



生物多样性公约

Distr.: General
27 August 2024
Chinese
Original: English

作为卡塔赫纳生物安全议定书缔约方会议的
生物多样性公约缔约方大会
第十一次会议
2024 年 10 月 21 日至 11 月 1 日，哥伦比亚卡利
临时议程*项目 11
风险评估和风险管理

对含有人工基因驱动的改性活生物体进行逐案风险评估的补充 自愿指导材料

秘书处的说明

1. 作为卡塔赫纳生物安全议定书缔约方会议的缔约方大会第 [CP-10/10](#) 决定同意编制对含有人工基因驱动的改性活生物体进行逐案风险评估的补充指导材料，并设立了一个风险评估特设技术专家组来执行这项任务。
2. 2024 年 2 月 27 日至 3 月 1 日风险评估特设技术专家组第二次会议拟定了补充自愿指导材料草案。随后举行的科学、技术和工艺咨询附属机构第二十六次会议审议了该草案，之后对这些材料进行了正式编辑，根据第 CP-10/10 号决定，在此提交作为议定书缔约方会议的缔约方大会审议。

* [CBD/CP/MOP/11/1](#)。

对含有人工基因驱动的改性活生物体进行逐案风险评估的补充 自愿指导材料

目录

图表清单.....	5
方框清单.....	6
鸣谢.....	7
缩略语.....	8
1. 目标和范围.....	9
1.1. 结构.....	9
2. 导言.....	10
2.1. 预先防范办法.....	11
2.2. 建立背景.....	11
3. 人工基因驱动.....	14
3.1. 人工基因驱动战略.....	16
3.2. 机遇和风险忧虑.....	19
3.2.1. 机遇.....	19
3.2.2. 风险忧虑.....	19
4. 含有人工基因驱动的改性活生物体的一般性风险评估考虑因素.....	21
4.1. 提出问题.....	21
4.1.1. 保护目标的确定和操作化.....	21
4.1.2. 确定对评估终点的潜在不利影响.....	24
4.1.3. 设计合理的危害途径.....	27
4.1.4. 风险假设的形成.....	28
4.1.5. 利益攸关方的参与和接触.....	30
4.2. 检验风险假设以描述（总体）风险.....	31
4.2.1. 信息来源和质量.....	32
4.2.2. 建模.....	33
4.2.3. 参照物.....	35
4.2.4. 分级检验.....	36
4.2.5. 关注限值.....	37
4.2.6. 证据权重.....	37
4.2.7. 不确定性.....	38
5. 风险可接受性建议和风险管理战略的确定.....	39
6. 监测.....	39

6.1. 监测的考虑因素	40
6.1.1. 监测内容	40
6.1.2. 如何监测	41
6.1.3. 监测点选择	41
6.1.4. 监测的持续时间	42
6.1.5. 如何报告数据/结果	42
7. 相关问题.....	43
7.1. 作为决策过程组成部分的风险评估和效益评估	43
7.2. 有益人类健康的考虑因素	43
7.3. 社会经济、文化和伦理方面的考虑因素	44
7.4. 土著人民和地方社区的自由、事先和知情同意	45
7.5. 考虑公众意识、教育和参与（例如，土著人民和地方社区的充分和有效参与）， 以及获取信息和进行风险交流	45
7.6. 新战略和替代战略的比较	45
7.7. 越境转移	46
7.8. 考虑赔偿责任和补救要素	46
附件一 关于建模的更多信息	47
附件二 关于不确定性的更多信息	50
附件三 世界卫生组织检测转基因蚊子指导框架	53
附件四 蚊科（蚊子）的分类	54
附件五 疾病蚊媒的非详尽清单	55
附件六 含有用于病媒控制的人工基因驱动的改性活蚊子的开发现状	58
附件七 人工基因驱动系统	61
附件八 术语表	63
参考文献	69

图表清单

图 1. 本指导材料介绍的风险评估步骤及其与《议定书》附件三第 8（a）至 8（f）段的联系.....	13
图 2. 人工基因驱动战略的分类要素	16
图 3. 蚊子人工基因驱动方法部分实例	18
图 4. 示例性危害途径以及如何检验基本风险假设	29
表 1. 环境危害操作定义矩阵及其部分应用实例	23
表 2. 用于估计风险水平的风险矩阵示例	32

方框清单

方框 1. 蚊子：导言	14
方框 2. 蚊子：蚊子传播的疾病	15
方框 3. 蚊子：改性活蚊人工基因驱动系统	17
方框 4. 蚊子：含有人工基因驱动的改性活蚊及其可能的潜在接收环境的特征描述	24
方框 5. 蚊子：含有人工基因驱动的改性活蚊子假定不利影响	26
方框 6. 蚊子：示例性危害途径以及如何检验基本风险假设	28
方框 7. 蚊子：含有人工基因驱动的改性活蚊的一些潜在不利影响示例	29
方框 8. 基因流动	30
方框 9. 蚊子：为含有人工基因驱动的改性活蚊选择参照物	35
方框 10. 蚊子：逐步检验	36
方框 11. 蚊子：风险管理战略	39
方框 12. 蚊子：监测方面的考虑因素	40
方框 13. 蚊子：监测释放含有人工基因驱动的改性活蚊的具体指南	42

鸣谢

本文件的制定工作得到了欧洲联盟和芬兰政府的慷慨资助。

生物多样性公约秘书处谨感谢国际遗传工程和生物技术中心编写详细大纲初稿，感谢风险评估问题特设技术专家组成员为大纲定稿和起草本文件提供的大量投入。

缩略语

AHTEG	特设技术专家组
Cas	CRISPR 相关蛋白
CCA	加拿大科学院理事会
CRISPR	规律间隔成簇短回文重复序列
CSS	瑞士批判性科学家协会
e-CHACR	消除构建体搭便车自催化链式反应
ECDC	欧洲疾病预防控制中心
EFSA	欧洲食品安全局
EFSA GMO Panel	欧洲食品安全局转基因生物小组
EGD	人工基因驱动
EGD-LMOs	含有人工基因驱动的改性活生物体
EGD-LMMs	含有人工基因驱动的改性活蚊
ENSSER	欧洲社会与环境责任科学家网络
ERACR	逆转自催化链式反应的元素
FAO	联合国粮食及农业组织
GDMM	基因驱动的转基因蚊子
GMM	转基因蚊子
ICGEB	国际遗传工程和生物技术中心
ISO	国际标准化组织
IUCN	国际自然保护联盟
LMM	改性活蚊子
LMO	改性活生物体
NASEM	国家科学院、工程院和医学院
OECD	经济合作与发展组织
SCBD	生物多样性公约秘书处
US EPA	美国环境保护局
VDW	德国科学家联盟
VGT	垂直基因转移
WHO	世界卫生组织

1. 目标和范围

作为卡塔赫纳生物安全议定书缔约方会议的缔约方大会第 [CP-10/10](#) 号决定同意编写补充自愿指导材料，根据《议定书》¹附件三对含有人工基因驱动（EGDs）的改性活生物体（LMOs）（EGD-LMOs）进行逐案风险评估。作为议定书缔约方会议的缔约方大会决定，指导材料应特别注重含有 EGD 的蚊子（LMMs）（EGD-LMMs），同时顾及当前在该生物体方面经验、基因驱动的类型和第 [CP-9/13](#) 号决定附件一中确定的风险评估的具体问题，包括现有的报告，含有人工基因驱动的改性活生物体的一般因素以及现有的国家和区域风险评估经验。作为议定书缔约方会议的缔约方大会第 CP-10/10 号决定还决定设立了一个风险评估问题特设技术专家组（AHTEG），负责编写补充自愿指导材料，并要求召集风险评估和风险管理在线论坛以推动这一进程。科咨机构第二十六次会议将审议 AHTEG 的工作成果。

作为回应，在欧洲联盟和芬兰政府的财务支持下，生物多样性公约秘书处委托国际遗传工程和生物技术中心（遗传生物中心）为编写 EGD-LMOs 风险评估补充自愿指导材料制定了一份详细大纲。AHTEG 对大纲做了修订，然后编写了指导材料的详细内容。目的是便利对 EGD-LMOs 进行逐案风险评估，从而补充《议定书》附件三和现有准则，同时考虑到既定路线图²。

结构

补充自愿指导材料是根据《议定书》附件三编写的，特别是附件三关于风险评估流程的顺序步骤的第 8 段。

补充自愿指导材料的结构如下：

- 第 1 节概述第 CP-10/10 号决定和编写补充自愿指导材料的过程。
- 第 2 节介绍 EGD-LMOs，解释预先防范办法，确立文件的背景。
- 第 3 节详细介绍 EGD 驱动战略、机遇和风险。
- 第 4 节概述 EGD-LMOs 一般风险评估的考虑因素，提出问题办法的步骤，检验风险假设，包括信息来源和质量、建模、参照物、分级检验、关注限度、证据权重和不确定性。
- 第 5 节考虑一项风险可接受性建议和风险管理战略的确定。
- 第 6 节讨论对 EGD-LMOs 的监测，计及一般性监测和个案监测。
- 第 7 节描述与风险评估相关的问题。
- 附件一至七分别详细讨论建模、不确定性、世卫组织转基因蚊子检验指导框架、蚊子分类、病媒蚊子、病媒控制 EGD-LMOs 的开发现状和 EGD 系统的类型。

¹ 联合国，《条约汇编》，第 2226 卷，第 30619 号。

² 见作为卡塔赫纳生物安全议定书缔约方会议的缔约方大会关于风险评估和风险管理的第 BS-IV/11 号和第 BS-V/12 号决定，这两项决定支持起草改性活生物体风险评估和风险评估监测的指导意见并描述了指导意见的目的。

- 附件八载有一份引文术语清单，旨在方便读者，并不构成词汇表或定义表。
- 参考文献列于本文件末尾。

2. 导言

分子生物学和合成生物学的进步，使得利用人工基因驱动对生物体进行工程改造成为可能。EGDs 可被描述为有性转移给后代的遗传因子，其频率高于孟德尔遗传所预期的 50%（Burt, 2003; Burt 等, 2018; Champer 等, 2021; Hay 等, 2021; Raban 等, 2023; 王等, 2022），从而偏向其自身的遗传。这种优先遗传可能会使 EGD 系统（即 EGD 和任何与基因相关的货物/有效载荷基因）在有性繁殖的种群中迅速传播³，提高其流行率。EGD 系统可设计成抑制或减少杂交目标种群，或用改变的基因型对其进行修饰。视乎 EGD 系统的设计，一个相关基因改造可能在目标种群或物种中无限传播和持续下去，也可能在传播或持续上受到限制。

由于 EGD 的性质，EGD-LMOs 在传播、频率提高、持续存在于和/或抑制杂交目标群体的潜力方面可能与非 EGD-LMOs 有很大不同。EGD-LMOs 也可能不同于农用 LMOs，因为 EGDs 通常设计用于野生物（如害虫、病媒、入侵或濒危物种），而野生物的遗传变异性通常高于驯化生物，并可能出现在特征不太明确和/或没有人类管理的接收环境中（Legros 等, 2021）。人们还注意到，一些 EGD-LMOs 可能属于同时包含病媒和非病媒物种的物种复合体，其中的一些组合能够产生可育的种间杂交种。这种“半渗透性”或“多孔性”物种边界有利于物种的渐渗，并有可能导致 EGD 在同胞物种之间的垂直转移。（Connolly 等, 2023b; Courtir-Orgogozo 等, 2018）。视乎 EGD 系统的不同，有意释放的预期影响可能会涵盖受体生物的若干代。与非 EGD-LMOs 相比，另一个区别可能是无法阻止 EGD（和 EGD-LMO）的扩散或逆转其作用和影响。

尽管对 EGDs 及其在活生物体中的应用的研究正在取得进展，但应用可能需要数年的技术开发才能成为有意释放到环境中的实际应用。一些含有 EGD 的改性活昆虫已经在实验室和笼养设施中进行了实验性测试（例如，Hammond 等, 2021; Raban 等, 2020），但迄今为止（2024 年 2 月），还没有在小规模封闭或开放式释放的田间试验中释放过。

无论其预期用途如何，有人担心有意将 EGD-LMOs 释放到环境中可能会产生不良、意外和/或不可逆转的影响，包括直接和即时影响以及间接、累积和/或长期影响。因此，各土著人民和地方社区以及包括决策者、风险评估人、风险管理人、开发商和潜在申请人在内的各利益攸关方在不同层面进行了讨论，以确定是否有必要为在环境中有意释放 EGD-LMOs 的风险评估编写新的或更多的指导材料（Devos 等, 2020a、2021b; Keiper 和 Atanassova, 2020; Simon 等, 2018）。

总之，人们认识到，在一些具体领域，需要为 EGD-LMOs 风险评估提供进一步指导，以确保适当的安全水平。2016 年《公约》秘书处发布了 LMOs 风险评估的一般性指导⁴，将蚊子列为 LMOs 特定类型和特征的例子，然而其中不包含关于 EGD-LMOs 的具体指导。

³ 在无性繁殖细菌中也开发了类似的基因驱动系统，目的包括控制抗生素耐药性（Valderrama 等, 2019）。

⁴ [UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1](https://www.unep.org/cbd/bs/cop-mop/8/8/Add.1)。

此外，还有其他指导材料也可为 EGD-LMOs 提供相关信息（EFSA GMO 小组，2020；NASEM，2016；WHO，2021）。

2.1. 预先防范办法

《关于环境与发展的里约宣言》⁵原则 15 指出：“为了保护环境，各国应按照本国的能力，广泛采用防备措施，遇有严重或不可逆转损害的威胁时，不得以缺乏科学的充分可靠性为理由，延迟采取符合成本效益的措施防止环境退化。”

因此，《卡塔赫纳议定书》第 1 条作出如下规定：“本议定书的目标是依循《关于环境与发展的里约宣言》原则 15 所订立的预先防范办法，协助确保在安全转移、处理和使用凭借现代生物技术获得的、可能对生物多样性的保护和可持续使用产生不利影响的改性活生物体领域内采取充分的保护措施，同时顾及对人类健康所构成的风险并特别侧重越境转移问题。”

此外，《卡塔赫纳议定书》第 10 条第 6 款进一步阐明，“在亦顾及对人类健康构成的风险的情况下，即使由于在改性活生物体对进口缔约方的生物多样性的保护和可持续使用所产生的潜在不利影响的程度方面未掌握充分的相关科学资料 and 知识，因而缺乏科学定论，亦不应妨碍该缔约方酌情就以上第 3 款所指的改性活生物体的进口问题作出决定，以避免或尽最大限度减少此类潜在的不利影响。”

2.2. 建立背景

在全球大多数管辖区，向环境中有意释放 LMOs 需经过风险评估和监管批准。在此过程中，风险评估人的职责是评估一种 LMO 的部署可能对生物多样性以及人类和动物健康造成的潜在风险，并向风险管理人提供科学建议。风险评估涉及评估各种潜在的不利影响及其相关的可能性，同时考虑暴露的种类和水平，确定为一特定目的使用一种 LMO 的可能附带风险。风险评估的主要目的是确定和评估 LMOs 的潜在风险，同时考虑任何相关的不确定性和知识空白。风险评估的结果将奠定基础，指导人们就 LMOs 的使用和向环境中有意释放做出知情决策。

风险评估过程首先以符合国家的保护目标⁶（即必须保护的价值组成部分）、要实现的具体保护水平和相关政策的方式确定背景和范围。根据国家政策和法规以及国际义务确定风险评估的背景和范围，可能需要在进行实际风险评估之前与风险评估人、风险管理人、决策者、土著人民和地方社区以及各利益攸关方进行信息分享和磋商。

⁵ 《联合国环境与发展会议的报告》1992 年 6 月 3 日至 14 日，里约热内卢，第一卷，会议通过的决议，（联合国出版物，出售品编号 E.93.I.8 和更正），决议 1，附件一。

⁶ 也称一般保护目标或通用终点。

一些出版物阐述了向环境中有意释放 EGD-LMOs 的风险评估的相关挑战（例如，CSS、ENSSER 和 VDW，2019；Dolezel 等，2020；EFSA GMO Panel，2020；NASEM，2016；SCBD，2020⁷；Then，2020；Then 等，2020；WHO，2021）。

由于空间和时间的尺度大，目标种群基因型和可能的潜在接收环境等关键因素具有异质性，较难确定变异性的特征，可能给 EGD-LMOs 风险评估增加难度。此外，对实验室中的行为和在大范围长时间的行为知之不多，也可能给评估造成挑战。基因型与环境的相互作用以及进化效应可能给 EGD-LMO 风险评估带来挑战。

《卡塔赫纳议定书》附件三第 3 至 6 段列出了商定的对 LMOs 进行风险评估的一般原则。风险评估：

- **基于科学。**根据《议定书》，应按照附件三并考虑到公认的风险评估技术，以科学上合理和透明的方式对 LMOs 进行风险评估。这种风险评估应至少基于根据《议定书》附件三第 9 段所列资料和其他现有科学证据，以期确定和评估 LMOs 对生物多样性的保护和可持续利用的潜在不利影响，同时考虑到对人类健康的风险。
- **逐案进行**，意思是它因以下因素而各异：所考虑物种的生物学和生态学、引入的修饰和特性、LMO 的预期用途（有意释放的规模和频率）、可能的潜在接收环境（包括 LMO 将被释放和传播的可能的潜在接收环境）、以及这些变量之间的相互作用。因此，一种 LMO 对保护目标造成的潜在不利影响将因其特性、使用方式和所处环境而异，并随着时间的推移而变化。
- **使用比较方法**，通过与存在于可能的潜在接收环境中的未经改变的受体或亲本生物体进行比较来估计风险水平。
- **透明和迭代**，指在根据新信息检查以前的结论时。因此，当出现新的信息或情况发生变化可能会改变风险评估的结论时，可能要重新进行风险评估。

实践中还使用一些其他方法，通常包括：

- **酌情遵循循序渐进的原则**，根据这个原则，一种 LMO 的部署要分多个阶段反复进行，每个阶段都扩大空间和时间范围，提高人类、动物或环境暴露和现实主义程度。在受控和封闭条件下收集的相关信息将为人们提供信心，相信 LMO 可以安全地进入下一个检验和释放阶段（Hayes 等，2018a；James 等，2018；NASEM，2016；WHO，2021）。
- **考虑熟悉感**，因为熟悉感在设置风险评估的背景时会起关键作用（经合组织，2023）。熟悉感来自对非 LMO 生物、引进性状和接收环境的了解和经验（经合组织，1993）。
- **使用分级检验系统评估风险假设**，因为控制良好的较低层级研究比更为复杂的田野研究更有可能检测到潜在危险（Sanvido 等，2012；参见第 4.2.4 节）。按照这种方法，最初进行的检验代表暴露和/或后果的最坏情景，然后酌情逐渐使其更接近现实。在此过程中，分不同层级对危险进行评估，从最坏暴露情景和/或后果情景

