体系已经不足以监管基因驱动技术，提出应针对基因驱动，实施分级注册管理模式的建议。

基因驱动是一种对基因的修改，可以创造种群，使某一特定基因从母体生物以高于自然遗传的速度传递给后代。例如，利用基因驱动改造蚊子，使其后代具有抑制或改变蚊子感染潜力的基因，这种驱动将在随后几代中传播，从而限制疟疾传播。其他的基因驱动策略也可以用来大幅减少种群数量，例如减少雌蚊的数量。由于这些工具的广泛作用和潜在的不可逆性，目前的法规可能不足以减轻基因驱动技术带来的特有风险。

人们非常关注基因驱动的潜在风险，例如，确定需要进行生物安全保护的种类，以及如何缓解其中的风险。然而，当多个基因驱动在多个物种、环境和国家投入使用时，对这种未来可能应用的系统关注还较少。随着基因驱动技术的进步，以及为解决西尼罗河病毒、农业害虫管理或入侵物种等其他虫媒病媒疾病产生了更多驱动，对这些技术进行协调治理的需求将变得更加迫切。与其他转基因技术相比，基因驱动具有不同的内在风险。传统转基因生物的现有治理机制不足以监管基因驱动，需要不同的体系来评估其有效性和安全性。为了满足监管需要，本文提出一个类似临床试验数据库的分层注册体系，目的是为政府官员、研究人员、生物技术公司和公众提供有关正在进行的基因驱动研究或先前发布的基因驱动的有用信息，这将有助于科学家确认新的基因驱动会不会干扰现有的驱动，为公众提供有关同意释放基因驱动的知情决定所需的信息，为研究人员提供修改同一有机体时所需的技术信息并防止发生冲突。由于美国没有健全的基因驱动监管体系，也不是相关国际条约的缔约国（即生物多样性公约），因此建议美国政府建

立基因驱动登记处。该文概述了目前全球范围内安全监管基因驱动和类似技术的工作,以及美国应如何建立分层注册数据库,并用于在整个周期中监管此类技术。

1. 基因驱动治理的需求日益增长

2021 年 5 月, Oxitec 公司不顾当地社区成员反对, 将转基因埃及伊蚊 OX513A 释放到美国野外。这些蚊子虽然不包含基因驱动, 但也代表未来可能释放的基因驱动生物, 成为缺乏监管和监督后果的典型教训。经过基因改造的埃及伊蚊雄性后代全部死亡, 导致当地种群性别严重失衡, 种群数量下降, 需要不断释放这种蚊子以保持种群抑制。尽管 Oxitec 的蚊子在经过环境影响评估后, 获得了实验使用许可, 并最终获得美国国家环境保护署 (EPA) 的批准, 但围绕这一事件的争议凸显了美国需要对基因驱动进行特定监管的必要性。

在美国的监管体系中, 各联邦机构对基因驱动的监管权限取决于其应用领域。美国的司法监管以产品为基础, 调控过程更受产品预期使用群体或产品预期结果的影响, 而不是使用基因驱动技术或类似的技术方法。美国食品药品监督管理局 (FDA)、美国农业部 (USDA) 和美国环境保护署都有关于转基因生物的规定, 并且以这些规定为基础, 作为目前管理基因驱动最相关的机构。决定管辖权的确切法规广泛且复杂, 但都没有明确提及基因驱动技术。由于基因驱动不同于转基因生物, 因此还是需要明确其法律定义。

虽然基因驱动在技术上属于转基因, 但它们在环境中具有自我传播和持续存在的潜力, 以及改变野生物种的能力, 这使得它们有别于其他转基因生物。基因驱动与其他转基因生物相比有独特的问题, 但在美国现行监管定义中, 基因驱动并没有与其他转基因生物进行明确的定义或描述。基因驱动的主要比较优势是用于野生物种, 相反, 转基因物种通常用于封闭环境, 即不会对外传播, 也不会影响相关野生物种的遗传。美国对转基因生物有广泛的监管, 但为了环境保护和安全, 基因驱动和其他影响野生种群传播的转基因生物需要更明确的监管。