⁷ CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5。

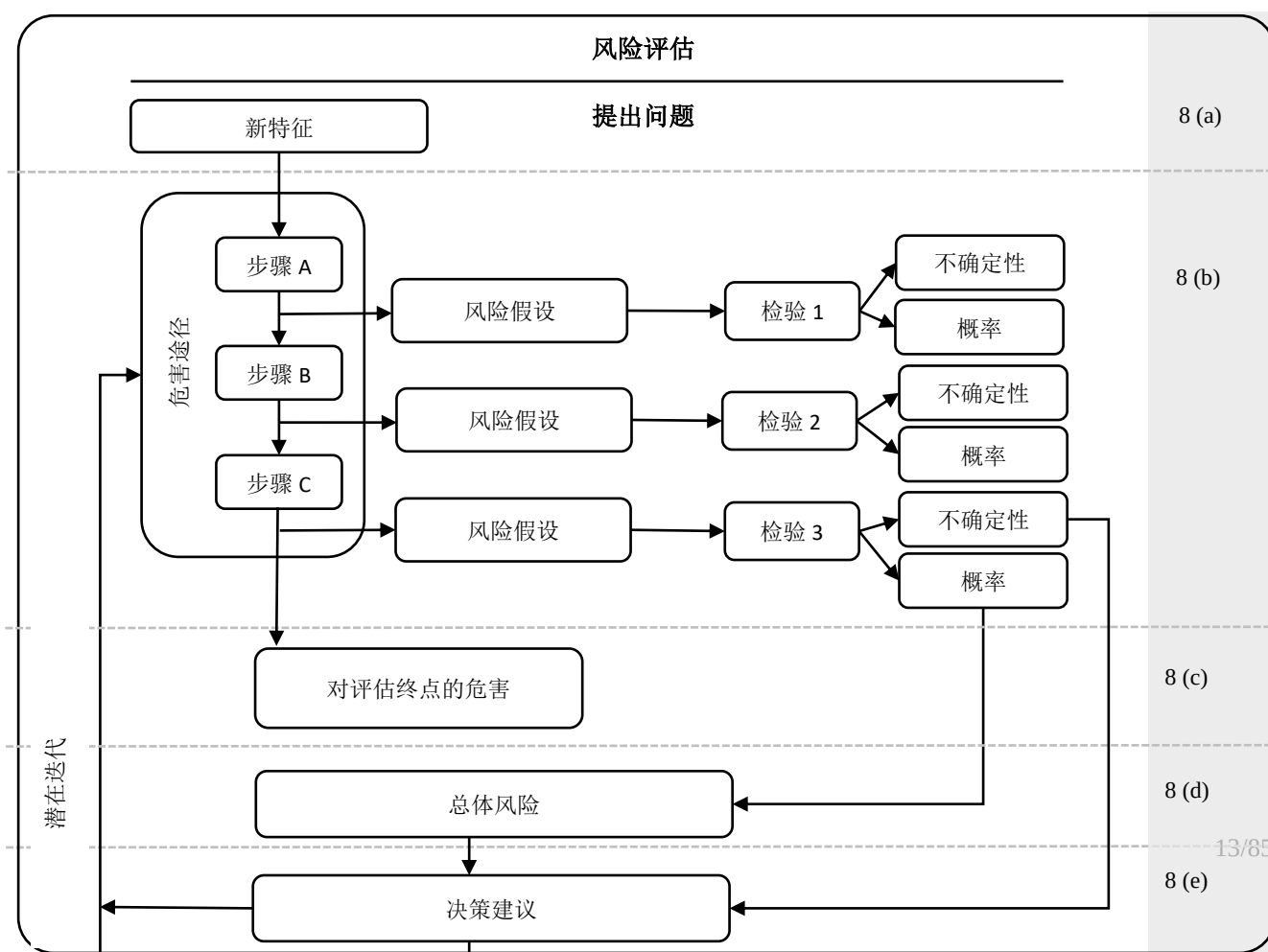
条件（例如在高度控制的实验室环境中）到更合理的情景（例如在半田野或田野条件下）。其基本原理是，如果在高暴露条件下风险是可接受的，那么在更现实的暴露水平下风险也是可接受的；例如，如果在实验室用高剂量进行的毒性检验显示没有毒性，则无需进行规模更大、剂量更低的进一步检验（EFSA GMO Panel, 2010）。

- 将**提出问题**作为构建风险评估流程的一种方式，为此阐明评估风险的政策目标和科学标准以及设计符合这些标准的风险假设。这种方法使风险评估人能够查明部署一种 LMO 所产生的一系列潜在不利影响，设计造成此类危害的一种或多种合理途径，界定评估这些潜在不利影响发生的可能性及其严重性所需的实际信息。

本补充自愿指导材料介绍了风险评估的第一个步骤，即提出问题；这是一个被国家政府和相关国际组织广泛采用的做法（例如，CCA, 2023; EFSA GMO Panel, 2020; 欧洲联盟, 2018; NASEM, 2016; OECD, 2023; WHO, 2021）。按照《议定书》附件三第 8 段的规定，将在随后的风险评估步骤中对合理的危害途径的风险假设进行检验，如图 1 所示。在合理的危害途径的每一步骤，都提供关于概率和不确定性的更详细信息。此外，利益攸关方以及土著人民和地方社区的参与和接触可酌情纳入这一进程的各个阶段。

图 1

本指导材料介绍的风险评估步骤及其与《议定书》附件三第 8 (a) 至 8 (f) 段的联系（以灰色背景显示）。可根据新信息进行迭代以指导决策。步骤 A 到 C 描述一条单一危害途径。



3. 人工基因驱动

分子生物学和合成生物学的最新进展，包括规律间隔性成簇短回文重复序列（CRISPR）和 CRISPR 相关蛋白（Cas）系统（下称 CRISPR-Cas，CRISPR-Cas9 是其中一种）的发现，为人们提供了分子工具。把分子工具与计算工具结合起来，人们得以在各种生物中广泛设计开发 EGD 系统，最初集中于昆虫和啮齿动物（Sanz Juste 等，2023）。

科学人员利用基因驱动，要么通过对自然发生的驱动系统进行修饰、重新设计和调整其用途，要么通过设计新系统，生成 EGDs⁸。EGD-LMOs 被建议用于应对病媒和改善人类和动物健康（例如蚊子和蜚虫）、农业生产和害虫（例如各种果蝇、螺旋蝇和甲虫）、入侵物种（如啮齿动物）和物种保护方面的挑战，帮助拯救濒危物种（Devos 等，2022；Raban 等，2020；Wells 和 Steinbrecher，2023a、b）。EGD 系统可以分为两种主要机制，即过度复制机制和干扰机制（见术语清单，附件八）。

方框 1⁹

蚊子：导言

蚊子属于双翅目（Diptera），蚊科（Culicidae）。已知 41 属（genera）（Foster 和 Walker，2019），至少 3722 个物种（species）（Harbach，2023）。目前由两个亚科组成，即虐蚊亚科（3 属）和家蚊亚科（38 属）（见附件四）。蚊子一生经历四个阶段：卵、幼虫、蛹、成虫。其生命周期在水（卵、幼虫、蛹）和陆地（成虫）环境中完成。

许多物种的成年雌性蚊子需要吸血（雄性蚊子不叮咬）来为有活力的卵的成功发育提供必要的营养。视乎不同物种，蚊子以两栖动物、鸟类、哺乳动物（包括人类）、爬行动物等脊椎动物的血液为食（Clements，1992）。这种行为可能帮助传播感染宿主的病原体，因而给人类、牲畜和野生动物带来重大健康风险（Foster 和 Walker，2019）。附件五载有据报告传播病原体的蚊子的非详尽清单。

成虫羽化后，会躲在距离幼虫栖息地数十米的植被、洞穴、休息或觅食场所（Foster 和 Walker，2019）。有几个因素影响成虫扩散，包括幼虫捕食风险（Alcalay 等，2021）、光照（Bailey 等，1965；Wellington，1974）气温（Marinho 等，2016；Reinhold 等，2018）、植被（Dufourd 和 Dumont，2013）。此外视乎不同物种，蚊子可能会通过风（Yaro 等，2022）、人类运输（Eritja 等，2017）、大规模迁徙（Hume 等，2003；Talapko 等，2019）、国际贸易（Swan 等，2022）迁移上百公里之遥。

大多数研究都集中在蚊子作为疾病传播媒介的作用上，但最近的研究在调查它们在生态系统中的作用（Collins 等，2019）。

⁸ 另见附件七。

⁹ 根据第 CP-10/10 号决定的要求，已将针对蚊子的内容列入案文各方框中。

方框 2

蚊子：蚊子传播的疾病

疟疾和登革热是最重要的蚊媒疾病。这些疾病的动态是生物、种群结构、环境、文化和社会经济因素之间复杂相互作用的结果，如杀虫剂耐药性、土地利用、城市化、全球化、气候变化和有限的医疗保健机会（ECDC，2023b，健康指标与评估研究所，2024，Messina 等，2019；WHO 东南亚区域办事处，2022）。

疟疾

世界近一半人口面临疟疾风险。据世卫组织最近的一份报告，在 2022 年新增的 2.49 亿病例和 60.8 万死亡病例中（WHO，2023c），非洲的负担最重。在全球有记录的疟疾死亡病例中，76%（每天近 1,300 人死亡）为五岁以下儿童。2022 年，非洲区域的四个国家，即尼日利亚（26.8%）、刚果民主共和国（12.3%）、乌干达（5.1%）、莫桑比克（4.2%），占全球疟疾病例总数的近一半（WHO，2023c）。

在全世界描述的 500 个按蚊物种中，有 30 多个物种被记录为五种人类疟疾病原体的传播媒介（恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫）（WHO，2023c）。这些按蚊媒介往往更喜欢以人类血液为食（Jeyaprakasam 等，2022；Piedrahita 等，2022；Massey 等，2016）。

登革热

据世卫组织（2022a）报告，有 39 亿人面临感染登革热的风险。在 2023 年，92 个国家/地区出现 600 多万登革热病例，6000 多人死于登革热（ECDC，2024）。据记录，至少有 11 种伊蚊可传播登革热病毒（附件五）。

埃及伊蚊是登革热病毒的主要传播媒介。其目前的分布范围包括热带和一些亚热带地区（包括美国东南部、中东、东南亚、太平洋和印度群岛以及澳大利亚北部）（ECDC，2023a）。白纹伊蚊被认为是登革热病毒的第二传播媒介，最近被列入入侵物种专家小组的前 100 种入侵物种名单（IUCN，2024）。两者都是随机食者，但更喜欢吸食人血（Takken 和 Verhulst，2013）。

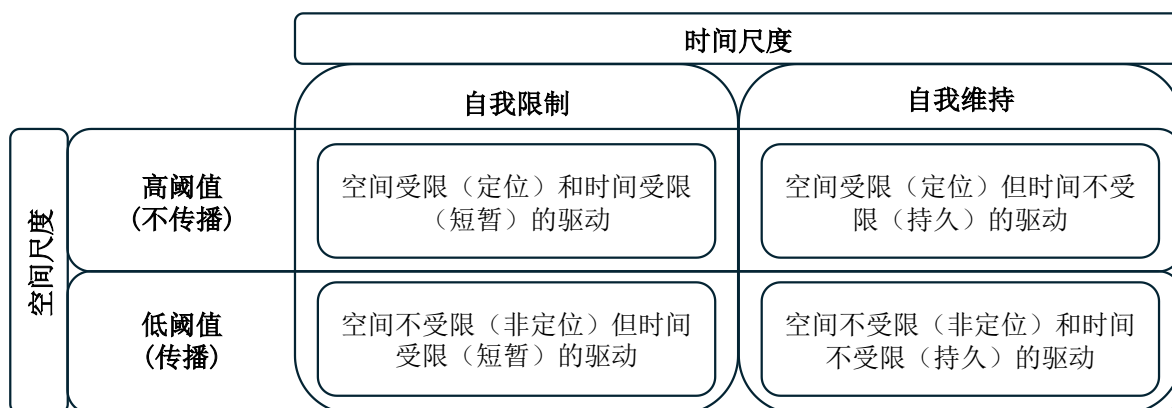
控制和减少蚊传疾病是公认的公共卫生目标，目前正在制定一系列新战略，其中包括开发带有 EGD 的按蚊和伊蚊，以减少疾病的传播。

3.1. 人工基因驱动战略

EGD-LMOs 战略可根据以下两点加以区分：(a) 预期结果；(b) 基因改造通过交配在目标种群中的传播潜力和释放后在环境中的持久性（图 2）。旨在修饰种群的战略要求相关基因改造在种群中长期存在（James 等，2018）。

图 2

人工基因驱动战略的分类要素



视乎 EGD 系统的设计（其成分和作用方式多种多样），相关基因改造可通过目标种群的杂交而传播（非定位）并无限期地持续下去（自我维持），也可在传播（定位）或持久（自我限制）方面受到限制（CCA, 2023；EFSA GMO Panel 等，2022；WHO, 2021）。虽然定位/非定位和自我维持/自我限制系统之间的二元划分很有信息价值，但重要的是要考虑到每个类别内部和之间都存在传播和持久的范围（Alphey, 2014），这可能会受到生态因素的影响（Backus 和 Delbourne, 2019；Dhole 等，2018、2020）。此外，一些类型的 EGD 并无显著区别，可单独使用或与其他类型的 EGD 结合使用。随着基因编辑工具的日益完善，EGD-LMO 方法和应用可能会继续扩大（Guichard 等，2019；Holman, 2019；NASEM, 2016）。因此，科学文献中报告的初始 EGDs “原型” 不一定代表目前正在开发或即将进行田野检验的 EGD 系统，这些系统的目标是成为更加特异、稳定和可控的系统（Friedman 等，2020；NASEM, 2016；Raban 等，2020）。

目前的研究工作还集中在开发可限制（即传播和/或持久性有限）和可逆（即可从环境中召回）的 EGDs（例如，Backus 和 Delborne, 2019；Buchman 等，2021；Hay 等，2021；Kandul 等，2021；李等，2020；Maselko 等，2020；Oberhofer 等，2021；Sánchez 等，2020b；Terradas 等，2021；Webster 等，2020；Willis 和 Burt, 2021）。提出了几种方法——其中一些已在实验室环境下进行了实验测试——来限制 EGDs 在特定目标种群或地理区域内的传播或持久性（Raban 等，2020）。实例包括等高阈值 EGD 系统，例如显性不足（杂合子劣势）EGDs、拴系归巢 EGDs、分裂救援 EGDs 等（Hay 等，2021）。

正在开发和/或研究的其他定位法包括针对仅存在于目标物种的遗传隔离（局部）亚群或固定在此类隔离亚群中的等位基因的 EGD 系统（Sudweeks 等，2019；Willis 和 Burt，2021）以及基于分裂归巢的 EGDs，其中 Cas9 核酸酶在需要杂交的昆虫染色体或品系上的不同位点与引导 RNA 分离（Kandul 等，2021；Li 等，2020；Terradas 等，2021）。Nash 等人（2019）评估了基于多个相互作用组件的整合 EGD 概念，每个组件都可以单独或组合进行测试。通过调节在目标种群中的传播倾向，整合基因驱动组件的模块化和相互依存性可能使在实地进行从自我限制到自我维持组件的测试成为可能（Nash 等，2019）。

方框 3

蚊子：改性活蚊人工基因驱动系统

目前正在探索两种不同的预期用途来控制蚊媒传播疾病。对付传病蚊子的 EGDs 旨在抑制目标种群和潜在物种，或者用一种新的基因型修饰它们（见图 3）。

- 种群抑制战略的目的是通过使目标种群的生存（不育后代）或繁殖（例如降低后代的生育能力、性别比偏向雄性）所涉及的重要基因失活，或通过引入一种或多种能缩短寿命或使性别比偏向雄性的新基因，使目标种群付出巨大适应代价，从而减少目标种群的数量。（Buchman 等，2018b；Galizi 等，2014、2016；James 等，2018；Kyrou 等，2018；Leitschuh 等，2018；Simoni 等，2020）。这些抑制战略预计在几代之内导致种群下降/减少甚至崩溃（局部消灭），在某些情况下可用来（全面）消灭一种病媒物种（生物技术高级委员会科学委员会，2017）。就传病蚊子而言，模型预测显示，种群抑制战略不太可能在实地完全消灭一个物种（North 等，2019）。尽管随着目标种群总数的减少，EGD-LMMs 的数量预计会大大减少，但旨在通过单次释放抑制种群的战略将要求相关的基因改造持续存在。或者，需要在一段时间内重复释放，以达到并维持抑制效果。
- 群体修饰战略用于修饰一个现有基因型，使其不易传播疾病（载体能力受损），或更能抵抗病原体感染（抗病）（Buchman 等，2019、2021；Carballar-Lejarazú 和 James，2017；Carballar-Lejarazú 等，2020；Franz 等，2006；Hedge 和 Hughes，2017；Jupatanakul 等，2017；Mathur 等，2010；Pham 等，2019）。这些战略可基于目标生物传播病原体所需的一个或多个基因的失活（例如蚊子以人血为食的倾向），或者与蚊子体内病原体存活有关的基因的失活。还可涉及引入一种或多种新基因，例如那些产生阻止病原体发育或杀死蚊子体内病原体的分子的基因（Gantz 等，2015；Hoermann 等，2021；James 等，2018；Carballar-Lejarazú 和 James，2017）。货物/有效载荷基因必须与 EGD 共同遗传（即与 EGD 有遗传联系），才能通过 EGD 传播。旨在修饰种群的战略要求相关的基因改造持久存在（James 等，2018）。

视乎 EGD 系统的设计，相关的遗传修饰可通过杂交目标种群传播（非定位）并无限期持续（自我维持），或限制其传播（定位）或持续（自我限制）。

- 自我维持 EGD 系统可视为那些旨在使其遗传修饰稳定地建立在目标种群中的系统。可以设计成在目标种群中迅速、广泛地传播相关基因改造，传播时间不限定，或者直到目标种群被消灭为止。（Alphey，2014）。由于自我维持的 EGDs 可设计成在空间和时间上不受限制（分别为非定位和持久性），它们可以在相关时间范围内移动到任何与 EGD-LMMs 被释放的目标种群具有垂直基因流动的杂交目标种群（Noble 等，2018）。一旦确立，这种自我维持的方法将相对稳定，只需要较小规模和不频繁的二次释放。
- 自我限制 EGD 系统可视为这样一类系统，其相关的遗传修饰预计是暂时有限的（短暂的），如不定期补充释放会从目标种群中消失。相关基因改造保持明显的世代数将因采用的基因控制系统而异。从概念上讲，EGD 可在有限的世代内提高相关基因改造在种群中的频率，之后相关基因改造在种群中的频率会降低，然后从目标种群中消失。相关基因改造或者改变有害种群特征，或者抑制种群密度（Gould 等，2008；Noble 等，2019）。

许多 EGD 系统的固有要求是，释放的个体必须超过一定的阈值频率，才能在目标种群中驱动相关基因改造。（Alphey, 2014; Backus 和 Delborne, 2019; Dhole 等, 2020; Leftwich 等, 2018）。这个阈值是指 EGD-LMM 个体在目标种群总数中所占的比例，该比例将可靠地启动相关基因改造的传播。这个阈值是由 EGD 系统的作用及其适应负荷共同决定的（Alphey, 2014; Leftwich 等, 2018）。

- 低阈值（非定位）EGDs 可能会从非常低的初始种群频率开始传播，只需要释放少量 EGD-LMM 个体即可传播（Noble 等, 2018）。这种类型的 EGD 更有可能在不限定的时间内传播到邻近种群中（Alphey, 2014; Champer 等, 2016）。阈值越低，少量 EGD-LMM 个体的扩散就越有可能足以在邻近的目标种群中传播相关基因改造。
- 高阈值（定位）EGDs 只有在目标种群中 EGD-LMM 个体数量达到较高比例时才会传播，与不依赖阈值的 EGD 相比，需要引入更多的 EGD-LMM 个体（或比例）才能成功。这种类型的 EGD 可实现位置限制。简单的种群模型预测，在与目标区域相连的地区扩散频率很高（EGD-LMM 个体将在该地区广泛释放），但低水平的扩散将受到抑制，因为相关基因改造无法达到驱动所需的阈值频率（Marshall 和 Hay, 2012）。然而，随着向邻近种群扩散的增加，目标种群的空间限制可能无法保证（例如，Champer 等, 2020c; Dhole 等, 2018、2020; Marshall 和 Hay, 2012）。

持久程度，特别是特定 EGD 在目标蚊子种群中的传播，是对 EGD-LMMs 进行逐案风险评估的关键考虑因素，因为它们对暴露和危害特征具有内在影响。有关 EGD-LMMs 的现有实例，包括其在传播和持久性方面的预期效果，请参见附件六。

图 3
蚊子人工基因驱动方法部分实例

EGD在目标种群中传播和持久存在的潜力				
预期结果	自我限制（短暂）		自我维持（持久）	
	高阈值(定位)	低阈值(非定位)	高阈值(定位)	低阈值(非定位)
种群抑制			显性不足驱动	归巢驱动和减数分裂干扰驱动
种群修饰	分裂归巢驱动		显性不足驱动	归巢驱动和类似美狄亚的“救援”（毒素和解毒剂）驱动

3.2. 机遇和风险忧虑

基因驱动工程的能力激发了人们的热情和担忧（Brossard 等，2019；Deplazes-Zemp 等，2020；Esvelt 等，2014）。下面举几个机遇和风险忧虑的例子。

3.2.1. 机遇

使用 EGDs 可以实现其他方法难以达到的目标，例如覆盖传统方法遗漏的目标种群，确保与大多数传统方法相比具有较高的目标特异性，并在较少或无需进一步投入的情况下提供持续效果。

在实现生物多样性保护和养护目标、农业管理和/或积极影响人类和动物健康方面，使用 EGDs 具有潜力（Kelsey 等，2020；Leitschuh 等，2018；Neve，2018；Preston 等，2019）。EGD 可能是控制入侵物种的最有前途的工具之一，入侵物种是物种灭绝的重要驱动因素（Bellard 等，2016；Clavero 和 Garcia-Berthou，2005）。例如，与化学或物理控制等传统方法相比，EGDs 可用来限制对生态系统产生不利影响的入侵物种的繁殖能力，从而提供更可持续和/或更有针对性的解决方案。

EGD 也可用于病媒控制，包括对本地物种有重大不利影响（包括灭绝）的非本地疾病（例如夏威夷的禽流感）。特别是关于害虫，一些其他控制战略，例如昆虫不育技术，可能是不可行的，因为通常需要多次释放大量生物才能压倒目标害虫并达到效果。相比之下，自我维持的基因驱动旨在允许少数个体被释放到种群中。因此，使用 EGDs 来减少传播疾病的昆虫数量，可能有利于生态和人类健康。

基因驱动也可能有利于农业害虫的管理。害虫破坏全球 40% 以上的粮食供应（Oerke 等，1994；Pimentel，1997）。控制这些害虫的常用方法是使用化学杀虫剂，而化学杀虫剂对野生动物和人类都有毒。与化学方法相比，EGD 可提供一个独特的机会来改变害虫，降低其适应性或减少其成为害虫的潜力，同时只需释放有限的个体（取决于 EGD 的类型）和较低的非目标毒性（Legros 等，2021）。鉴于啮齿类害虫随着近来向保护性农业的转变而进一步扩散，啮齿类是基因驱动可以发挥作用的生物，目前正在进行研究和开发（Ruscoe 等，2023、2022）。基因驱动的发展也为控制入侵性杂草和昆虫带来了希望，并可能有助于减少粮食供应的中断。例如，使用 EGDs 还可以有效控制蚜虫，在许多国家，蚜虫是农业植物的害虫，也是植物病毒的传播媒介（Guo 等，2022；Legros 等，2021）。

最后，在抗击疟疾和其他病媒传染疾病方面，使用 EGDs 是一个重要机会，可能有助于改善许多发展中国家和经济体的人民健康，特别是 5 岁以下儿童的健康。基于病媒控制干预措施在降低疟疾和登革热死亡率方面遇到的挑战，人们普遍认识到需要采取其他方法来防治蚊子传播的疾病。现有的控制蚊媒方法主要是使用杀虫剂、蚊帐、大量释放不育雄蚊、改善住房、解决影响健康的社会决定因素以及消除蚊子幼虫滋生地。因此，出于操作和经济原因，公认需要增加新的、可持续和具有成本效益的病媒控制工具。最近的研究提供了一种可能性，即 LMMs，包括 EGD-LMMs，可用作预防病原体传播的补充工具（Fouet 等，2020；WHO，2021）。

3.2.2. 风险忧虑

与其他 LMOs 不同的是，EGD-LMOs 经过专门设计，可以扩散到最初释放地点以外的地方，并在目标种群中长期存在，以控制病媒、农业害虫和入侵物种，或拯救濒危物种。

有人担心，EGDs 可能会对生物多样性以及人类和动物健康造成不利影响，导致不希望出现的副作用和不受控制的传播，并以不希望出现的、无法预料的和不可逆转的方式改变生物体、种群、物种和生态系统，而且目前无法召回。（例如，Cotter 等，2020；CSS-ENSSER-VDW，2019；Dolezel 等，2020；Esvelt，2014；Simon 等，2018；Then，2020；Then 等，2020）。由于这些独特性，有必要在更大的时空范围内对生态风险进行全面评估（Connolly 等，2022；SCBD，2020）¹⁰。

一种担忧是，根据设计释放的少量 EGD-LMOs 可能导致相关基因改造在野生目标物种的整个种群中传播。因此某些 EGD-LMOs 的潜在生态和健康后果可能影响深远（Kuzma 等，2019）。此外一些 EGDs 可能会带来新的风险评估和风险管理挑战（Connolly 等，2021；CSS-ENSSER-VDW，2019；Devos 等，2021a、2021b；Dolezel 等，2020；EFSA GMO Panel，2022；Hayes 等，2018b；NASEM，2016；SCBD，2020¹¹；Simon 等，2018；Then，2020；Then 等，2020）。也有证据显示，一些 EGDs 在与预期设计不一样的分子机制或行为下发挥作用。例如，减少种群数量的 EGD 有可能导致混合种群，其追逐动态难以预测¹²（Champer 等，2021）。设计为通过预期的基于 CRISPR 的归巢过程运行的归巢 EGD 系统，可能会通过一种非预期的减数分裂机制发挥作用，至少部分是这样，在某些研究中，完全是这样，通过非预期地降低非驱动受体染色体的遗传性来发挥作用（Li 等，2020；Terradas 等，2021；Verkuijl 等，2022；Xu 等，2020）。EGD 的某些设计旨在通过有意的自限性或阈值依赖行为来降低可控性方面的风险。视乎生态条件和接收种群，这些设计目标可能无法在野外实现，从而导致无限制或低阈值的 EGDs。因此，有效的风险评估和风险管理规程必须能够解决这些问题，确保彻底评估 EGD-LMOs 的潜在影响。

上述风险担忧和相关的不确定性导致一些科学人员、科学和非政府组织呼吁在基因驱动研究中严格使用预先防范办法，包括实地检验（Cotter 等，2020；CSS-ENSSER 和 VDW，2019；NASEM，2016）。还呼吁更深入地了解有意释放 EGD-LMOs 对生态和进化的潜在影响，为风险评估提供信息（例如，CSS-ENSSER 和 VDW，2019；Dolezel 等，2020；Giese 等，2019；NASEM，2016；Rode 等，2019）。在开展对话的同时，为 LMMs 制定的指导意见为编写分阶段检验 EGD-LMOs 的进一步建议（例如，Hayes 等，2018b；James 等，2018、2020；NASEM，2016；WHO，2014、2021）、负责任和可持续地部署该技术的建议（James 等，2018、2020；Warmbrod 等，2020）以及所有相关缔约方、利益攸关方、土著人民和地方社区的参与（NASEM，2016；WHO，2021）提供了基础。

在特定情况下，转基因构建体的优先遗传以及相关的遗传修饰传播的预期空间和时间范围可能会导致大空间和/或时间范围内的潜在不利影响。此外，EGDs 可在实地修饰目标种群，扩大实现种群修饰的手段（包括新货物/有效载荷基因谱和性质以及目标生物的多样性）。未来的风险评估需要进一步考虑上述方面（或其他方面）是否是潜在的新的不利影响，是否可能在一些 EGD-LMOs 的风险评估中引入其他因素。对发现的任何新方面的潜在危险，都需要采用提出问题的方法逐一进行评估。

¹⁰ CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5。

¹¹ CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5。

¹² 通过建模预测释放一种抑制驱动的结果，野生型个体回迁到驱动已局部消灭种群的地区（Champer 等，2021）。

4. 含有人工基因驱动的改性活生物体的一般性风险评估考虑因素

4.1. 提出问题

清楚明白地提出问题是稳健风险评估的重要起点。提出问题是为了进行严格的科学分析，界定风险评估的总体参数，便利系统地找出潜在不利影响以及暴露途径或危害途径，同时对过程中所做的假设保持透明（经合组织，2023）。提出问题涉及 EGD-LMO 的新特征以及有意和无意的行为。

提出问题可通过几个步骤进行，包括：

- (a) 确定保护目标，并通过界定评估终点，使保护目标在风险评估中具有操作性；
- (b) 确定对评估终点的潜在不利影响（确定危险）；
- (c) 推导出合理的危害途径¹³，描述有意释放 EGD-LMO 如何造成危害；
- (d) 对这类事件的可能性和后果提出风险假设；
- (e) 利益攸关方以及土著人民和地方社区的参与和接触可酌情纳入这一进程的各个节点。

欲了解更多信息，请参见 Devos 等（2019）、EFSA GMO Panel（2010）、OECD（2023）、Raybould（2006、2010）、Raybould 和 Macdonald（2018）、US EPA（1998）、Wolt 等（2010）。

虽然提出问题在概念上很简单，但在没有明确界定保护目标和评估风险的科学标准的情况下，做起来可能具有挑战性。因此，对相关保护目标和科学标准达成共识是进行风险评估的先决条件。然后数据收集和解释就可用于评估观察到的任何结果对所保护对象的影响。

提出问题时透明度很重要。因此，应报告有关方法、数据、假设和不确定性的足够详细信息，以确保透明度，便利对提出问题的质量的适当评估，确保相关性和可再现性。此外，问题的提出是一个迭代过程，随着证据的获得，可以对过程的每一步进行修改。这一过程还应包括在相关步骤中与利益相关方（如受影响社区）进行更深入的接触，以补充保护目标并汲取知识（共同国家评估，2023）。

4.1.1. 保护目标的确定和操作化

提出问题的一个关键步骤是确定保护目标，更具体地说是那些可能因部署 EGD-LMO 而受到危害的目标。各管辖区的保护目标可能有所不同，但其总体目标是减少或避免人类活动对环境以及对人类、动物、植物和土壤健康和水质潜在危害（OECD，2023）。正如国家政策所规定和《生物多样性公约》¹⁴附件一（查明和监测）所进一步阐明的那样，保护目标涵盖各个方面，如生物多样性、遗传多样性、人类和动物健康、生态系统、生态系统功能和服务、土壤健康、水质和生境。以生物多样性为重点的保护目标包括关于具有保护价值或文化价值的物种的目标，包括土著人民和地方社区的此类物种、自然保护联盟红色名录所列物种以及受保护的生物和景观。注重生态功能的保护目标包括肥沃的土壤、洁净

¹³ 也称不良结果路径。危害途径是指为实现危害而必须发生的一连串事件的因果关系或条件关系。

¹⁴ 联合国，《条约汇编》，第 1760 卷，第 30619 号。

的水和足够的生物多样性以抵御环境变化。作为保护目标的可持续生态系统包括保护生物多样性和生态功能。

国家政策和法律框架一般笼统地界定保护目标。因此，需要进行细化以利于在风险评估中操作——必须将其转化为具体的可操作的目标（下称评估终点）（Devos 等，2015、2019；Garcia-Alonso 和 Raybould，2014；Nienstedt 等，2012；OECD，2023；Suter，2006）。这一过程要求划定保护对象、地点和时间段，界定最大容许影响，也称关注限度。界定评估终点可遵循三个连续步骤：（a）确定可能因有意释放 EGD-LMO 而面临风险的相关物种（生态系统单位）、生境/生态系统和生态系统服务；（b）确定提供或支持这些生态系统服务的单位（种群或群落）——生物多样性的结构和功能组成部分；（c）具体说明生境/生态系统和这些服务提供单位的保护水平。然后，根据服务提供单位的生态实体及其属性以及最大容许影响来界定保护水平（Devos 等，2015、2019；EFSA GMO Panel，2010；Nienstedt 等，2012）。其假设是，通过保护生态系统服务的生境/生态系统和服务提供单位，可实现由具体评估终点代表的总体保护目标。

随后，为确定的评估终点建立用于检验的风险假设，进而确定评估所需的相关实验数据或证据的（Devos 等，2015；Sanvido 等，2012）。确定要收集的信息，以检验建立的风险假设。因此，被用作潜在危害的指标，但它们不是危害定义的一部分。是一种可测量（可量化）的生物特征，可与特定的评估终点相关联（Sanvido 等，2012；见表 3）。

表 1
环境危害操作定义矩阵及其部分应用实例（改编自 Sanvido 等，2012）

1. 保护目标		2. 评估终点						3. 测量终点		
保护领域		保护目标的操作定义标准						测量影响类型的标准		
		生态实体	属性	保护单位	保护的空间尺度	保护的时间尺度	有害影响的定义	指标	参数 早期层级	参数 更高层级
生物多样性养护	红色名录物种 具有高度保护/ 文化价值的物种	哺乳动物	丰度				丰度相应下降	选定物种		
		鸟类								
		两栖动物								
		(珍贵) 昆虫 (如蝴蝶)		种群	非农业生境	10年			死亡率	丰度
		(珍贵) 植物								
	受保护的生境	法律列出的生境						选定生境		
生态系统服务	授粉	授粉昆虫	生态功能	同功群	耕地和非农业生境	下一个种植季节	生态功能收到相应干扰	能够证明生态系统功能失效的直接 或间接指标	死亡率	丰度
	害虫防治	捕食者和寄生虫								
	有机物的分解	土壤无脊椎动物, 土壤微生物		同功群	农田	下一个种植季节			分解率	丰度
	土壤养分循环 (N, P)	土壤微生物								
	土壤结构 水的调节 和净化	土壤无脊椎动物 鱼类 水生无脊椎动物 藻类								

保护目标和评估终点旨在通过帮助确定相关问题，特别是在问题提出阶段，来界定和瞄准风险评估的初始过程。准确界定评估终点对于抓住风险评估重点和指导后续分析至关重要。保护目标和评估终点的选择可能会在客观分析 EGD-LMO 的特征后或随着风险评估的进展和新信息的出现而改变。。

由于一些 EGD-LMOs 可能会跨越辖区边界，因此采用区域方法有利于多国/国际监管监督和治理（James 等，2018；Kelsey 等，2020；Rabitz，2019）。可能需要进一步考虑的一个问题是，风险评估是否应仅以有意释放所在辖区制定的具体保护目标为框架，还是应涉及整个潜在扩散区域的保护目标，以涵盖越境转移的可能性。

4.1.2. 确定对评估终点的潜在不利影响

这一步骤涉及查明 EGD-LMO 的哪些特征可能对潜在接收环境中生物多样性保护和可持续利用产生潜在不利影响，同时考虑到对人类健康的风险。此外，这可能包括查明对动植物健康的潜在不利影响。一种有意释放的 EGD-LMO 会造成什么样的潜在不利影响，取决于其特性、使用方式和所处环境。风险评估人在这一步骤提出的问题是“什么可能出错？为什么出错？如何出错？”这一步骤在风险评估过程中非常重要，因为这些问题的答案将决定在所有后续步骤中考虑哪些风险情景设想。在这一步骤中，风险评估人假设并确定科学上合理的风险情景设想，以预测 EGD-LMO 是否会对评估终点产生不利影响。具体做法是研究 EGD-LMO 和/或其预期用途的任何新特性或改变后的特性是否会在潜在接收环境中产生潜在不利影响。要考虑的 EGD-LMO 的新特性应包括 EGD-LMO 的任何变化，如 DNA 水平、基因表达水平、形态和行为变化等。然后，以有意释放 EGD-LMO 之前的环境条件为基线，在潜在接收环境中，对比参照物（如未改性受体或亲本生物，见第 4.2.3 节）来考虑这些变化。

潜在的不利影响可能是直接或间接的、即时或延迟的、累积的、局部或远程的、可预测或不可预测的。EGD-LMO 本身对生物个体产生的直接或间接影响可能是通过捕食、竞争、生境改变、杂交（另见第 4.1.4 节末尾关于基因流动的方框 8）、引入新寄生虫和疾病而造成的。

潜在的不良影响可能由 EGD-LMO 的以下能力造成：（a）影响非目标生物；（b）对目标生物造成意外影响；（c）意外改变适应性；（d）将基因转移到其他生物/种群，例如性相容的野生物种；（e）基因型或表型变得不稳定；（f）导致意外表型；（g）影响食物网，可能造成潜在的不利影响。

方框 4

蚊子：含有人工基因驱动的改变性活蚊及其可能的潜在接收环境的特征描述

EGD-LMM 特征描述的目的是查明对可能的潜在接收环境生物多样性有不利影响的任何新基因型和表型特征，同时考虑到对人类健康的风险。风险评估应视具体情况计及与《议定书》附件 3 第 9(a-h)段所列各项特征相关科技细节。

就 EGD-LMM 而言，这包括：未经修饰的目标蚊子和相关病原体；EGD-LMM（包括基因改造）；EGD-LMM 将被释放和传播的可能潜在接收环境（包括 EGD-LMM 与其可能的潜在接收环境之间的相互作用）。

由于亲本物种的生物学知识存在空白，如生命周期、生殖策略、种群动态及其潜在的交叉相容物种，EGD-LMM 的特征描述可能面临挑战。有关目标生物在不同生态系统中的功能作用以及目标物种潜在遗传和行为多样性的信息可能有限。

由于接收环境的多样性、环境和生态数据的有限性以及 EGD-LMM 生态相互作用的知识空白，在确定可能的潜在接收环境的特征时可能会遇到困难。

下文举例说明可能需要逐一进一步考虑的特征。

(a) 未经修饰的目标蚊子和相关病原体的特征

- (一) 目标蚊子种群的生物学、遗传多样性、物种状况（是否存在复合体、物种屏障、解剖学、生理学）和行为
- (二) 一个物种在不同发展阶段占据的生态位
- (三) 物种对生物多样性、生态系统功能和服务以及食物网的贡献
- (四) 目标蚊子种群的季节动态
- (五) 水生生境和陆生生境
- (六) 目标蚊子种群的繁殖生物学
- (七) 与其他生物的相互作用
- (八) 目标种群对疾病传播的贡献
- (九) 病原体的生物（包括基因型和表型）特征
- (十) 宿主与病原体之间的相互作用

(b) EGD-LMM 和相关病原体的特征

- (一) 病媒种类和目标疾病
- (二) 预期昆虫学目标（如抑制或改变目标蚊子种群）
- (三) EGD 在目标蚊子种群中的传播程度，从定位传播到非定位传播
- (四) EGD 在目标蚊子种群中的持久程度，从自我限制到自我维持
- (五) 释放的 EGD-LMM 相对于野生蚊子目标种群的阈值比率，从低到高
- (六) 支撑 LMM 中的 EGD 的分子和生物机制，例如
 - a. 基因组目标序列的性质（例如在一个保守域）
 - b. EGD 及其设计，包括所涉及的基本机制及其组成部分
 - c. EGD 系统表达的稳定性和特异性
 - d. 与 EGD 关联的任何货物/有效载荷基因的特征及其功能
 - e. EGD 的归巢和/或传递率（例如 EGD 的效率、非同源末端连接与同源修复的比率和目标序列的裂解效率）
- (七) 基因改造对 EGD-LMM 生物学（如基因型、表型）的影响
- (八) EGD-LMM 基因改造对病原体基因型和表型的影响
- (九) 遗传背景对 EGD 的影响，包括对同胞物种的影响

(c) 可能的潜在接收环境的特征（包括 EGD-LMM 与可能的潜在接收环境之间的相互作用）

- (一) 可能的潜在接收环境的地理、人口、昆虫学、季节和气候特征
- (二) 可能的潜在接收环境（如非生物因素）对 EGD-LMM 的影响
- (三) 基因改造对目标病原体和非目标病原体相互作用的影响

方框 5

蚊子：含有人工基因驱动的改革活蚊的假定不利影响

一些出版物曾假定有意释放 EGD-LMMs 对广泛的保护目标（如环境、人类和动物健康）的不利影响（例如，Collins 等, 2019；CSS-ENSSER 和 VDW, 2019；Dolezel 等, 2020；EFSA GMO Panel, 2013、2020；James 等, 2018、2020；NASEM, 2016；Roberts 等, 2017；Rode 等, 2019；Smets 和 Rüdelsheim, 2020；Teem 等, 2019；Then, 2020；Then 等, 2020；WHO, 2021）。下文概括以前假定的有意释放 EGD-LMMs 对人类和动物健康及环境的一些不利影响。

由于截至 2024 年 2 月，全球还没有任何辖区提交 EGD-LMM 申请书供监管部门批准，因此在某种程度上，不利影响确定必然是假设性的。

对人类和动物健康的假定不利影响包括：

（a）增加疾病传播：

- （一）传播疾病的蚊子数量增加；
- （二）病原体或其他病媒传播病原体的传播能力增强，从而导致其他蚊传疾病的流行；
- （三）改变传病蚊子的交配、寻找宿主或觅食行为，或地理范围（更广的温度耐受性）；
- （四）用常规方法控制目标物种的能力降低；

（b）目标生物产生抗药性的可能性增加：

- （一）降低 EGD-LMM 在目标种群中的效力；

（c）毒性和/或过敏性增加：

- （一）通过直接叮咬或间接暴露于释放到环境中的此类物质（例如通过吸入或摄入而偶然暴露）传播有毒或致敏性物质（与 EGD 成分有关）；
- （二）在种群修饰情况下，病原体毒力增强。

对环境（生物多样性、食物网、生态系统和生态系统服务）的假定不利影响包括：

（a）持久性和入侵潜力增加：

- （一）与野生型相比，EGD-LMMs 具有竞争优势，造成持久性和入侵性增加，导致其他蚊子物种被取代；

（b）目标生物产生抗药性的可能性增加：

- （一）对 EGD-LMM 效力降低的管理反应；

（c）纵向和横向基因转移的潜力增加：

- （一）通过纵向和横向基因转移向非目标生物传播相关基因改造，对更广泛的生态系统造成危害；

（d）毒性增加：

- （一）对捕食 EGD-LMM 的非目标生物传播有毒物质（与 EGD 的成分有关）；

（e）抑制目标生物的附带不利影响：

- （一）抑制作为非目标生物（例如捕食者）食物来源（例如猎物）的目标生物；
- （二）抑制目标生物可能会伤害依赖该物种提供生态系统服务（如授粉、生物控制、分解）的非目标生物；
- （三）入侵因抑制其他蚊子物种的目标生物而空出的生态位（生态位替代）；