一些国家已经认识到具体管控基因驱动和类似技术的需要, 尽量减少直接或间接对当地生态和公共健康造成潜在危害。尽管在监管结构上存在差距, 但已经有大量非监管的工作, 以减少与基因驱动相关的潜在风险, 包括创建和测试潜在驱动的严格的生物安全规则, 广泛的多学科团队为基因驱动项目提供监督, 全面的风险评估指南, 以及鼓励创建与基因驱动相结合的逆转驱动等。

2. 注册与分级的必要性

对基因驱动以及那些旨在广泛修改种群的相关基因技术进行有效治理, 主要依赖决策者获得的关键信息, 并进行风险评估和责任评估。该文提出注册方式是治理这些技术的理想机制。登记注册曾经已经成功地为监管机构和公众提供了关键信息, 例如 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 网站。如果实施得当, 登记注册不仅是监督和监管的工具, 而且还是提高透明度、增强公众权并促进技术人员交流的重要资源。

2.1 风险评估

美国的监管机构在审查产品进行批准或使用时需要风险评估, 以确定该技术可能对环境、健康和公共安全构成的可能的风险。风险评估虽然不是完全准确, 但却通过提供有关技术潜在影响的信息为决策者提供关键参考信息。在权衡批准技术的收益和风险时, 此类信息至关重要。注册平台将为大部分风险评估提供数据, 供监管机构和公众参考。如果怀疑是由基因驱动引起的生态或公共卫生问题, 注册平台也可以作为调查人员的可用资源。

2.2 技术人员之间的沟通

政策制定者和决策者并不是唯一可以从基因驱动注册平台受益的利益相关者。注册平台还将为技术开发人员提供可以交流的机会。如果基因驱动未来成为常见的干预措施, 则同一物种中的不同构建体可能彼此共存或相互作用。开发强制性注册表将使技术人员能够检查他们提出的驱动系统是否可能与先前发布的驱动程序相互作用 (或冗余), 或者是否可能通过遗传与目标种群形成合理杂交的驱动机制。基因驱动的主要风险是不可预测的传播或相互作用的潜在未知后果。潜在相互作用可能会扩大未知后果的风险, 因此, 首要的任务是避免不同基因驱动生物之间的相互作用。

2.3 公众授权

目前, 许多基因驱动项目都在讨论利益相关者参与、公众认可和透明度等的重要性。注册平台可以先通过向公众提供数据来实现这种透明度, 后续还将需要赋予公众权力, 使其能够就在此类技术进行测试和发布时作出知情的决定。成功实施和宣传的注册平台可能是真正的涉公众参与和公共监督的第一步。如果更多以营利为目的的公司进入基因驱动领域, 将有助于强制要求这些信息以标准化的格式向公众开放。

2.4 知识产权保护与透明度之间的平衡

研究人员可能会担心，如果在研究和开发过程中过早地公开细节，技术可能会在未经授权的情况下被他人使用。另一方面，公众有权了解正在进行的、可能对公众健康和周围环境造成损害的技术的研究和开发情况。知识产权保护和公众参与之间的紧张关系也可以通过在注册平台的不同层次设计授权信息来缓解。

该文提出的分级方案主要是为了透明度和知识产权保护之间的平衡。早期阶段，研究人员和技术人员可以保持其工作的机密性，但当基因驱动或类似产品接近现场发布阶段时，他们将需要提供更多信息（图 1）。随着一项技术授权发布的可能性越来越大，必须提供有关该产品细节的更多信息，以告知独立的风险评估。拟议的分层系统还区分了基因驱动研究项目应该被纳入登记的层次。在早期阶段，当研究人员刚开始概念化技术细节或建立系统模型时，不需要共享任何信息，因为其泄露的潜在风险可以忽略不计。随着项目的成熟，研究人员需要共享在同一宿主的不同基因驱动相互作用等，避免技术细节的相互冲突。一旦将基因驱动盒插入生物体内，就可以共享基因盒、宿主物种、研究方向等基本信息。随着开发进入现场试验和发布阶段，更详细的技术信息、研究人员和任何外部方的风险评估，以及利益相关方参与和批准的证据将通过注册平台公开。