(f) 水质下降：

- (一) 抑制目标生物，减少幼虫对藻类的消耗量，导致藻类数量增加，藻类大量繁殖产生相关毒素。这反过来又会对水生环境中的非目标生物产生不利影响，并对水质产生负面影响；

(g) 目标种群的遗传多样性降低。

上述假定的不利影响是风险评估中需要进一步关注的领域。任何不利影响都需要使用提出问题的方法逐一查明，并作为风险特征描述流程（即风险假设检验）的一部分进行评估。众所周知，更广泛的环境介质也会影响病媒的传播能力，鉴于 EGD-LMM 能在时间和空间上传播和持续，在保护和可持续利用生物多样性的背景下，可以考虑更广泛的环境介质。

4.1.3. 设计合理的危害途径

在风险评估过程中，重要的是要界定 EGD-LMO 和潜在不利影响之间的联系或途径，以便集中精力生成对决策有用的信息。根据相关物种的生物学和生态学的现有信息、EGD 设计和战略、引入的特征、EGD-LMO 的预期用途（有意释放的规模和频率）、可能的潜在接收环境（涵盖 EGD-LMO 释放和扩散的可能潜在接收环境）以及这些变量之间的相互作用，在提出问题过程中构建合理的危害途径。危害途径被用作一个概念模型来描述 EGD-LMO 的有意释放如何可能导致对评估终点的危害。

危害途径描述 EGD-LMO 的环境释放对评估终点产生不利影响所需的合理和必要步骤（经合组织，2023）。实际上，危险的发生需要一系列事件的因果关系。这种途径可以是简单的线性事件链的结果，也可以是复杂事件的分支链的结果。风险评估通常包括许多途径（Connolly 等，2021），因为拟议的活动可能影响不同的保护目标和评估终点，并可能导致不同的危害，或因为特定的危害可能以不同的方式出现，或两者兼而有之。此外，可能有多个相互关联的路径需要考虑，这些路径可能共享一些相同的步骤。

在规划风险评估时，可能会针对评估终点确定的每种潜在不利影响假设一种或多种危害途径（经合组织，2023）。可使用不同的方法假设危害途径（例如，Hayes 等，2018a；Roberts 等，2017；Teem 等，2019；Wolt 等，2010）。这项工作的性质和形式（可能有利益攸关方参与）可能体现主管当局政策和方法的侧重点。在设计危害途径时，应广泛而系统地探索潜在的危害途径。原则上，只有那些根据现有知识、专家判断和至少潜在后果看似合理的危害途径才应纳入分析。不过，如果无法充分界定危害途径的有效性或后果，则可以扩大范围，考虑现有知识和/或将该途径带入分析。应考虑配备来自不同学科的具有广泛而详细的知识和专长的人员，以查明潜在的危害途径。

适当设计长时间、大范围和/或异质环境中多种复杂的危害途径不是一件易事，因此应透明地报告所有潜在途径。此外，还应透明地报告为什么潜在危害途径被认为不够合理和/或后果不够严重。

危害途径法的主要目的是突出风险评估过程的重点，通过明确这些途径提高风险评估的透明度，从而便于比较和独立审查。这通常是通过使用方框图描绘危害途径来实现的。几位作者（例如，Alcalay 等，2021；Connolly 等，2021；Kormos 等，2023；

Roberts 等，2017；Romeis 等，2020；Teem 等，2019）报告了一些与有意释放 EGD-LMOs（主要是昆虫）相关的危害途径，可供设计此类途径时参考。其他类型的概念模型可能也有用，例如故障树和事件树（Hayes 等，2018a、b；Hosack 等，2023）。图形概念模型（如显示危害途径的方框图）除了可提高透明度之外，还有许多有用的特性。它们相对容易构建，因此可以开发多种模型推荐用于解决深度不确定性问题（第 4.2.7 节“不确定性”），而无需投入过多资源。此外，它们不需要专业技能来开发或理解，易于捕捉对相关评估终点和途径的看法和信念，因此有助于具有不同教育背景的利益攸关方参与风险评估。

4.1.4. 风险假设的形成

危害途径中的每一步骤都可以形成风险假设，然后通过检验来描述风险。例如，如果保护目标是生物多样性，风险假设可以评估 EGD-LMO 的具体特征如何影响与生物多样性相关的不同评估终点。这可能包括评估 EGD-LMO 数量减少对捕食者、竞争对手或猎物的影响，以及在可能的潜在接收环境中其他生物取代生态位的可能性。

在实践中，对危害途径进行一次仔细的初步检查通常有助于确定哪些风险假说可能是最具决定性或最容易检验的，同时最大限度地降低不确定性。这种分析的一个特别有用的特点是，它可以充分自信地果断确定某个关键步骤是否极不可能发生。如果路径中的一个步骤极不可能发生，将导致整个危害路径同样不可能发生。

可能存在现有证据不足以表明危害途径在任何步骤被阻断的情况。对危害途径中的每一步骤进行检验将有助于评估每一步骤发生的概率、后果的严重程度和相关的不确定性水平，从而评估通过假定的危害途径实现的危害。在某些情况下，来自一系列风险假设的证据可能共同产生证据权重，以表明拒绝或接受该途径，或者不确定性可能如此之高，以至于无法得出可靠的结论。

随着科学证据基础的扩大，可能会发现新的或变化了的危害途径而需要对一些危害途径进行逐一重新审查。因此，一些危害途径可能会根据利益攸关方和更广泛的科学界的反馈而定期进行修订和更新。

方框 6

蚊子：示例性危害途径以及如何检验基本风险假设

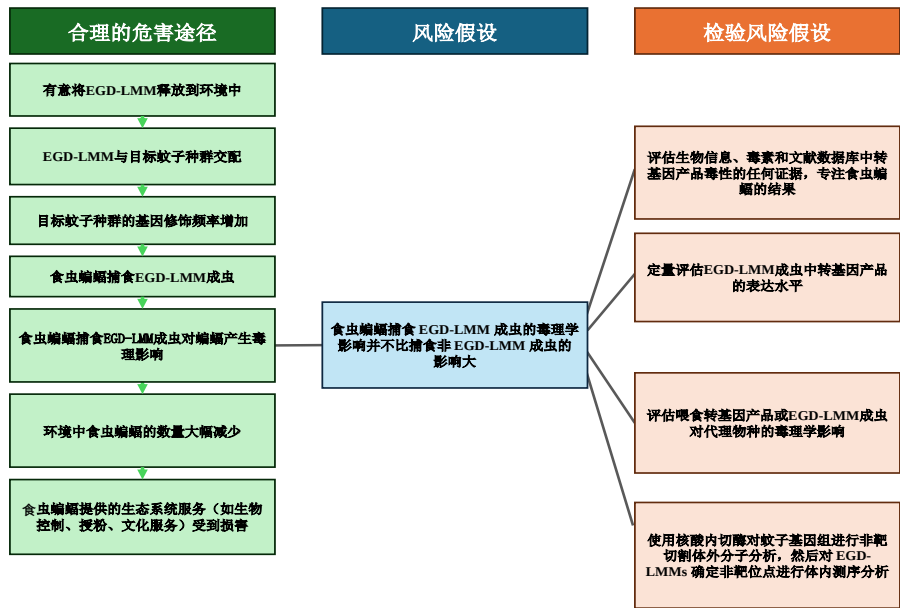
下图展示食虫蝙蝠捕食EGD-LMM成虫可能对蝙蝠产生毒性影响的危害途径。在这个例子中，食虫蝙蝠捕食可能对蝙蝠造成急性或慢性毒理影响的EGD-LMM成虫，而这将大大减少蝙蝠的数量，导致其提供的生态系统服务减少，例如生物（害虫）控制、授粉（Connolly等，2021；Ramírez-Francel等，2022）和文化服务（例如生物多样性的价值以及土著人民和地方社区与土地、水和领土的关系）。

示例中所选的保护目标是生态系统服务（在本情况下生物（害虫）控制、授粉、文化服务），更具体地说，是蝙蝠数量的评估终点。合理路径描述了有意释放的 EGD-LMM 可能通过食用 EGD-LMM 成虫造成急性或慢性中毒从而对该评估终点产生不利影响的步骤。

围绕路径中的这一步骤建立了风险假设，并探索了获得数据和信息以进行检验的方法。建议的方法只是举例说明。可根据具体情况考虑采用其他方法来检验风险假设。

图 4

示例性危害途径和如何检验基本风险假设



方框 7

蚊子：含有人工基因驱动的改革活蚊的一些潜在不利影响示例

下文 A 至 C 举例说明一些潜在的不利影响。这些例子并非详尽无遗，谨用来表示在构建危害途径时可考虑的因素。

A. 对生物多样性和生态系统服务的潜在不利影响（生态位替代、竞争、疾病传播）

竞争性相互作用

在种群抑制的情况下（最终可能是部分抑制，导致野生型和 EGD-LMMs 长期混合种群），目标蚊子种群与一个非目标物种竞争，其生态位，特别是作为蚊子种群限速资源的水生生境，可能会被另一种非目标物种填补，这一过程被称为生态位扩展或生态位替代（Connolly 等，2021）。如果该非目标物种是竞争物种、捕食物种或提供生态系统服务的物种，那么这可能会导致这些生态系统服务的减少。如果该非目标物种是另一种疾病媒介，则可能导致疾病传播的增加或新型疾病的传播。在采取基于杀虫剂的病媒控制措施时，多次观察到一种按蚊被另一种按蚊取代的情况（Qureshi 和 Connolly，2021）。

在种群替代的情况下，目标蚊子种群中病原体物种数量的减少可能导致生态位扩展或被非目标病原体物种替代。这可能导致疾病传播的增加或新型疾病的传播。

捕食者之间的相互作用

当目标蚊子种群在捕食者的食物中占很大比例时，如果种群受到抑制，捕食者的猎物就会减少，如果种群既受到抑制又受到修饰，捕食者可以不再食用含有EGD的目标蚊子种群，使捕食者从其典型的主要食物来源获得的营养减少。这可能导致捕食者的补偿性捕食，结果减少贡献宝贵生态系统服务的非目标物种的数量，导致生态系统服务减少（Connolly 等，2021）。

就种群抑制而言，目标蚊子种群数量的减少也会间接影响生态系统中与之共享捕食者的非目标物种的数量或密度，这是“明显竞争”的结果（Holt 和 Bonsall，2017）。在这里，捕食者既消耗目标蚊子种群，也消耗对生物多样性有负面影响的一种非目标物种。目标蚊子数量的减少导致捕食者数量减少，因为捕食者的食物资源减少了。捕食者减少的同时，非目标物种的密度会增加，对生物多样性的负面影响也会随之增加。

然而，当驱动不能持续抑制种群数量时，捕食者可能会受到抑制驱动的影响，例如，如果出现追逐动态，局部消除将导致种群缺口和野生型反弹以填补局部空出的生态位（Champer 等，2021）。

B. 对水质或人类健康的潜在不利毒性影响

EGD的表达成分或EGD-LMMs中新表达的内源产物可能对非目标种群造成急性或慢性毒性影响。例如，捕食者吃下的EGD-LMM会对捕食者物种造成急性或慢性毒性影响，进而减少其数量，导致该捕食者提供的生态系统服务减少。另外，EGD表达产物的积累可能导致食腐动物中毒，因为食腐动物会消耗水生蚊子生境中的腐质，从而对水生动植物的水质造成负面影响。EGD-LMMs在水生生境中的幼虫或蛹死亡率增加，可能导致腐质累积，降低水质，影响其他物种，包括人类和其他动物（Connolly 等，2021）。

除了这种直接的潜在毒性外，基因组的意外改变可能导致异常蛋白质的产生（Tuladhar 等，2019）。此外，由于基因组编辑机器的意外影响因遗传背景而异，它们可能会随着时间和空间的变化而变化（Cancellieri 等，2023），这就突出了考虑下一代影响的必要性。

C. 病媒能力的提高或其他蚊媒物种的竞争性释放可能增加人类和动物疾病的传播

EGD 可通过以下方式直接影响 EGD-LMM 的传病能力：(a) 影响其对一特定病原体的传病能力；(b) 提高 EGD-LMM 对哺乳动物宿主的叮咬率；(c) 延长 EGD-LMM 雌蚊的寿命；(d) 缩短 EGD-LMM 的外在潜伏期。

EGD 对目标蚊子种群的预期影响也可能因疾病传播增加或出现新的疾病传播而造成潜在的不利影响。例如，在种群抑制情况下，EGD-LMMs 可能导致非目标物种的竞争性释放。如果该非目标物种是另一种疾病媒介，则可能导致疾病传播增加或出现新的疾病传播。如前所述，在采取基于杀虫剂的病媒控制措施时，多次观察到一种按蚊被另一种按蚊取代的情况（Qureshi 和 Connolly，2021 年）。

在种群替代情况下，目标蚊子种群中病原体物种数量的减少可能导致生态位扩展或被非目标病原体物种替代。这有可能导致疾病传播的增加或新型疾病传播。

方框 8

基因流动

基因流动有两种主要机制，垂直基因转移和水平基因转移。

垂直基因转移

垂直基因转移（VGT）指遗传物质在基因不同的种群之间的有性传递，包括基因从一个种群转移到同种或性相容物种的其他种群中。一些蚊子（例如大多数疟疾病媒）属于同时包含病媒和非病媒物种的物种复合体，其中一些组合能够产生可育的种间杂交种，使得垂直基因转移到同胞物种在生物学上是可行的（Connolly 等，2023）。

VGT是以有性生殖为媒介的自然过程，通过这一过程，（转）基因可以从亲代转移到子代。虽然VGT本身不是一种不利影响，但它可以作为一种“暴露途径”，导致潜在的不利影响。因此，进行EGD-LMM风险评估时，将包括评估通过VGT向性相容蚊子转移转基因，相对于参照物，对人类、动物和环境造成潜在不利影响的可能性。

在物种复合体中使用某些EGD-LMMs的一个可能后果是，转基因会对载体和非载体同胞物种产生VGT。在这种复合体的整个范围内，视目标生物和保护目标的定义，VGT的不利影响可能有所不同。这需要在风险评估中进一步考虑（Connolly 等，2023）。

水平基因转移

遗传物质也可通过一种称为水平基因转移的现象从一个物种自然转移到另一个物种（Houck 等，1991），因此在考虑EGD-LMOs时也应加以考虑（Courtier-Orgozozo 等，2018）。

4.1.5. 利益攸关方的参与和接触

新技术，例如EGDs，可能会给利益攸关方、土著人民和地方社区带来新的问题、期望和关切，他们的传统知识、创新、做法、生计以及土地和水的利用可能会受到新技术

的影响。因此，风险评估人应预料到并为扩大参与进程做规划，确保风险评估具有适当的范围和利益相关方的广泛投入¹⁵。

特定利益攸关方对有意释放 EGD-LMO 的风险的看法也可能取决于该利益攸关方个人和在文化上与环境的关系，例如，环境资源应该利用还是应该管理（Hartley 等，2023）。

利益攸关方积极参与提出问题（包括确定与具体案例相关的保护目标和评估终点），包括磋商和接触，可提高风险评估的价值，因为这有助于他们了解影响其切身利益的环境决策的意义（NASEM，2016）。

开发商和/或潜在申请人与风险评估机构之间进行磋商的经验表明，这可能有助于通过澄清政策目标（包括保护目标）、决策标准和信息要求来提出问题，为研究设计提供建议并引导监管流程。由于风险评估涉及一项不断发展的技术，参与过程的早期阶段应包括编写和分发解释性材料，确保利益攸关方、土著人民和地方社区充分了解该技术、其潜在风险及其在环境中的作用。

监管人和（或）其他政府官员应使用各种适当的参与方法和媒体，确保以充分、准确、易于理解、可获取和文化上适当的方式向相关的利益攸关方、土著人民和地方社区及其他群体提供信息（Kokotovich 等，2022）。

4.2. 检验风险假设以描述（总体）风险

通过检验风险假设，风险评估从提出问题转向描述风险特征，以便在评估已确定的不利影响发生的可能性和后果的基础上，估算出 EGD-LMO 造成的总体风险。这可以通过对可能造成危害的途径的风险假设进行检验来实现，因为这些检验可以对可能发生的不利影响、其可能性和后果进行描述和分析，并将其列入对总体风险的估计中，同时考虑到在可能造成危害的途径的每个步骤中查明的任何相关不确定性，以及这些不确定性可能如何影响 EGD-LMO 总体风险估计。风险矩阵、风险指数或模型通常用于此目的（见下文表 2）。

可能性应该用数量表示，例如百分比，如果无法用数量表示，则用质量表示。例如，定性术语可以包括“极可能”、“可能”、“不可能”、“极不可能”。对潜在不利影响后果的评估可采用定性或定量方式。例如，可以使用“主要”、“中等”、“次要”或“边缘”等定性术语。

风险的特征也可以用数量表示，如果无法用数量表示，则用质量表示。如果详细界定了定性术语（例如“高”、“中”、“低”、“可忽略不计”）以及与特定风险评估相关的不确定性，则可以使用这些术语（Mastrandrea 等，2011；Spiegelhalter 和 Hauke，2011）。风险特征描述总是需要包括某些情景的假设，或提供一个估计范围，而不是一个单一数字或序数值，用来描述 EGD-LMO 总体风险。

¹⁵ [UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1](#)。

表 2
用于估计风险水平的风险矩阵示例

		后果评估			
		边缘	次要	中等	主要
可能性评估	极可能	低	中	高	高
	可能	低	低	中	高
	不可能	可忽略不计	低	中	中
	极不可能	可忽略不计	可忽略不计	低	中
		风险水平			

有些风险假设尽管与指定的保护目标和评估终点相关，但可能难以进行检验，或者使用现有信息进行检验可能无法就危害途径中某一步骤的可能性产生预期的可靠性。作为风险评估的一部分，这种不确定性可以通过迭代和分级检验法来解决和减少，采用证据权重法考虑多条证据线（包括建模预测）和/或正在进行的新研究（EFSA GMO Panel, 2020; Hayes 等, 2018a; James 等, 2018; NASEM, 2016; Romeis 等, 2020; WHO, 2021）。一般来说，风险管理和决策者可能仍需处理一定程度的不确定性。

4.2.1. 信息来源和质量

风险假设的检验使用各种来源的信息，包括但不限于现有信息、以前的风险评估、开发商申请书中的信息、同行评议的文献、建模、新的实证调查、专家意见、土著人民和地方社区、土著和传统知识、创新和做法或其任何组合。检验风险假设所需的信息可能因不同物种、性状和/或环境而异，并因风险假设和而异。

数据的可靠性取决于获取信息的方法，尤其是实验方法是否适合提供清晰可信的发现。通过使用国际公认的标准和检验指南可以获得可靠的信息。同行评议数据也可能是可靠信息的来源。因此，确定偏倚风险非常重要，偏倚风险指研究设计或进行研究的特征产生误导性结果的可能性。研究中引入偏倚可能是由于方法上的不足，无法防止与既得利益相关的偏倚，如经济利益、学术利益、行业和利益集团的影响，或与数据生成相关的其他偏倚。

相关性指信息检验风险假设的能力，以及信息和（或）检验在多大程度上适用于确定一个特定的危害或风险特征。如果信息与保护目标、评估终点以及 EGD-LMO 潜在不利影响的确定和评估相关联，则被视为相关信息。被认为与风险评估相关的信息将因具体情况而异，取决于被修饰的生物体、EGD-LMO 修饰的特征和性质、其预期用途、预期接收环境和/或环境引入的规模和持续时间。

在一些监管框架中，主管当局制定的政策中规定了评估科学信息质量的标准。此外，风险评估人具有专业知识，能够根据国家政策，利用自己的经验和/或公认的科学专家的经验确定信息的质量和相关性。

如果有足够的相关和可靠的数据来检验风险假设，风险评估人就可以得出结论，有适当的数据来完成风险评估。如果数据在技术上适合纳入分析，并能以预期的确定性对假设进行检验，则可以判定数据是充分的。如果需要更多数据，因为现有数据要么不能充分证实已确定风险的假设，要么否定了这一假设，则可使用评估现有数据的相同标准来设计新的研究（Raybould, 2020）。

从实验研究中获得的不具直接适用性、不具完全结论性或可靠性较低的信息有时仍可作为辅助证据，作为有助于了解风险的证据权重法的一部分。

评估证据的一个先决条件是应以足够详细和透明的方式报告信息。

4.2.2. 建模

模型可能在 EGD-LMOs 评估中发挥重要作用，因为它们可用于预测特定 EGD-LMOs 在实验室内外条件下的影响，以及在有意释放前无法进行经验研究的时空尺度下的影响。（Golnar 等，2021）。在分阶段释放战略的一个步骤中收集的信息，可被建模者用于预测下一个步骤的结果，从而有助于在模型驱动的数据收集和数据驱动的模式预测的迭代过程中指导实验研究和监测战略（Restif 等，2012）。然而，使用在一个步骤（例如物理限制实验室）观察到的结果来预测下一个步骤（例如小规模田野试验）的结果，不可避免地会带来不确定性，这种不确定性应得到承认并尽可能加以考虑（Ickowicz 等，2021）。

评估 EGD-LMO 风险时，碰到难以处理的部分，例如评估长期进化变化及其在目标生物（包括不同遗传背景的生物）中的潜在后果以及预测野生种群中的脱靶效应，可通过建模来解决。

模型可以通过强调不同的模型结构或模型参数的变化如何影响风险预测来帮助解决不确定性问题，从而确定特定评估终点的（不可）接受结果的驱动因素。模型可以使分析人员：（a）找出对 EGD 的持久性、扩散和作用影响力最大的参数；（b）检验和完善风险假设；（c）模拟不同未来情景设想下的结果，帮助预测长期的进化和生态系统影响。通过这种方式，模型可用于预测 EGD-LMOs 的行为和风险，指导释放后的环境监测工作，并为风险评估中的证据权重作出贡献（EFSA GMO Panel, 2020; Golnar 等，2021; WHO, 2021）。

建模的一个重要贡献是能够预测实地 EGD-LMOs 的种群动态（Beeton 等，2022; Eckhoff 等，2017; North 等，2019、2020; Sanchez 等，2020b），解决目标生物中潜在的进化影响所带来的一些挑战（Morozov, 2013）。通过考虑诸如繁殖率、扩散模式和遗传相互作用等参数，模型有助于深入了解 EGD-LMO 在目标种群和环境中的传播和持久性。此外，建模有助于评估潜在的生态和进化影响。通过模拟 EGD-LMO 和非目标物种之间的相互作用以及对生态系统的潜在破坏，模型可以量化与这些潜在影响相关的风险和不确定性（Golnar 等，2021）。此外，模拟时加入各种干预方法（例如不同的 EGD 机制或参数变化），有助于确定能最大限度地降低风险同时又顾及 EGD 系统的有效性的最佳战略（Connolly 等，2021; Devos 等，2022b; Zapletal 等，2020）。然后可将这些信息用于决策，帮助制定风险管理计划。

在建立 EGD-LMO 传播模型时，应注意根据具体情况纳入所有相关生态过程。真实的模型预测可能需要考虑一系列生态因素，例如与其他物种相互作用的限制、远距离迁移、栖息地在空间上的异质性、交配复杂性、休眠和当地种群结构等。（Combs 等，2023; Frieß 等，2023; Kim 等，2023; Olejarz 和 Nowack, 2024; Verma 等，2023）。

此外，迄今为止，大多数模型都侧重于不同 EGD 的传播，以评估和预测 EGD 的效果，而不是 EGD-LMO 如何影响环境。因此，可能需要更多模型来预测可能受 EGD-LMO 影响的生物多样性的种群动态。（Frieß 等，2023）。更多信息见附件一。

模型使用假设来简化真实世界的系统，以帮助理解和预测本来非常复杂的情况的结果。这些假设，再加上使用了不恰当的参数值，可能会限制模型准确预测结果或再现系统各个组成部分完整行为模式的能力。模型预测的准确性可通过与独立数据（即未用于模型训练或参数化的观测结果）进行比较来检验。重要的是，用于指导模型结构及其参数值的假设必须清晰地记录在案，以使用户能够衡量其局限性，知道在何种情况下模型可能适合或不适合目的。不过要充分认识模型的局限性或实用性，可能需要跨学科的方法，包括数学或统计方面的训练。用户还应注意，某些类型的模型可能需要大量的计算资源才能运行，这可能会限制其在某些情况下的应用，例如实时决策支持。

4.2.3. 参照物

在测试风险假设时，通常采用比较法，通过与非LMO的对应物或亲本生物体进行比较来估计风险水平，这种生物体通常具有对人类和/或动物（安全）使用和/或对环境熟悉的历史。比较方旨在识别可能导致潜在不利影响的表型和基因型变化，以及与LMO相关的风险性质和风险水平的变化。查明特定LMO与参照物之间的差异，是确定有意LMO释放是否会对环境造成潜在不利影响的起点。当发现LMO与参照物之间存在相关差异时，就要作出评估，以确定该差异是否显著，是否与保护目标具有生物学相关性。

参照物的选择会对风险评估过程的相关性、解释和结论产生很大影响。因此，在选择参照物时，应考虑参照物能否产生与风险评估一致和相关的信息。通常情况下，将LMO与基因型尽可能接近LMO的非LMO进行比较。然而，国际上并没有就适当的参照物达成一致的单一概念（经合组织，2023年）。在某些情况下，如果监管框架允许，也可能把另一种LMO作为适当参照物。此外，在风险评估中可能会使用一个以上的参照物。对于一种有意释放的EGD-LMO来说，可能会有一系列相关的参照物（如遗传背景与EGD-LMO尽可能接近和相关的同一物种的非EGD-LMO、目标生物或其他病媒/害虫控制系统），以便为风险评估提供信息并确定风险的背景。

不同的参照物可能与EGD-LMO的不同成分属性相关。因此，在选择相关参照物时，可能需要更加重视风险评估研究和比较的目的。鉴于某些EGD-LMO将在生态系统层面上发挥作用，可能需要扩大参照物的定义范围，从仅考虑遗传和表型变化的终点扩大到可以表明潜在有害生态系统影响的终点。在种群和系统层面，可能需要多个参照物，以便对任何单一参照物都不足以涵盖的一系列因素进行可靠的比较（EFSA GMO Panel等，2022）。

如何选择参照物取决于待测试的风险假设和其他因素，例如是否有合适的参照物和具体的监

方框 9

蚊子：为含有人工基因驱动的改性活蚊选择参照物

用作转化受体生物的蚊系/品系可作为一种EGD-LMM风险评估的参照物。在使用连续传代培养EGD-LMM品系时，可将改性活品系作为额外的参照物（Connolly等，2021）。

随着转基因技术的不断进步以及转基因生物范围的不断扩大，风险评估人应考虑是否有必要扩大其概念，即什么是风险评估的有用参照物。迄今为止，关注点一直是在参照物生物上，但也可能需要参照活动。例如，为控制疟疾设计的EGD-LMM作用模式在转基因领域之外（如物种抑制或物种替换）没有确切的参照物。

然而，也有一些参照活动，如大规模施用杀虫剂、释放受沃尔巴克氏体感染的自限蚊子或释放天敌物种，可能会产生与EGD-LMM风险评估过程一致和相关的信息，可供风险评估人考虑。这种参照物可以提供信息，以了解抑制或改变种群的预期目标所产生的影响。然而，使用此类参照物在处理意外影响方面存在局限性。例如，施用杀虫剂可能提供关于种群减少的影响的信息，但无法提供非目标生物暴露于抑制驱动力风险的信息。同样，沃尔巴克氏菌的应用可能提供某些相关信息，但考虑到沃尔巴克氏菌是一种高阈值方法，其相关性有限。此外，它也无法评估病原体进化对响应种群改变驱动力所存在的潜在风险等问题。在评估基因驱动技术的下一代效应和释放后的潜在进化反应时，这些比较指标也不适用。

根据EGD-LMM应用的预期结果和比较的重点，相关的比较对象可能包括：（a）遗传背景与EGD-LMM尽可能接近的同一物种的LMM（无EGD）；（b）目标（非改造）生物；（c）其他病媒/害虫控制系统（例如，涉及释放昆虫、杀虫剂、经杀虫剂处理的蚊帐的特定物种遗传控制方法），以便在生物和（管理）系统层面进行比较。

选择参照物时可能需要考虑与EGD-LMM后代相关的问题，并在相关情况下与EGD-LMM的杂合子和纯合子进行比较。

管要求（经合组织，2023年）。对于以非驯化或野生物种为目标的EGD-LMO，潜在参照物的信息可能有限。此外，数十年来有关入侵物种和生物控制剂的经验研究使人们深入了解了生态系统中新生物可能具有的复杂性、动态性和影响，而这些影响的可预测性通常较低。

必须考虑到，在考虑不存在适当参照物的EGD-LMO时，可能需要采用比较法以外的另一种方法。在这种情况下，EGD-LMO的特征描述可能与外来物种的特征描述相似，整个生物体被视为接收环境中的新基因型。

4.2.4. 分级检验

分级检验首先检验保守的风险假设（在这种假设中，检测到潜在危害的可能性很高），只有在超过触发值的情况下才会进行更现实的检验（Romeis等，2008；Sanvido等，2012年）。根据分级方法，在较低层级收集的信息将指导在较高层级进行的任何实验的范围和性质：在不同层级中对危害做出评估，这些层级从高度受控的实验室环境中进行的最坏暴露情景条件，到半实地或实地条件下进行的更现实的情景条件。在更高层级进行更大规模的实验旨在提供越来越精确的暴露估计。在每一层内，都会收集所有相关信息，以确定是否有足够的证据得出该层的风险评估结论。只有确定了任何剩余的不确定性，才能得出结论；否则，将进行更多调查，以获得更高层级上的更多信息。如果在早期层级检验中检测到潜在危害，或者如果与可能发生的危害有关的不确定性依然不可接受，则需要提供更多信息，以确认在更现实的暴露率和暴露途径下是否仍能检测到观察到的效应（Devos等，2019）。

方框 10

蚊子：逐步检验

逐步检验方法可能会在某些LMOs（包括某些EGD-LMMs）的开放式实地检验或实地实施之前留下一些不确定性，因为从实验系统中收集完全适用于实地条件的数据可能具有挑战性。数学建模也许有助于填补这一数据空白。此外，也可能需要更多使用模型来解决EGD-LMM具体应用的长时间尺度和宽空间尺度问题，并进行监测。

世卫组织框架（WHO，2021b，第1.5节；另见本文件附件三）主张对LMMs采用分阶段检验方法：

- (a) 第1阶段：小规模实验室的功效和安全性检验研究，然后是室内环境下的较大规模种群笼子中的检验；
- (b) 第2阶段：进行物理、生态或基因限制的实地试验，或小规模隔离释放；
- (c) 第3阶段：分阶段开发式野外释放；

(d) 第4阶段：实施后监测。

世卫组织认识到，自我维持、非定位、低阈值的EGD-LMMs的持久性和传播性特征可能导致第2阶段至第4阶段之间的具体过渡难以区分（WHO 2021，第1.5.1节）。此外，对于自我维持、非定位、低阈值的EGD-LMMs来说，世卫组织不认为第2阶段半现场检验是发展路径中的必要步骤（WHO，2021，第3.8.2节）。这意味着在第1或第2阶段获得的数据成为决定是否进行实地检验或释放的主要驱动因素（WHO，2021b，第3节）。世卫组织建议EGD-LMMs的初期小规模释放应侧重于评估EGD-LMMs的生物功能和活动，包括它们对本地蚊子和当地生态系统的潜在影响。世卫组织指出，无法保证对EGD-LMMs进行绝对的生态控制，但建议初期的小规模释放应以某种程度的隔离为目标。（WHO，2021年，第1.5.1节）。

由于在空间和时间上不受限制且无法召回，在开放式释放试验中收集自我维持和低阈值（独立）EGD的相关数据可能具有挑战性。由于自我维持EGD是为广泛和长期的控制目的而设计的，在空间和/或时间上限制其扩散不一定符合有意释放的预期结果。因此，可以考虑将事先对相关自限菌株进行的实地检验视为减少风险评估中不确定性的中间步骤（例如，Benedict和Robinson，2003；James等，2018）。自限性EGD系统可以使相关基因改造的定位和限时传播成为可能，类似于其他用于病媒/害虫控制的自限性方法。

4.2.5. 关注限值

从一个层级到另一个层级的全面、一致的进展需要定义关注限值，这些限值要么触发更多的研究（如果初始评估表明存在潜在危害），要么决定停止进一步测试（Raybould，2010）。可以在风险评估的早期保守而明确地设定关注限值（更多、更少、不超过、不少于等）。只有在保守评估显示有可能造成危害的情况下，才会精确地（定量）设定关注限值。关注限值与研究是在实验室还是在实地进行直接相关。对于实验室研究而言，关注限值是保守的触发值（即低值），如果超过该值，则表明存在潜在危害，需要进行暴露评估和确定实地范围影响（Raybould，2011）。对于实地研究，下限通常由阈值效应定义，即对环境造成危害的最低效应（Perry等，2009年）。提前了解要确定的效应大小至关重要，因为这一信息将有助于评估研究发现危害的能力。关注限值是根据文献数据、建模和现有知识估算的（Dolezel等，2017、2018；Perry等，2009）。

4.2.6. 证据权重

证据权重法可被定义为整合信息以确定问题可能答案的相对支持程度的过程（EFSA Scientific Committee等，2017年）。具体而言，这意味着使用多个独立来源获得的信息组合，以提供足够的证据来满足信息要求。在以下情况下这种方法是有帮助的：（a）单凭一份证据提供的信息不足以满足信息要求；以及（b）使用类似方法的单个研究提供了不同或相互矛盾的结论。现有证据的权重取决于数据质量、结果的一致性、认知的不确定性和可变性、影响的性质和严重性以及信息的相关性等因素。证据权重法要求使用科学判断，因此，提供充分可靠的文件至关重要。

4.2.7. 不确定性

不确定性是科学分析和风险评估的固有元素，在涉及 EGD-LMO 应用等技术的风险评估中尤为重要。拟议的有意释放 EGD-LMOs 可能会引起不确定性和不可预测性问题，包括它们对生物多样性的潜在意外影响问题。因此，对 EGD-LMOs 进行有效风险评估必须谨慎行事，并对不确定性进行评估（Connolly 人，2022；Devos 等，2021b；Rabitz 等，2022）。

风险评估的不确定性产生于评估的语言、输入数据、模型和参数。它也可能源于问题的背景以及人类的价值观、意图和行为。风险评估人可能会遇到三种类型的不确定性：

- （a）语言不确定性：语言有意或无意地不精确造成的不确定性；
- （b）认知上的不确定性：对原则上可知的事物的不完全了解造成的不确定性，因此原则上可以通过更多的研究和观察来减少这种不确定性；
- （c）异变性：随机性造成的不确定性，这往往与种群在空间和时间上固有的多样性或异质性有关。

每个已知的不确定性都应根据其性质进行分类，包括：（a）信息不足或知识不完整；和/或（b）生物或实验变异性。因信息不足或知识不完整导致的不确定性包括，例如，对非目标效应、长期生态影响、EGD演化和对控制措施形成抗性的可能性的不完全了解，或对自然种群中EGD持久性的了解有限（Cisnetto等，2020；Frieß等，2019、2023；Kuzma，2019）。最后，生物或实验变异导致的不确定性可能涉及EGD效率和稳定性的变化，以及生态或代际反应的差异（Then等，2020b；Rabitz，2022）。

对于每种已识别的风险和总体风险估计，都应考虑和描述各种形式的不确定性。此外，在通报风险评估结果时，必须以与决策相关的方式，定量或定性地描述可能对总体风险以及风险评估结论和建议产生影响的不确定性。

通过进一步测试获得更多或更好的数据，或通过向EGD-LMO开发者索取更多信息，可以减少或消除因缺乏信息而产生的不确定性。然而，在知识不完整或存在固有变异的情况下，提供更多信息不一定会减少不确定性。更多的信息不一定有助于更好地了解潜在的不利影响。

在无法通过提供更多信息来解决不确定性的情况下，可按照《议定书》附件三第8（e）段和第8（f）段的规定，采取适当的风险管理措施和在可能的潜在接收环境中对EGD-LMO进行释放后环境监测。此外，与具体不利影响相关的不确定性可能导致无法估计总体风险，从而使关于风险可接受性的最终建议复杂化。

对不确定性的考虑和交流可以增进对风险评估结果的理解，增强评估的科学有效性，并提高决策过程的透明度。相关考虑因素包括不确定性的来源和性质，重点是那些可能对风险评估结论产生重大影响的不确定性。

更多信息见附件二。

5. 风险可接受性建议和风险管理战略的确定

风险评估员在风险定性之后编写一份报告，总结风险评估过程、查明的个别风险和相关不确定性以及估计的总体风险。此外，他们也就风险是否可接受或可管理提出一个或多个建议，并在必要时确定可实施的风险管理方案，以管理与 EGD-LMO 相关的风险。此类建议是根据风险评估问题表述中确定的风险科学标准背景下确定的总体风险提出的，考虑了既定的保护目标、评估终点和风险阈值，以及潜在风险管理后仍存在的 uncertainty。

在提出有关 EGD-LMO 的总体风险建议时，必要时必须包括确定管理这些风险的战略以及风险程度不确定性的信息。应在必要时采取这些措施。管理方案的必要性、可行性和有效性，包括制定这些方案的能力，应逐案加以考虑。如果确定了这些措施，可能需要重新审查风险评估的前几个步骤，以评估建议的风险管理措施的应用将如何改变这些步骤的结果，包括实施这些措施的能力。。

此外，尽管风险评估员就风险是否可接受或可管理提供建议，但是否批准 EGD-LMO 释放的最终决定只有决策者才有权做出（另见第7节）。

6. 监测

各种形式的不确定性是现代生物技术（如 EGD-LMO 应用）风险评估中的一个重要考虑因素。根据《卡塔赫纳生物安全议定书》附件三第8（f）段，“在风险程度无法确定的情况下，可要求针对令人关注的具体问题提供进一步资料，或采用适当的风险管理战略和/或接收环境中对所涉改性活生物体进行监测”。此外，《议定书》第16条，特别是第2款（涉及风险管理）和第4款（涉及观察要求）与实施风险管理相关。此外，《生物多样性公约》第7条（查明与监测）规定，缔约方应尽可能并酌情监测对生物多样性保护和可持续利用至关重要的组成部分，查明产生或可能产生重大不利影响的过程和活动种类，并通过取样调查和其他技术监测其影响。

长期进化变化导致风险评估中仍然存在的不确定性、其在目标生物，包括不同遗传背景的目标生物中的潜在后果以及野生种群中非目标效应的预测，都可以通过监测来解决。

对 LMOs 的监测是指在有意将 LMO 释放到环境中期间和之后，根据《议定书》的目标进行的系统观察、数据收集和数据分析。值得注意的是，监测工作应当在必要范围内进行，以防止产生不利影响。此外，在风险水平存在不确定的情况下，可以通过在接收环境中对 EGD-LMO 实施适当监测来解决。

监测可分为个案监测和一般监督监测。特定案例监测是以假设为驱动，应针对风险评估结论中确定为有风险的评估终点和保护目标，或与 EGD-LMO 相关的潜在风险已查明了未解决的不确定性水平。尽管具体案例监测可以被用来解决风险评估中预期影响所涉的风险水平的不确定性，但一般监督监测用于说明影响，尤其是残余的或未解决

方框 11

蚊子：风险管理战略

如果确定存在风险，需要通过缓解 EGD-LMM 效应来应对，风险评估人可以考虑建议采取监测 EGD-LMM 等战略，确保技术按预期运行并确定意外的不利影响。在进行任何不受限制的释放之前，应考虑停止额外释放或销毁已释放的 EGD-LMM 的任何战略的可行性，以及如果发生意外不利影响时的缓解方法。

还可以考虑制定缓解措施（例如，可以采用的一套替代控制措施）和整合其他种群控制方法。也可以考虑在环境中释放 EGD-LMM 期间和之后进行监测，以估计缓解措施是否会降低已确定的风险（见第6节）。

除监控外，风险管理可能还需要考虑召回或抑制驱动。Rode 等（2020）讨论了对策问题。

或未预料到的风险，通常构成监测计划的基础。一般监督监测是在没有任何预先假定的情况下进行的，目的是检测风险评估中未预料到的影响。如果观察到任何此类影响，将对其进行更详细的研究，以确定这种影响是否是负面的，以及是否与部署EGD-LMO相关。

在某些情况下，可以使用统计或基于过程的模型来模拟拟议抽样设计下的结果，从而计算其统计功效（Arnold等，2011）。在这方面，可以考虑在建模的基础上，针对特定监控结果/事件明确触发管理对策。

考虑到人类健康，可实施监测措施来追踪和识别有意释放到环境中作为产品或产品中的改性活生物体对环境的任何直接或间接、即时、延迟或不可预见的不利影响。这还可能包括监测对动植物健康的潜在不利影响。监控数据可以反馈到风险评估过程中。

环境监测可能是一种手段，用于：

- (a) 解决/减少不确定性；
- (b) 确认风险评估期间做出的假设，包括对人类、动植物健康以及环境的有效性和安全性；
- (c) 在更广泛的时空应用层面上验证评估结论；
- (d) 确定观察到的环境变化与 EGD-LMO 特定用途之间的因果关系；
- (e) 评估风险管理战略是否有效并得到有效实施；
- (f) 检测风险评估中未预料到的影响，包括累积和长期不利影响；
- (g) 建立 EGD-LMOS 与任何观察到的不良影响之间的因果关系。