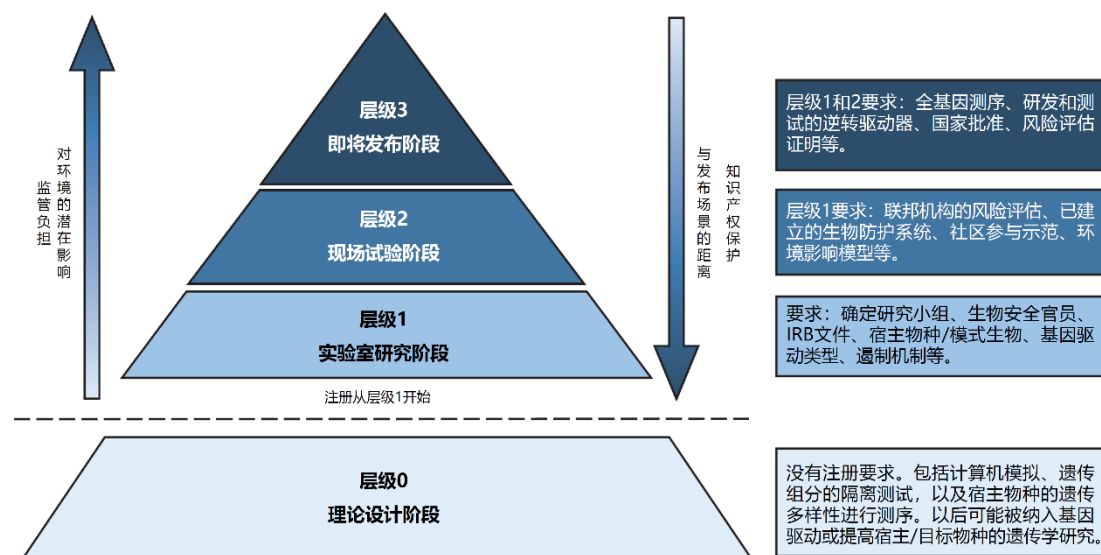


图 1 拟议的基因驱动治理分层注册表（IRB：伦理审查委员会）

2.5 参照案例：ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov 平台成功地改进了临床试验的管理、协调和透明度的问题。

1997 年，美国国会通过了《食品和药物管理局现代化法案 1997》，该法案要求美国国立卫生研究院（NIH）创建一个公开的资源以跟踪美国食品药品监督管理局（FDA）的临床试验，向试验参与者及其家人、医学界、研究人员和公众提供正在进行和之前的临床试验的相关信息。同性恋权利倡导者将此类信息的需求提升到了国家层面。关于 HIV 药物试验的广泛偏见和误解导致许多男同性恋者无法获得有关此类试验的信息，因此，艾滋病（AIDS）临床试验信息服务数据库得以开发。AIDS 临床试验信息服务后续被用作创建数据库 ClinicalTrials.gov 的模型。自 ClinicalTrials.gov 2000 年推出以来，网站上提供的信息和列出的试验类型日渐扩大。如今，公众、医疗专业人员、研究人员和监管机构都能够轻松在 ClinicalTrials.gov 上找到有关由联邦机构进行或支持的任何临床试验信息。它对于标准化报告的信息类型、减少冗余、使公众获得有用信息，以及指导国家制定更透明的临床试验规范和治理都具有非常重要的价值。ClinicalTrials.gov 为制定临床试验管理和报告的国际规范做出了贡献。一个类似的基因驱动和相关技术数据库也将有助于推进国际治理和相关规范的制定。