此外，监测还可被视为一种早期预警系统，有助于启动额外的风险管理行动。因此，监测结果为继续测试和实施EGD-LMO及其持续使用和管理的管理决策提供了信息。

6.1. 监测的考虑因素

监测计划由国家主管部门根据相关的国家生物安全法律、法规和政策以及风险评估得出的建议制定，或由开发者/申请者制定，并经国家主管部门评估和同意。该计划应与风险评估中确认的不确定性以及特定EGD-LMO带来的风险水平相关。该计划应与风险评估的背景和范围相关，并可酌情利用相关的监测数据和活动，包括来自其他国家/地区的数据和活动。

方框 12

蚊子：监测方面的考虑因素

在释放昆虫对遗传和生物病媒/害虫进行生物控制方面，已有丰富的经验，包括对它们的监测。借鉴当前涉及释放昆虫的病媒/害虫控制战略的经验，寻找或多或少类似情况的先例，并利用这些经验为 EGD-LMMs 的监测提供信息，可能是可取的/适当的做法。不过，需要谨慎，因为用于比较的系统在各个方面都存在差异。

6.1.1. 监测内容

指标（如物种、土壤、水、非预期持久性）和参数（给定指标中的成分，如物种密度）应能够可靠地发出尽可能接近不利影响发生时的变化信号。参数优先化可能与所需材料的采样和收集以及参数分析的便利性有关。应考虑指标与危害途径的相互关系，即指标应显示与风险评估中考虑的因果途径中的一个或多个步骤相关的不利影响，从而与评估终点和保护目标联系起来。可以为选定的指标和参数提供或收集预暴露基线数据和参考点。

其他考虑因素可能包括形成信号的时间、指标的时间和空间异变性（例如，发生的季节性）、信号灵敏度（即，适合早期有效验证和确定不利影响的信噪比）、吞吐量、成本以及自然和人为引起的环境变化的影响。根据EGD战略，作为风险评估的一部分，以及作为监测的一部分的实地评估，可能需要在受限条件下对多代遗传和表型稳定性做出评估。

可以考虑采用一些方法，分析为综合病媒管理、生态系统或野生生物管理等其他目的收集的现有监测数据，以确定信号源。

可酌情将特别是对人类健康相关的危害途径、对驱动机制的抗性发展和病原体耐药性纳入监测计划。

6.1.2. 如何监测

监测方法取决于并直接适用于所选的特定案例指标和参数（见上一节“监测内容”）、其固有的变异性、特异性、敏感性以及发出导致不良影响的变化信号的能力。监测方法应提供关于采样、收集和分析样本以及相关数据分析的充分细节。监测数据可从各种来源收集，包括但不限于调查、问卷、实地观察、针对其他考虑因素的持续/现有监测，如公共卫生、入侵物种、生物控制、疾病监测、综合病媒管理、杀虫剂耐药性等。在预期传播和扩散范围之外的区域和预期释放环境之内的区域，收集和分析方法可能不同。此外，监测方法还应考虑在可能的潜在接收环境中有效识别和检测EGD-LMOs。

考虑因素可包括：

- (a) 所测量效应的性质（如急性/短期、慢性/长期、即时或延迟、直接或间接）；
- (b) 发出不利事件信号所需的变化范围或幅度；
- (c) 分析方法（即分子方法、诱捕/取样/收集方法、适应性方法）；
- (d) 统计方法学（如样本大小、功效等）。)
- (e) 数据类型的证据权重；
- (f) 研究、问卷、方法的可复制性和标准化；
- (g) 在各种环境和/或国家中的易用性（包括资源考虑因素，如容量、人员培训、设备、后勤、样品和试剂可用性和运输）；
- (h) 扩大规模和使用高通量方法的潜力；
- (i) 开展监测活动的费用和持续时间，包括确定费用由谁承担；
- (j) 方法改进的潜力，随着时间的推移纳入新技术或新方法的能力；
- (k) 能够实时反馈到模型、未来风险评估和/或决策中，以停止监测或更改监测计划；
- (l) 用于指导监测的预暴露基线。

6.1.3. 监测点选择

监测点的选择应基于具体案例和被取样和测量的指标和参数，以及预期接收环境和现行土地使用和管理实践的具体情况。初始监测点应选在具有可能暴露于EGD-LMO或受EGD-LMO影响的指标并与伤害途径相关的地点。应根据EGD-LMO的生物学和生命周期、其潜在传播、扩散和建立，在释放前确定监测点的位置、大小、密度/分布和监

测的时间安排；可能的潜在接受环境，包括地理、土地使用和当地野生种群规模、密度和分布；季节性（迁徙、雨水或温度的影响）等。

在将物种用作指标的情况下，应考虑其生物学、生命周期、丰度、季节性以及与包括EGD-LMO和其他生物在内的其他生态系统特征的相互作用。此外，可能需要在有意释放EGD-LMO的代表性区域对环境影响进行具体监测。具体监测的空间和时间尺度需要根据EGD-LMO在环境中的时空分布进行调整。

应考虑到保护区、生物多样性热点、野生生物保护区、遗传起源中心以及在整个监测期间（即在一年的不同时间和所需的所有年份（长期监测））的获取和可用性。

其他考虑因素可包括管理做法或土地利用变化的可能性及其在监测期间对指标/参数的影响，基于测量点数量和密度的统计能力，基线数据源或对照/参考站点与处理站点的对比，以及建模方法对地点选择、密度和持续时间的影响。

6.1.4. 监测的持续时间

监测的持续时间应与以下因素相关：需要可靠捕捉参数变化所需的观测或测量频率、数量和周期性（观察到信号所需时间）、寻求测量的变化类型（比如，是短期还是长期、是立即发生还是延迟发生，即生成信号所需的时间）、EGD-LMO以及（某一物种的）指标的生命周期、生成时间和生物学特征、释放持续时间以及释放对环境的长期影响。监测持续时间应足够长，以提供支持决策的数据（即提供数据以进一步评估查明的不确定性和风险水平）。EGD-LMO的预期影响时间尺度是另一个需要考虑的参数。监测计划的停止、延长或更改条件应该是事先描述好的

6.1.5. 如何报告数据/结果

应将按约定频率监测的数据和结果报告给相关方面，并以监测计划中所述的适当格式报告。报告的目标通常包括报告潜在的不良影响、验证先前的观察结果和结论、确认产品的安全性和有效性、解决危害途径中任何尚存的不确定性、提供数据以重新评估模型或风险评估、解决改变、延长或停止现有风险缓解程序的任何需求，以及支持这些领域的决策，包括紧急措施需求。

报告要求由国家主管当局根据适用法律进行说明，应提供报告信息的频率和格式以及所采用的缓解措施。

监测结果和数据可以以适合其他利益攸关方的格式与其共享，以提高透明度。数据和信息的保密性应遵守国家和国际法律和协议。

方框 13

蚊子：监测释放含有人工基因驱动的改性活蚊的具体指南

对EGD-LMMs的监测应在释放前开始，并在释放期间和之后持续进行。应考虑在多个层面进行监测：监测目标蚊种当地种群中是否存在释放的EGD-LMM和转基因构建体；监测环境影响，同时考虑到人类健康，因为它们与风险评估中确定的评估终点、保护目标和的危害途径有关。无论采用何种蚊子种类和基因改造，都可能需要进行一些监测；然而，EGD的基本机制和用于实施该机制的特定基因修改可能需要进行其他类型的监测。监测计划应考虑到这些通用和具体的信息需求（Rašić等，2022）。

与非EGD LMMs相比，对EGD-LMMs具体监测的明确描述更为重要，因为有意释放的潜在不利影响可能不受空间或时间的限制，任何转基因构建体的变化都可能需要快速管理干预。大多数EGD-LMM

应用的空间和时间尺度将大于非EGD-LMM应用，可逆性可能取决于EGD的性质。由于时间/空间尺度增大，大规模和长期影响与自我维持的EGDs特别相关。因此，对EGDs的监测需要是动态的和空间明确的，跟踪其跨空间和时间的扩散和持久性，包括预期释放范围以外的地区，并可能跨越管辖边界。

释放及释放后监测

在EGD-LMM释放期间，监测或检查应确保符合授权中规定的释放条件。监测还将提供关于EGD系统功效的数据，以及关于风险评估中确定的危害途径和监管机构确认的任何其他释放要求的数据。释放后数据还可用来生成释放后监测的基准数据。

监测指定释放和扩散区域内的蚊子种群和预期表型变化将支持主要迹象，即产品（如EGD-LMM）已在释放区域内建立，目标病媒蚊子的本地种群数量正在减少（对于种群抑制应用）或构建体正在目标种群中传播（对于种群修改应用）。在指定释放区域外监测EGD-LMM可以确定EGD-LMM的扩散范围（时间和空间）。这些数据可以为潜在的缓解措施提供指导，并为验证和更新用于风险评估的模型提供有用信息。

在拟订的EGD-LMM释放完成后，预计监测计划将包括支持风险评估中描述的传播和扩散信息的数据，以及基于其预期用途的产品的安全性和有效性数据（包括产品故障，如驱动元件丧失驱动力或脱耦或效应器故障）。此外，它还将提供主管当局在初步监测计划中概述的任何未解决的风险相关问题的数据。应评估初始释放后的监测结果，以确定任何额外监测和报告期（如果延长）的频率和持续时间，以及是否应更新监测和风险缓解计划。

7. 相关问题

7.1. 作为决策过程组成部分的风险评估和效益评估

如《卡塔赫纳生物安全议定书》附件三第 8(e)段所述，风险评估结论的一个关键因素是就风险（包括管理风险的战略）是否可接受或可管理提出建议。《议定书》附件三第 3 段至第 6 段提供了风险评估的一般原则，但没有包括如何决定风险可接受性和评估潜在效益的具体指导。

适当的风险评估和效益分析还应考虑到与其他现有替代品相关的潜在效益和潜在风险，这些替代品以使用杀虫剂和消除蚊子幼虫滋生地为基础控制蚊媒。在考虑新技术的潜力时，有必要结合当前情况对其潜在风险和潜在效益进行评估。因此，在测试新战略时，应将其与维持现状（包括持续的疾病和杀虫剂接触）对人类健康和环境造成的风险进行权衡。这包括目前用户的做法和习惯，如使用杀虫剂和虫害综合防治，以及其他可能不会直接影响目标生物种群数量的措施。这些措施包括疫苗接种活动、分发驱蚊蚊帐、关于死水是蚊子滋生地的宣传活动以及使用驱蚊剂等。

7.2. 有益人类健康的考虑因素

根据世卫组织发布的转基因蚊子（GMMs）测试指导框架（2021）¹⁶，在监管审查过程中应根据效益和风险对新产品进行评估（另见下文附件三）。一种GMM/LMM的主要潜在益处是改善人类健康。在这方面，疗效数据将是效益决策不可或缺的一部分，以确保与传统控制相比，感染或疾病的发生率或流行率显著降低。

¹⁶ 世卫组织(2021 年)将 LMMs 称为转基因蚊子，将 EGD-LMMs 称为基因驱动的转基因蚊子(GDMMs)。

决策者可能认为还应考虑其他背景因素，例如新技术所要解决的健康问题的严重性，以及替代疾病控制方法/措施的可用性和有效性。2021年世卫组织指导框架详细讨论了其中一些因素。

世卫组织认为，GMMs等新技术的风险可以在相关替代办法的背景下考虑，如不采取行动的风险或传统控制方法的风险。有人提出，“造成比现行做法更大的危害”是对基于全球监测机制的病媒控制系统进行决策的合理基准。其他考虑因素还可能包括进行“成本效益分析”，将效益表述为对特定健康收益的衡量。

考虑到疟疾和登革热的公共卫生负担，在防治疟疾和登革热的斗争中使用 GMMs 可能会带来潜在益处。疟疾造成的死亡人数，特别是在撒哈拉以南非洲地区，突出表明目前的方法（杀虫剂、浸药蚊帐等），并没有完全消除这一负担。世卫组织世界疟疾报告指出，2022 年西非的疟疾确诊病例数为 6,710 万例，总死亡人数为 28,200 人，其中 20,600 人为五岁以下儿童。此外，2023 年，世卫组织报告的登革热病例超过 600 万例，与登革热有关的死亡人数超过 6,000 人。

7.3. 社会经济、文化和伦理方面的考虑因素

EGD-LMO可能涉及社会经济、文化、传统、宗教或伦理方面的问题，这些问题可能会在决策过程中予以考虑。《卡塔赫纳议定书》第26条涉及社会经济因素；该条第1款规定“缔约方在按照本议定书或按照其履行本议定书的国内措施作出进口决定时，可根据其国际义务，考虑到因改性活生物体对生物多样性的保护和可持续使用的影响所产生的社会-经济因素，特别是涉及到生物多样性对土著和地方社区所具有的价值方面的社会-经济因素。”在这方面，缔约方在确定EGD改性活生物体对生物多样性保护和可持续利用的潜在益处和潜在不利影响时，可考虑到自己的国内措施，并侧重于生物多样性对土著人民和地方社区的价值。[CBD/CP/MOP/9/10](#)号文件附件所载关于卡塔赫纳生物安全议定书第 26 条范围内的社会经济因素评估的指导意见为支持决策提供了自愿指导。这些可能涉及经济（例如，对收入的影响）、社会（例如，对粮食安全的影响）、生态（例如，对生态系统功能的影响）、文化/传统/宗教/伦理（例如，对种子保存和交换做法的影响）、以及与人类健康有关的问题（例如，对营养状况的影响）。

公约缔约方第[VII/16](#)号决定通过了对拟议在圣地和土著和地方社区历来居住或使用的土地和水域上进行的、或可能对这些土地和水域产生影响的开发活动进行文化、环境和社会影响评估的阿格维古自愿性准则（阿格维古准则），准则提供了有益的指导。特别是，可以考虑EGD改性活生物体对土地、水域和领土、圣地、野生动植物物种的潜在不利影响，以及对土著人民和地方社区与大自然母亲的关系和它们之间相互关系的潜在不利影响。对这些问题的评估可以借鉴土著人民和地方社区的生物文化社区协议和习惯法，其中根据土著人民和地方社区的国情，考虑到社区特性、历史、领土、传统或土著知识、做法、创新和传统技术。在考虑相关物种的行为及其与其他物种的相互作用时，土著人民和地方社区的知识和价值体系很有帮助。

EGD-LMOs可能会增加对技术的依赖，改变生物成分，并可能对生物多样性、土著人民和地方社区的文化和道德价值观、社会经济状况以及与地球母亲的长期互惠关系产生不利影响。在将EGD改性活生物体释放到环境中之前，应评估影响非目标物种（如对土著人民和当地社区有价值的野生物种）的可能性。

7.4. 土著人民和地方社区的自由、事先和知情同意

在第14/19号决定中，公约缔约方注意到合成生物学问题特殊专家组的结论，即“鉴于目前关于人工基因驱动的不确定性，在考虑可能释放有人工基因驱动的改性活生物体时，可能需要土著人民和地方社区的自由、事先和知情同意，因为这可能影响他们的传统知识、创新、做法、生计以及土地和水域的使用”。因此，强烈建议在考虑将EGD-LMOs引入环境（包括用于试验性释放和研发目的）之前，先获得可能受影响的土著人民和地方社区的事先知情同意或国家同等机构的同意。公约缔约方在第XIII/18号决定中通过了（《“生命之根”自愿准则》，即制订各种机制、法律或其他适当倡议，确保土著人民和地方社区对于获取其知识、创新和做法取得的“事先和知情同意”、“自由、事先和知情同意”或“核准和参与”，以及公正和公平地分享利用此种知识、创新和做法所产生的惠益，以及报告和防止非法占用传统知识的相关准则。

因此，重要的是确保可能受影响的土著人民和地方社区充分有效地参与，并确保在酌情考虑根据国家立法和国际义务释放EGD-LMOs时寻求自由、事先和知情同意。

7.5. 考虑公众意识、教育和参与（包括土著人民和地方社区的充分和有效参与），以及获取信息和进行风险交流

提高公众意识、教育和参与以及获得关于EGD-LMOs风险评估及其潜在不利影响或活动的信息，包括与生物安全有关的交流，对于确保土著人民和地方社区的有效参与至关重要。

土著知识、创新和做法与易于获取和理解的科学知识相结合以进行有效交流，包括使用当地和土著语言进行风险交流，可能有助于科学家和决策者对EGD-LMOs进行监管。此外，还应补充说明，交流应以透明的方式进行，避免在科学家和公众之间造成交流隔阂（赤字模型概念）。

公众意识、参与进程，包括土著人民和地方社区充分有效地参与风险评估进程，同时确保纳入他们的知识和价值体系，这些都是重要因素。还必须考虑以适当方式提供数据，以便对风险评估进行独立分析。《公约》第14条第1款（a）项规定：“每一缔约方应尽可能酌情采用适当程序，要求就其可能对生物多样性产生严重不利影响的拟议项目进行环境影响评估，以期避免或尽量减轻这种影响，并酌情允许公众参加这种程序。”《议定书》第23条对公众意识、教育和参与作出了规定。

7.6. 新战略和替代战略的比较

要控制病媒传播的人类疾病、入侵物种和（农业）虫害，就需要制定一系列补充战略，这些战略目前正在使用或正在制定中，可以为EGD-LMOs的风险评估、效益分析、风险效益分析和决策提供信息。此类比较应反映所有现有的替代做法和习惯（见第7.1节）。

除了上面列出的替代方法之外，基因驱动的伦理管理还可以考虑一系列替代方法，以制定和构建基因驱动技术旨在解决的问题。这种对问题的（如疾病控制、入侵物种控制）的替代表述将鼓励对一系列替代方法进行讨论。这些替代方法可能导致较小的潜在风险，可能在短期内更具可操作性，并且对当地需求和资源更敏感。

在比较中还可以考虑对人类健康的其他长期影响，如病原体的意外演变、用传统方法控制目标生物的能力降低、人类和动物疾病传播的增加以及与其他病媒控制方法的兼容性。

将新战略与替代干预措施和现有措施比较时，应考虑到潜在风险和潜在效益的不确定性的来源和性质。在风险评估的早期阶段无法解决的不确定性的来源和性质，可以从它们如何影响风险评估的结论来描述。

对于已确认存在不确定性的风险评估，应将这些不确定性以透明的方式告知决策者。在这种情况下，对备选方案进行分析以协助决策者可能也是有益的。应针对一系列比较对象就风险评估结果进行评价，以用于决策过程。

7.7. 越境转移

如果一种EGD-LMM在没有任何隔离措施的情况下被释放到野外，预计EGD-LMM将传播到释放地点远端的目标蚊种群。EGD-LMM的传播速度取决于（a）目标蚊种群的扩散能力，（b）EGD在远端目标蚊种群中建立的阈值频率，（c）EGD对EGD-LMM造成的适应成本，（d）繁殖能力和（e）释放地点。

对于某些EGD-LMMs而言，由于长距离风媒迁移（Huestis等，2019）或人类辅助的陆路或水路运输联接带来的传播，可能无法实现充分隔离。基因驱动最终可能会扩散到释放地点以外，并跨越国界，从而引发越境转移和国际治理问题。已经提出了促进多国/国际监管监督和治理的区域方法（James等，2018；Kelsey等，2020；Rabitz，2019）。

7.8. 考虑赔偿责任和补救要素

如果发生不利影响，所产生的费用可能包括根据《卡塔赫纳生物安全议定书关于赔偿责任和补救的名古屋-吉隆坡补充议定书》¹⁷的规定，酌情供某些缔约方采取潜在应对措施的费用。《补充议定书》适用于源自越境转移的LMO造成的损害，也适用于国家管辖范围内的损害。损害被定义为对生物多样性保护和可持续利用产生的不利影响，同时也考虑到对人类健康的可测量或可观察的风险，在可能的情况下，应考虑到主管当局认可的科学确定的基线，该基线考虑到任何其他人为引发的变化和自然变化，并且是显著的。

¹⁷ 见联合国环境规划署，UNEP/CBD/BS/COP-MOP/5/17 号文件，附件，第 BS-V/11 号决定。

附件一

关于建模的更多信息

几乎所有风险评估都将使用以下四种模型中的至少一种：

- 概念模型：系统组成部分的定性表述，以及这些组成部分之间的相互作用，被认为与风险评估问题最相关（见第 4.1.3 节“设计合理的危害途径”）。
- 定性数学模型：一种特殊类型的概念模型，预测相关系统组成部分将如何变化（即增加、减少或保持不变）而不具体说明一个或多个组成部分受持续变化时变化的程度。
- 基于过程的模型：模型使用系统的数学描述来预测相关系统变量的大小在时间和/或空间上将如何变化及变化程度。
- 统计模型：模型使用特殊类型的数学描述来描述系统各组成部分固有可变属性和行为，尤其侧重于描述数据中观察到模式。

A. 概念模型

所有风险评估都是从手头问题的隐含心理模型开始。概念建模工作的主要目的是通过明确这些隐含模型来提高风险评估的透明度，从而便于比较和独立审查。在问题表述中，这通常是通过使用框图来描绘可能导致的危害途径来实现这一目标。这类概念模型的 EGD-LMO 相关范例可参见 Alcalay 等（2021）、Connolly 等（2021）和 Kormos 等（2023）。可能有用的其他类型概念模型包括故障树和事件树（Hayes 等，2018a、b；Hosack 等，2023）。

许多概念建模技术，包括故障树和框图，都使用线性表示系统，因此，不太适合反馈对系统如何应对变化有重要影响的情况。在这种情况下，定性数学模型是一种有用的补充。

B. 定性数学模型

定性数学模型具有与图形概念模型相同的有用特性；它们是透明的，比较容易构建，因此是一种探索不同模型结构（认识不确定性的一种重要类型）效果的具有成本效益的方法，也是一种与不同利益攸关方群体以及土著人民和地方社区接触的好方法。此外，它们提供的信息对负（或正）反馈（系统变量的初始变化将导致其返回（或偏离）原始值的过程）是一个重要特征的系统可能是有帮助的（Levins, 1998 年）。

定性数学建模使用带符号的数字图来描述系统，将系统描绘为一系列由边缘链接的节点（系统变量），这些边缘描述了系统变量之间的相互作用，对其连接的节点产生积极或消极影响。一旦构建了带符号的数字图，分析人员就可以研究模型的稳定性属性，预测一个或多个系统变量持续变化后的变化方向，并估算符号的确定性——这是定性模型预测的置信度指示（例如，参见 Dambacher 等，2003 年）。

为了充分理解定性数学建模的理论、假设和用途，需要进行定量数学方法的培训。Levins（1998）提供了一个很好的介绍，而 Puccia 和 Levins（1986）则对该方法和基础

数学进行了全面描述。与 EGD-LMO 风险评估相关的使用实例包括 Hayes 等（2014）和 Hosack 等（2023）。

C. 基于过程的模型

基于过程的模型使用以下三种数学方程中的一种来表示系统：（a）递归方程，将下一个时间单位中的变量值描述为它们在当前时间单位值的函数；（b）差分方程，描述变量在不同时间点之间的变化程度；（c）微分方程，描述变量随时间变化的速率（Otto 和 Day, 2007）。

基于过程的模型使分析人员能够识别系统的平衡属性，并预测如果系统受到干扰，其变量将如何在方向和大小上发生变化。大量基于过程的模型已被用于描述与 EGD-LMO 风险评估相关的系统，从相对简单的隔离种群模型（如 Facchinelli 等, 2019）到预测野外多个种群在时间和空间上如何变化的更复杂模型（如比顿等, 2022）。然而，目前没有一个 EGD-LMO 过程模型达到了其他领域采用的大型生态系统整体模型的复杂程度（Fulton, 2010 年）。

在构建基于过程的模型时，分析人员必须在以下方面作出重要选择：（a）哪些真实世界的过程和组成部分应包括在模型中，哪些应排除在外；（b）如何用数学方式描述所包含的过程；（c）参数值或概率分布模型；（d）模型在时间和空间上的分辨率（例如，是否按每日、每月或每年的时间步长进行预测）；（e）参数的初始值；以及（f）管理在模型边界发生的情况的规则。在这些选择中，第一项通常对风险预测影响最大，因此必须谨慎考虑。

这方面的指导意见通常建议使用较简单的模型——不确定参数最少——而不是较大的模型，特别是如果预测准确性是最终目标的话。此外，较简单的模型更易理解和解释。然而，Hilborn 和 Mangel（1997）告诫说，较简单的模型可能无法充分反映真正的不确定性，而生物学理论可能会将一个具有更现实特征的更复杂模型作为更好的选择，因为这样可以得出更广泛的生物学上合理的结果。在 EGD-LMO 风险评估中，可能无法在评估完成之前（甚至完成之后不久）获得有关观察结果的数据。因此，在做出实地释放决定时，评估中使用的过程模型的预测准确性可能是未知的。在这种情况下，过程模型的复杂性必须以合理危害途径和导致这些结果的生态过程确定的合理结果范围为指导。关于随着 EGD-LMOs 通过阶段释放协议的进展而变得日益相关的遗传、人口和生态现象，以及这些现象如何在 EGD-LMO 模型中得到处理（或目前未得到处理）的实例，在最近的一些综述中得到讨论（Comb 等, 2023；Frieß 等, 2023）。

D. 统计模型

统计模型的一个主要目的是准确再现现实世界中存在的变异现象。统计模型使分析人员能够从一个（通常小得多）样本中观察到的变异推断出更大范围种群中存在的变异，从而准确预测所有可能结果的概率，包括那些未在样本中观察到但实际存在于更广泛种群中的结果。在这种情况下，一个重要的区别是，样品中的变异是由我们观察和测量事物的方式存在缺陷而造成的（测量误差），而变异则是由环境力量作用于我们观

察到的事物以及其内在的异变造成的（过程误差）。要准确推断种群水平参数（如基于过程的模型参数）的异变性，就必须将这两种变异性来源分离开来，它们通常被称为“分层模型”（Bolker, 2008; Clark, 2007）。这种方法的 EGD-LMO 相关实例见 Hosack 等（2023）和 Ickowicz 等（2021）。

使用现代建模技术进行 EGD-LMO 风险评估需要在以下方面接受高级培训：用于表示生态和生物系统的基于过程的模型、用于为这些模型的参数指定概率分布模型的概率论，以及能够在存在测量误差的情况下推断种群水平变异性的计算方法。此外，没有接受这方面培训的生物安全监管者可能会发现很难判断任何特定建模方法的科学质量和有效性，尽管目前已有关于这些问题的指南（Augusiak 等，2014；Calder 等，2018）。

附件二

关于不确定性的更多信息

关于如何识别和处理不同类型的不确定性，可以从许多来源获得这方面的指导。Hayes 等（2007）提供了非技术性介绍，重点列举了与改性活鱼相关的例子。欧洲食品安全局转基因生物专家组（2013）在讨论改性活动物的背景下进行了类似的介绍。欧洲食品安全局科学委员会（2018）推荐了一套评估科学评估中不确定性的程序。关于如何处理定量（概率）风险评估中不确定性的优秀教科书中包括 Bedford 和 Cooke（2001）、Cullen 和 Frey（1999）、Morgan 和 Henrion（1992）。

A. 语言的不确定性

出现语言不确定性的原因有很多，但主要是因为词语可能是含糊不清和模棱两可，我们对定性命题的解释取决于提出该命题的语境（Regan 等，2002）。出于这些原因，同一个单词或短语对不同的人可能有不同的含义（EFSA Scientific Committee 等，2018）。语言的不确定性在定性风险评估中非常突出，因为“影响小”、“可能性低”或“风险可忽略不计”等术语是可以解释的，因此当前的指南几乎总是建议仔细定义这些术语（例如，见 EFSA GMO Panel, 2013），并尽可能认真促成专家投入，将基于语言的误解降至最低（Carey 和 Burgman, 2008）。

不确定性的定性表达存在问题，原因有二。首先，不确定性对风险评估的影响受到语言不确定性的干扰。这使得决策者很难判断风险预测的精确度，或者它与真实值相距有多远。第二，没有一种原则性的方法可以将围绕风险计算中单个组成部分的不确定性定性表达合并为整体不确定性表达。出于这些原因，现行指南建议，只要有可能，就应在科学可实现的范围内量化认知上的不确定性或异变性表达（EFSA Scientific Committee 等，2018）。

对于 EGD-LMOs 而言，不确定性的量化可能比其他 LMO 风险评估更具挑战性，因为它们的时空足迹可能更大，会导致暴露于更多变、更异质的环境中，而且它们在野外行为的经验数据也相对较少。然而，认为量化不确定性需要大量数据是一种误解。对于任何定义明确的问题或数量，只要至少有一些相关证据，就可以通过专家判断（通过正式征询）来量化不确定性（EFSA Scientific Committee 等，2018）。

关于如何通过专家征询来量化不确定性，可以从多个来源获得指导。例如，Burgman 等（2005）提供了有益的介绍，Morgan（2014）对关键问题进行了卓越的概述，而 O'Hagan 等（2006）提供了全面的处理意见。欧洲食品安全局（2014）为食品安全风险评估的三种方法提供了指导，而讨论的方法也适用于其他领域。Hayes 等（2018a）以及 Hosack 等（2023）提供例证，说明了如何使用诱导法对 LMMs 进行概率风险评估。

B. 认知的不确定性

EGD-LMOs 的风险评估最初会在问题形成阶段遇到认知上的不确定性，即在识别潜在不利影响（第 4.1.2 节）和设计合理的危害途径（第 4.1.3 节）时。这两个步骤都依赖于概念模型来确定如果 EGD-LMOs 被释放到环境中会出现什么问题，而这些模型（像所有模型一样）将受到结构不确定性的影响（见附件一）。

在这种情况下，模型结构的不确定性表现在两个方面：（a）概念建模工作是否完成—即风险评估是否查明了所有合理的危害途径；（b）概念模型是否充分—即，识别的合理危害途径是否准确捕捉到了从 EGD-LMO 释放到有害结果之间的所有关键过程和中间事件。这些不确定性来源在所有风险评估中都很常见。然而，在 EGD-LMO 风险评估中，经验的缺乏以及潜在的巨大时空足迹可能会再次加剧这些不确定性。

作为问题表述方法基础的概念模型中的结构不确定性可以通过程序和方法来解决。建议采取的程序是，在确认和描述合理的危害途径时，确保咨询相关利益攸关方、土著人民和地方社区以及专家。将 EGD-LMO 问题表述中查明的不利影响与以下来源描述的不利影响进行仔细比较：（a）相关主管部门的生物安全法规，（b）EFSA GMO Panel（2013、2020）和美国国家科学工程和医学研究院（NASEM，2016）等权威国际机构制定的相关指南；（c）科学界编制的文件（例如 Benedict 等，2018；Connolly 等，2021；David 等，2013；Hayes 等，2018a；James 等，2020；Rode 等，2019；Teem 等，2019）也将有助于确保潜在的相关途径不会被无意中忽略。

除了这些推荐的程序外，Hayes 等（2007、2014）还介绍了风险分析人员可以采用的各种危害识别方法，以帮助确保对所有可能的途径进行全面评估和描述。这些技术鼓励分析人员“跳出固定思维模式”思考问题，并提供一个框架，支持他们系统地运用专业知识和想象力来识别潜在的危害途径。

很难评估作为问题表述基础的概念模型中的结构不确定性是否得到了全面解决。特别是，在问题表述中确定的合理危害途径的数量本身并不是无懈可击的指南，能够准确地说明风险评估的这一部分有多完整。尽管如此，对于像 EGD-LMOs 这样复杂的新技术，如果问题表述中只确定了极少数或非常简单的途径，很可能会遭到怀疑。最终，审查人员和决策者必须利用他们的专业知识、经验和判断来决定 EGD-LMO 风险评估过程中问题形成阶段的不确定性来源是否已得到充分解决。

C. 变异性

LMO 风险评估中会出现变异性，通常也称为随机不确定性，因为在合理的危害途径中，许多相关的环境和人口过程或变量在时间和空间上具有固有的可变性。理论上可以用非常详细的机械模型或更精确的测量来解释某些可变性来源，但在实践中这可能是不必要的。只需描述变异的特征，并通过风险评估传播其影响，通常就足够了，而且是一种更具成本效益的策略。

变异性对风险评估预测的影响可以通过多种方式获得。一种常见的方法是多次重复风险计算，同时允许风险评估基于过程的模型参数（见附件一）以一种现实的方式随着每次重复而变化。通过为每个不确定参数仔细指定一个适当的概率分布来实现这种现实感。概率分布的选择由理论、观察到的参数变化或专家信念来指导。例如，Xu 等（2010）使用一种非常灵活的概率分布（贝塔分布）来捕捉专家对蚊子生命史关键参数变化的看法，包括存活率和繁殖力。同样，Hosack 等（2021）使用常见的（但在这种情况下是经过转换的）正态分布来捕捉专家对 LMMs 的病媒能力参数如何随着蚊子越来越适应实验室条件而变化的看法。

在风险评估模型中，变异性的概率表示以及传播其对风险估计的影响所需的相关方法需要经过培训和对概率论有充分理解。希望在 EGD-LMO 风险评估中使用这些方法的分析人员应该完成基础理论和技术培训或寻求帮助。

D. 深度不确定性和“未知的未知因素”

当认知的不确定性或变异性如此之大，以至于分析人员不知道，或者决策各方无法就以下问题达成一致时，就会产生深度不确定性：（a）描述系统变量之间相互作用的适当模型；（b）用于表示这些模型中关键变量和参数不确定性的概率分布；和/或（c）如何评价备选结果的可取性（NASEM，2013）。涉及用于大范围（大陆）扩散或持续很长时间（数十年）的 EGD-LMOs 风险评估可能会遇到此类不确定性。例如，Then 等（2020）认为，当 EGD-LMO 在复杂的生态系统中与不同基因的目标种群复制时，可能会出现“下一代效应”，基因组×环境相互作用引发的效应，可能会给 EGD-LMO 风险评估带来高度不确定性。

当前在风险评估中处理深度不确定性的指南建议，分析人员应比较或结合与现有知识一致的多个模型的预测结果（Cox，2012）。或者，分析人员也可以使用情景分析，通过在问题形成过程中描述假设但概念上可行的危害途径，并通过使用多个单一值（例如最佳/最差情况）或故意不精确（例如数量级）的模型参数估计值来确定未来世界的可能状态（Spiegelhalter 和 Hauke，2011）。在这些情况下，重点可能会从依赖风险预测转向确定在多种情况（最好是所有情况）下都有效的风险管理战略，以及确定能够快速反馈和了解实际结果的释放后监测战略（NASEM，2013）。

风险评估模型（见附件一）通常有许多参数，这些参数可能已在不同的程度上被理解；EGD-LMO 种群中繁殖力和死亡率的变化可能已被充分理解，而对物种间竞争系数和远程扩散率可能还知之甚少。在这些情况下，建议采用一种混合策略，在反映特性较差参数可能出现的最佳/最差情况的情景下，对特性良好参数的变异性进行概率评估。

然而，对于何时因对适当的模型或参数可能取值的范围缺乏共识而成为高度不确定性的情况，并没有可操作的定义（NASEM，2013）。归根结底，风险分析人员、审查员和生物安全监管人必须判断风险评估中使用的模型和参数估计是否合理，是否与理论一致，并且是否可以根据现有的证据基础进行辩护。

最后，必须认识到，对风险评估中的不确定性进行严格和系统的分析需要专业技能和计算资源，而在问题形成阶段可能想象的合理损害途径数量总是受到实际情况的限制。此外，多重模型和情景分析也无法防范最深层次的不确定性——“未知的未知因素”——也就是我们已知之外的无知。然而，目前关于这一主题的指导意见非常明确：决策者应该明白，根据定义，“未知的未知因素”在任何类型的风险评估中都无法量化或描述，因此必须采取相应行动（EFSA Scientific Committee 等，2018）。

附件三

世界卫生组织检测转基因蚊子指导框架

2021 年世卫组织发布了第二版检测转基因蚊子指导框架（其中称 LMMs 为“转基因蚊子(GMMs)”，EGD-LMMs 为“基因驱动转基因蚊子(GDMMs)”）。世卫组织建议，将 EGD-LMMs 从实验室转移到野外检测的安全标准是“有充分理由证明它们不会比具有相同遗传背景的野生蚊子对人类健康造成的危害更大，对生物系统的危害也不会比其他传统病媒控制干预措施更大。”（WHO，2021）。

作为比较（虽然使用 EGD-LMOs 并非生物控制方法），世卫组织指出，在生物控制剂试验中已经有了与生物相关的先例，生物控制剂预计也会在环境中传播和持续存在，能够越境转移，而且一旦释放就无法召回（WHO，2021b，第 5.3.5 节）。在野外释放生物控制剂之前，由联合国粮食及农业组织监督的《国际植物保护公约》主张根据《国际植物检疫措施标准》进行严格的基于科学的环境风险评估。许多管辖区已经根据这种方法建立了国家监管体系。

在这方面，一个涉及越境转移的实地释放生物控制剂的相关例子是，在非洲 22 个国家释放来自南美洲的新热带寄生蜂（*epidiocarsis*）*lopezi*（Hymenoptera: Encyrtidae），以成功控制意外引入的木薯蚧壳虫 *Phenacoccus manihoti* 造成的危害。同样，在澳大利亚、越南和印度尼西亚，在对感染了沃尔巴克氏体的埃及伊蚊进行研究之前，也进行了严格的环境风险评估，这些伊蚊虽然没有被作为 GMMs 进行监管，但一旦释放到环境中就无法召回（WHO，2021）。需要注意的是，对于引入的沃尔巴克氏体，原则上可以通过“淹没”策略将其“召回”回归到最初未感染的状态，使感染频率降低到给定阈值以下，但除了小规模和孤立的种群外，这似乎不太可能（Turelli 和 Barton，2017）。

世卫组织认为在任何拟议的实地释放之前进行环境风险评估至关重要，并认识到这将在机构和国家层面进行，通常以国家生物安全法律为基础，在至少 172 个国家中，国家生物安全立法本身源自《生物多样性公约卡塔赫纳生物安全议定书》（WHO，2021，第 5 节）。就自我维持、非定位、低阈值的 GDMMs 而言，世卫组织建议，从实际封闭的室内检测转为实地检测的考虑因素包括：（a）以基因驱蚊的实验室和昆虫试验为依据的全面环境风险评估，（b）来自拟议实地地点的昆虫学、流行病学和生态学数据，以及（c）模拟基因驱动系统在实地地点行为的数学建模（WHO，2021b，第 1.5.1 节）。

附件四

蚊科（蚊子）的分类¹⁸

亚科	族	属
按蚊亚科		<i>Anopheles</i> (An.), <i>Bironella</i> (Bi.), <i>Chagasia</i> (Ch.)
库蚊亚科	鼠尾蚊族	<i>Aedeomyia</i> (Ad.)
	伊蚊族	<i>Aedes</i> (Ae.), <i>Armigeres</i> (Ar.), <i>Eretmapodites</i> (Er.), <i>Haemagogus</i> (Hg.), <i>Heizmannia</i> (Hz.), <i>Opifex</i> (Op.), <i>Psorophora</i> (Ps.), <i>Udaya</i> (Ud.), <i>Zeugnumyia</i> (Ze.)
	库蚊族	<i>Culex</i> (Cx.), <i>Deinocerites</i> (De.), <i>Galindomyia</i> (Ga.)
	曲蚊族	<i>Culiseta</i> (Cs.)
	菲卡比亚蚊族	<i>Ficalbia</i> (Fi.), <i>Mimomyia</i> (Mi.)
	霍奇斯蚊族	<i>Hodgesia</i> (Ho.)
	曼氏蚊族	<i>Coquillettidia</i> (Cq.), <i>Mansonia</i> (Ma.)
	正足蚊族	<i>Orthopodomyia</i> (Or.)
	沙贝蚊族	<i>Sabethes</i> (Sa.), <i>Wyeomyia</i> (Wy.), <i>Phoniomyia</i> (Ph.), <i>Limatus</i> (Li.), <i>Trichoprosopon</i> (Tr.), <i>Shannoniana</i> (Sh.), <i>Runchomyia</i> (Ru.), <i>Johnbelkinia</i> (Jb.), <i>Isostomyia</i> (Is.), <i>Tripteroides</i> (Tp.), <i>Malaya</i> (Ml.), <i>Topomyia</i> (To.), <i>Maorigoeldia</i> (Mq.)
	巨蚊族	<i>Toxorhynchites</i> (Tx.)
	尾管蚊族	<i>Uranotaenia</i> (Ur.)