3. 分层注册表的实施

美国对可以管理和资助基因驱动和类似技术分层注册的组织，有很多选择。该文也探讨了这些选项的优点、缺点以及其中的权衡。一般来说，注册平台可以通过以下实体（或其中之一）进行管理：

- 行业为主导的机构：例如，合成生物学领域的国际基因合成联盟
- 非政府组织：例如，美国国立卫生研究院基金会，它在基因驱动领域拥有相关专业知识
- 一个或多个政府机构（表 1 中的部分机构）

在考虑分层基因驱动注册的各种管理实体的优缺点时，重要的是，注册的多层不仅对应于不同程度的技术披露，也体现了其研究本身的潜在目标（图 1）。第 1 层是实验室研究阶段，主要目的是防止技术冲突和确保技术最佳实践。第 2 层是现场试验阶段，将实现监管，虽然仍属于技术范畴，但将更侧重于生态建模和风险评估。第 3 层是即将发布阶段，强调公众参与和透明度，也是这一阶段最优先考虑的问题。

行业主导的联盟可以拥有测试和评估个体基因驱动所需的多样化和特定的

科学与技术专长。虽然这种技术能力使其非常适合管理第 1 层和第 2 层，但企业固有的对利润的关注也会导致公众认为其有研究偏见或利益冲突，从而破坏第 3 层的目的。即使这些公司及/或其研究人员没有考虑风险评估对其利润的影响，公众也很难接受他们作为登记处的管理者。

非政府组织（NGO）可能不会像行业联盟那样有利益冲突，这可能会鼓励开发团队更公开地分享信息。此外，非政府组织可以招募相关技术专长人员，并且比政府实体可以更灵活地适应不断变化的数据库需求，但非政府组织种类很多，因此其中立性无法保证。

政府机构可以邀请许多专家，并根据需要提供特定领域的专业知识，但个别政府机构在地理位置、应用或主题方面都受限于其管辖范围，这使得参与基因驱动管理的特定机构可能会限制在其管理权限的层次或只适用于特定的基因驱动项目。如果注册是强制性的，那么联邦机构可能是最合适的选择。

分层注册的资金可能需要多个来源，例如美国联邦政府或对基因技术治理感兴趣的社会团体。合适的资助者可能取决于注册管理机构，维护注册表所需的资金数额也取决于管理机构和注册表的实施方式。如果注册表是强制性的，并且开发人员有责任进行风险评估并确保适当的利益相关者参与，管理机构不一定必须雇用专家来完成所有步骤。如果注册是自愿的，在技术专家、资助者、公众和政府官员的支持下，可能会有政策为注册机构提供资金，以进行风险评估并提供指导。

表 1 不同机构管理基因驱动分级注册表的利弊

机构	第一层：实验室研究阶段		第二层：现场试验阶段		第三层：即将发布阶段	
	利	弊	利	弊	利	弊
美国食品药品监督管理局			熟悉审批流程	基因驱动不像其管理的其他产品那样是商业产品	已经立法保护消费者	
美国环境保护署		在基因驱动主要预期用途上的应用有限	更加关注环境，不分部门	权力和内部结构的波动		被认为比许多其他政府机构更政治化
美国卫生与公共服务部		基因驱动的预期应用不会直接用于人类	拥有美国国家医学库和 ClinicalTrials 平台			

美国农业部	核心能力包括对农场进行检查和生物监测	不像其他机构那样多从事基础研究	拥有对入侵物种的管辖权；涵盖动物和植物			
美国内政部	核心能力包括野生动物生物监测		对联邦土地有管辖权，并与部落政府有关系			
美国国防部	技术领域有像国防高级研究计划局的安全基因这样的项目		与基因驱动相关的生物监测和生物防御	将国防重点放在公共卫生问题上可能会加剧国际伙伴关系		

刘晓 汪哲 编译自 *Health Security*