¹⁸ 改编自 Foster 和 Walker（2019）。

附件五

疾病蚊媒的非详尽清单

宿主	蚊子种类	疾病	病原体	参考文献
人类	埃及伊蚊	基孔肯亚热	病毒	WHO, 2022a
		登革热	病毒	WHO, 2023a
		马雅罗热	病毒	Celone 等, 2021
		淋巴丝虫病	线虫	WHO, 2023b
		裂谷热	病毒	Gregor 等, 2021
		城市黄热病	病毒	Shinde 等, 2022; WHO, 2023d
		塞卡热	病毒	Kauffman 和 Kramer, 2017
	非洲伊蚊	塞卡热	病毒	Haddow 等, 1964
	白纹伊蚊	基孔肯亚热	病毒	WHO, 2022a
		登革热		WHO, 2019
		詹姆斯敦峡谷病毒	病毒	Paupy 等, 2009
		淋巴丝虫病	线虫	WHO, 2023b
		马雅罗热	病毒	Celone 等, 2021
		波多西病毒	病毒	Paupy 等, 2009
		塞卡热	病毒	Kauffman 和 Kramer, 2017; WHO, 2019、 2022b
	黑足伊蚊	拉克罗斯脑炎	病毒	Giunti 等, 2023
		西尼罗河热	病毒	Giunti 等, 2023
	雀舌伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		黄热病	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	鸣蚊	塔希纳病毒	病毒	Cai 等, 2023
	里海伊蚊	塔希纳病毒	病毒	Calzolari 等, 2022
	灰伊蚊	兔热病	细菌	Petersen 等, 2009
	常型伊蚊	辛迪斯热	病毒	Wilkman 等, 2023
	背蚊	加利福尼亚脑炎	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	刺痛伊蚊	辛迪斯热	病毒	Wilkman 等, 2023
	叉伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	赫氏伊蚊	塞卡热	病毒	Duffy 等, 2009
	日本伊蚊	卡奇谷热	病毒	Waddell 等, 2019
	黄头伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		黄热病	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		塞卡热	病毒	Epelbion 等, 2017

	黑胸伊蚊	加利福尼亚脑炎病毒	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	白腹伊蚊	淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	奥博克伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	波利尼西亚伊蚊	基孔肯亚病	病毒	Richard 等, 2016
		登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	假盾片伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	罗图马伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	肩伊蚊	卡奇谷	病毒	Waddell 等, 2019
	盾片伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	带喙伊蚊	卡奇古热	病毒	Waddell 等, 2019
	条斑伊蚊	卡奇古热	病毒	Waddell 等, 2019
	泰勒伊蚊	登革热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	三条纹伊蚊	拉克罗斯脑炎	病毒	Giunti 等, 2023
	韦克斯伊蚊	卡奇山谷热	病毒	Waddell 等, 2019
		塔希纳病毒	病毒	Cai 等, 2023; Mravcova 等, 2023
	带纹伊蚊	黄热病	病毒	Sudeep 和 Shil, 2017
	冈比亚按蚊	疟疾	疟原虫	Djihinto 等, 2022
		淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	阿拉伯按蚊	疟疾	疟原虫	Djihinto 等, 2022
		淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	沟状按蚊	淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	库卢齐按蚊	疟疾	疟原虫	Djihinto 等, 2022
	催命按蚊	疟疾	疟原虫	Djihinto 等, 2022
	史提芬斯按蚊	疟疾	疟原虫	Djihinto 等, 2022
	斑点按蚊	凯切谷热	病毒	Waddell 等, 2019
	四斑按蚊	凯切谷热	病毒	Waddell 等, 2019
	里查尔氏库蚊	辛迪斯热	病毒	Wilkman 等, 2023
	环嘴库蚊	默里河谷脑炎	病毒	Braddick 等, 2023
	触角库蚊	裂谷热	病毒	Tantely 等, 2015
	黑脚库蚊	圣路易斯脑炎	病毒	Curren 等, 2018
	北方库蚊	蝰蛇裂谷热	病毒	Foster 和 Walker, 2019
		圣路易斯脑炎	病毒	Curren 等, 2018
		乌苏图病毒	病毒	Braack 等, 2018
		西尼罗河热	病毒	Colpitts 等, 2012
		淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019

	五线库蚊	圣路易斯脑炎	病毒	Curren 等, 2018
		西尼罗河热	病毒	Colpitts 等, 2012
	红背库蚊	班兹病毒	病毒	Braack 等, 2018; MacIntyre 等, 2023
	斑点库蚊	西尼罗河热	病毒	Colpitts 等, 2012
	跗库蚊	圣路易斯脑炎	病毒	Curren 等, 2018
		西尼罗河热	病毒	Colpitts 等, 2012
	刺库蚊	西尼罗河热	病毒	Colpitts 等, 2012
	三带库蚊	日本脑炎	病毒	Lessard 等, 2021
	单条库蚊	西尼罗河病毒	病毒	Cornel 等, 1993
	维修库蚊	日本脑炎	病毒	Maquart 等, 2022
	紫刺鼠伊蚊	马雅罗热	病毒	Celone 等, 2022; Hoch 等, 1981; Periera 等, 2021
		黄热病	病毒	Celone 等, 2022
	白肚伊蚊	黄热病	病毒	Silva da Silva 等, 2020
	露西法尔伊蚊	黄热病	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	环纹曼森伊蚊	淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
	统一曼森伊蚊	淋巴丝虫病	线虫	Foster 和 Walker, 2019
其 他 动 物	白蚊伊蚊	东部马脑炎病毒	病毒	Little 等, 2021
		犬心丝虫病	线虫	Morchon 等, 2012
	环状伊蚊	塞尔斯布隆病毒	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	麦金托希伊蚊	塞尔斯布隆病毒	病毒	Foster 和 Walker, 2019
	跗库蚊	西方马脑炎病毒	病毒	Eldridge 等, 2004
	三带库蚊	腾布苏病毒	病毒	Hamel 等, 2023
	带足库蚊	委内瑞拉马脑炎病毒	病毒	Torres 等, 2017
	黑尾舞蚊	东部马脑炎病毒	病毒	Armstrong 和 Andreadis, 2010
	斑纹蚊	委内瑞拉马脑炎病毒	病毒	Torres 等, 2017

附件六
含有用于病媒控制的人工基因驱动的改性活蚊子的开发现状

目标 病媒传播 疾病	目标 蚊媒种类	EGD 阈值 实地释放	EGD 在目标种群 中的持续性	EGD 在目标 种群中的传 播	EGD 的基本机制	对目标种群的预期 影响	EGD 发展阶段	参考文献
疟疾	甘比亚按蚊群	低	自我维持	非定位	归巢	抑制	建模； 在目标物种的昆 虫室产生和测试 的菌株	Hammond 等， 2016、2021； Kyou 等 2018； North 等， 2019
					归巢	修改	建模； 目标物种的菌株 生成和昆虫室试 验	Carballar- Lejarazú 等， 2023
					携带性别比扭曲因 子的归巢	抑制	建模； 在目标物种的昆 虫室产生和测试 的菌株	Simoni 等， 2020
					基于整体和模块化 机制的归巢	修改，可能与种群抑 制结合使用	建模； 在目标物种的昆 虫室产生和测试 的菌株	Ellis 等，2022； Hoermann 等， 2021、2022； Nash 等， 2019；
					Y 驱动	抑制	仅限建模	Deredec 等， 2011
				定位	双重驱动； 归巢	抑制或改造	仅限建模	Geci 等， 2022； Sudweeks 等， 2019；Willis 和 Burt，2021

目标 病媒传播 疾病	目标 蚊媒种类	EGD 阈值 实地释放	EGD 在目标种群 中的持续性	EGD 在目标 种群中的传 播	EGD 的基本机制	对目标种群的预期 影响	EGD 发展阶段	参考文献
	催命按蚊	低	自我维持	非定位	归巢	抑制	CRISPR-Cas9 介 导的基因组转基 因通过同源定向 修复在目标物种 中的基因插入	Li 等, 2018; Quinn 等, 2021
	斯蒂芬斯按蚊	低	自我维持	非定位	归巢	修改	在目标物种的昆 虫室产生和测试 的菌株	Gantz 等, 2015; Pham 等 , 2019
					毒素解毒救援系 统; 归巢	修改	在目标物种的昆 虫室产生和测试 的菌株	Adolfi 等, 2020
登革热、 黄热病、 奇昆古尼亚热 病、寨卡	埃及伊蚊	低	自我维持	非定位	Medea (母体效应 显性胚胎停育)	修改	建模	Legros 等, 2013
		高	自我维持	定位	双位点次优势	修改	建模	Edgington 和 Alphey, 2017, 2018; Sánchez 等, 2020a
			自限性	定位	归巢, 分离驱动	修改	建模; 在果蝇模型系统 中生成和测试的 菌株; 生成和测试的蚊 子菌株	Anderson, 2023; Li 等, 2020; López Del Amo 等, 2020; Terradas 等 2021
					毒素解毒救援系统	修改	建模	Legros 等, 2013

目标 病媒传播 疾病	目标 蚊媒种类	EGD 阈值 实地释放	EGD 在目标种群 中的持续性	EGD 在目标 种群中的传 播	EGD 的基本机制	对目标种群的预期 影响	EGD 发展阶段	参考文献
盘尾丝虫病、 淋巴丝虫病、 西尼罗河病 毒、 圣路易斯脑炎	五带库蚊	高	自限性	定位	归巢； 分离驱动	修改	目标物种的菌株 生成和昆虫室试 验	Harvey-Samuel 等，2023
潜在的多种其 他病媒（如南 美或亚太地区 的疟疾或蚊媒 病毒感染）	潜在的多种其他疾 病（如来自南美洲 或亚太地区的按 蚊、伊蚊或库蚊）	低	自我维持	非定位	Medea（母体效应 显性胚胎停育）	修改	建模； 仅限在果蝇模型 系统中产生和测 试的菌株	Buchman 等， 2018a； Chen 等， 2007
					毒素解毒救援系统	修改	建模 仅限在果蝇模型 系统中产生和测 试的菌株	Oberhofer 等， 2019, 2020b
		高	自限性	定位	毒素解毒救援系统， 分离驱动	修改或抑制	建模 仅限在果蝇模型 系统中产生和测 试的菌株	Akbari 等， 2013; Champer 等， 2020a， 2020b; Gould 等， 2008； Oberhofer 等， 2020a、2021
					单位点次优势	修改或抑制	建模 仅限在果蝇模型 系统中产生和测 试的菌株	Buchman 等， 2018b, 2021； Dhole 等， 2018、2019； Reeves 等， 2014

附件七

人工基因驱动系统

A. 归巢

在这里，EGD 导致 Cas9 核酸内切酶和引导 RNA 的种系表达，二者共同识别并切割基因组中的特定序列（Burt 等, 2018; Connolly 等, 2023）。这种 EGD 被精确地插入到 LMM 的一对同源染色体之一的基因组目标位置。在生殖细胞中，引导 RNA 和 Cas9 协同作用，导致在不含 EGD 的同源染色体的目标 DNA 位点上造成双链断裂。生殖细胞激活同源定向修复机制来修复双链断裂。这些机制使用含有 EGD 的同源染色体作为修复模板。EGD 两侧的侧翼序列与 EGD 本身一起，被修复到了同源染色体（以前为野生型染色体）靶位点的双链断裂处。这个归位过程会产生成对的亲代同源染色体，这些染色体通常是 EGD 的同源染色体，从而导致 EGD 在子代中的超孟德尔遗传。因此，一旦被引入交配的蚊子种群，EGD 的频率和驱动力就会增加，并在目标蚊子种群中传播。

B. Y-驱动

这种形式的基因驱动也被称为减数分裂驱动。与人类的情况一样，雄性蚊子的细胞中同时拥有X和Y染色体，而雌性蚊子的细胞中只有X染色体的两个亲本拷贝。EGD位于Y染色体上，因此只有雄性蚊子才能遗传。EGD还在雄性生殖细胞中表达一种DNA内切酶，这种内切酶能够切割X染色体上的基因组靶位点。这意味着雄性蚊子产生的带有X染色体的精子会被切割而无法存活；只有带Y染色体的精子才能存活下来。当一只EGD-LMM雄性蚊子与一只野生雌性蚊子交配时，只能产生来自母亲的X和来自父亲的Y的后代。到目前为止，这种系统仅在实验室（Simoni, 2020年）或通过建模(Metchanun 等, 2022) 测试过。

C. 毒素-解毒剂救援系统

多种毒素-解毒剂 EGD 系统由一对基因相连的转基因组成，其中一个编码毒素，另一个编码解毒剂（Hay 等, 2021）。在 LMMs 中表达 EGD 会导致不含 EGD 的配子或后代死亡，从而导致 EGD-LMMs 的频率相对于野生型蚊子有所增加。例如，裂解和救援（ClvR）或毒素解毒隐性胚胎（TARE）系统利用种系表达 Cas9 核酸酶和引导 RNA，对蚊子生存所需的内源基因进行切割。细胞末端连接修复机制会在该内源基因中产生功能缺失突变。当在种系中表达时，它会在 EGD-LMM 中的重要内源基因中产生功能缺失突变。EGD 的解毒剂部分提供了内源基因的重新编码版本，该版本无法被 Cas9/guide RNA 组合切割。没有继承 EGD 的后代将无法存活，因为它们不具备救援内源基因的重新编码版本。因此，拥有 EGD 的个体相对于野生型蚊子的频率增加，并在种群中传播。

D. 母体效应显性胚胎停育

母体效应显性胚胎停育（Medea）基因驱动系统由两个遗传连锁部分组成：一个母体表达的毒素和一个在合子中表达的解毒剂。毒素由母体表达的 microRNA 组成，可抑制早期胚胎发育所需的蚊子内源基因的表达。解毒剂由蚊子早期胚胎形成所需的同一内源基因的转基因版本组成，但该基因已被重新编码，因此不能被 microRNA 抑制。当这种解毒剂转基因在早期胚胎中表达时，它能挽救内源蚊子基因的表达损失，从而使胚胎得以存活。没有遗传到 EGD 的 Medea EGD-LMM 母本的后代会因为无法表达拯救性转基因解毒剂而死亡，而遗传到 EGD 母本的后代则会表达拯救性转基因解毒剂并存活下来，从而导致 EGD-LMM 蚊子的频率相对于野生型蚊子有所增加，并导致 EGD 在目标种群中传播。（Hay 等, 2021）。

E. 显性不足

显性不足是一种基因驱动形式，已被提出用于蚊媒的种群改造，可在目标蚊子种群中进行定位传播（Wang 等人，2022a）。由于其对高释放阈值的要求，可将其视为一种定位基因驱动形式。在单位点显性不足中，携带 EGD 的杂合子比野生型或 EGD 的同源杂合子适应性更差，通常会导致自限性特征。在双位点显性不足中，不携带或同时携带两种不同 EGDs 的蚊子比只携带两种 EGD 中一种的蚊子适应性更强，通常会产生自我维持的基因驱动。

F. 分离驱动

分离驱动是一种 EGD，由插入基因组不同位点的两个或多个未连锁的元件组成，只有在彼此耦合时，才能增加频率并在目标蚊子种群中传播。（Champer 等，2019；Li 等，2020；Noble 等，2019；Oberhofer 等，2020a）。它们主要用于改造蚊子种群。一些建模表明，这种 EGD-LMMs 在目标蚊子种群中的频率会增加，但只能持续有限的时间，然后由于两个 EGD 元素的分离，频率会下降。不过，也有证据表明，分离驱动的持续时间可能会超过预期的设计目标，表现得像是全基因驱动。（Terradas 等，2023）。

G. 携带私有等位基因的双驱动

双驱动由两个独立元素组成，以产生功能性 EGD（Willis 和 Burt，2021）。EGD 的第一个元素编码 Cas9，当与识别特定基因组靶位点或“私有等位基因”（存在于目标蚊子种群中，但不存在于其他蚊子种群中）的引导 RNA 一起表达时，会导致该 EGD 因素在该目标基因组位点归巢。EGD 另一个单独的基因组未连锁元素编码一种引导 RNA，可识别第二个基因组靶位点。除了从第一个元素表达的 Cas9，这还允许第二个 EGD 元素归巢，该元素可用于种群抑制或种群改造应用。这两个元素在 EGD-LMM 中共同作用，成为“双驱动”EGD，既可在抑制或改变种群所需的基因组靶位点，也可在限制目标蚊子种群的基因组靶位点归巢。这意味着双驱动 EGD 是定位性的，在目标蚊子种群中是一种自我维持、低阈值的 EGD，而在非目标蚊子种群中则是一种自我限制、高阈值的分裂驱动。与此相反，它们在非目标蚊子种群中起着分裂驱动的作用。模型显示，即使目标和非目标种群之间的遗传分化程度相对较低，这种设计也能限制构造物的传播和影响（Willis 和 Burt，2021）。

H. 次级驱动

次级驱动的例子包括逆转驱动、免疫驱动（Esvlet 等，2014；Girardin、Calvez 和 Debarre，2019）、覆盖驱动和 e-CHACR 和 ERACR（Xu 等，2020 年）。这些缓解策略仍未得到证实。如果考虑使用次级驱动，则有必要考虑潜在的新型基因重组，并需要证据表明，两个系统的相互作用可能会产生意想不到的遗传效应，然而这增加了潜在结果的不可预测性和复杂性。（Xu 等，2020）。

附件八

术语表¹⁹

术语	描述/定义	资料来源
申请人	向负责的政府机构或监管机构申请批准或授权某项受监管活动的个人或组织。 申请人 可以是 开发商 。 相关术语: 开发商	不详, N/A (original)
评估终点	对需要保护的环境价值的表达, 在操作上被定义为一个实体 (如物种、种群或栖息地) 和该实体的一个属性 (如丰度、分布、死亡率), 可以进行测量或建模。 相关术语: 测量终点	EFSA GMO Panel, 2010; NASEM, 2016; OECD, 2023; WHO, 2001
货物/有效载荷基因	与 人工基因驱动 插入物相连的功能基因或表达盒, 对于人工基因驱动的功能来说并非是必需的, 但目的是将连接的基因/表达盒传播到整个 目标种群 中。 相关术语: 人工基因驱动 、 目标种群	Alphey 等, 2020 (基因驱动研究界出版了一个出版物, 提出了一系列标准化定义); 已发布的定义中添加了 "工程" 和 "目标" 两个词, 以连接术语表中的其他定义
隔离措施	旨在防止或最大限度减少生物体 (如含有 人工基因驱动系统 的改性活蚊 (见 改性活生物体)) 从指定区域无意释放到周围环境中的一系列措施。这可能包括在物理封闭 (也称 "隔离") 中进行的实验, 措施包括物理屏障, 如室内实验室、昆虫饲养室或种群	改编自 WTO 2021 解释性案文

¹⁹ 本术语表旨在为读者提供帮助, 并不构成词汇表或术语定义表。

	笼。在户外环境中，可能会使用大型笼子，额外的生态隔离措施可能包括地理/空间和/或气候隔离。 相关术语: 人工基因驱动、改性活生物体	
开发商	开展研发活动以生产新产品或改进产品（货物或服务）或工艺的实体。	基于 Beeckman 和 Rüdelsheim 的描述，2020；OECD，2015
生态系统	植物、动物和微生物群落和它们的非生命环境作为一个生态单位交互作用形成的一个的动态复合体。	《生物多样性公约》第 2 条（用语）
生态系统服务	人们从生态系统中获得的惠益；生态系统服务分为四类（供应服务、调节服务、文化服务和支持服务），其中支持服务被视为其他三类服务的基础。 相关术语: 生态系统	改编自 Devos 等，2015；Reid, 2005
人工基因驱动	通过应用重组 DNA 技术创建的基因驱动系统。	改编自 Alphey 等，2020；澳大利亚科学院，2017

生境	生物体或生物群体自然分布的地方或地点	《生物多样性公约》第2条（用语）
危害	对接收环境或人类或动物健康造成的实际危害或损害。危害也可称为 "不利影响"。	改编自《卡塔赫纳生物安全议定书》第15条；ISO 2019；WHO，2021
危险	潜在危害源。	ISO 2019; 基因技术监管办公室，2005
	相关术语: 危害	
危险识别	风险评估过程中的一个步骤，涉及识别对保护目标造成危害的潜在来源，以及造成危害的因果途径。	改编自基因技术监管办公室，2005；WHO，2021 b
	相关术语: 危害、保护目标、风险评估	
高阈值驱动	建模表明，基因驱动系统可能有一个阈值水平，即基因驱动生物与野生型生物的比率，必须超过该比率，基因驱动才能在目标种群中传播。对于高阈值驱动来说，这一比率相对较高（与低阈值驱动相比），理论上，它们很可能表现出有限的传播。	改编自 Alphey 等，2020; 澳大利亚科学院，2017；WHO，2021
	相关术语: 低阈值驱动、目标种群	
虫害综合防治	仔细考虑所有可用的害虫控制技术，然后整合适当的措施，阻止害虫种群的发展。它结合了生物、化学、物理和作物特定（文化）管理策略和实践，以种植健康的作物，最大限度地减少农药	FAO, 2024

	的使用，降低或最大限度地减少农药对人类健康和环境造成的风险，从而实现可持续的害虫管理。	
干扰机制	一种基因驱动机制，其中转基因构建体通过干扰野生型基因的遗传或功能而使其传播出现偏差。一个报道过的例子是减数分裂驱动。	改编自 NASEM，2016；WHO，2021
关注限度	为一个测量终点设定的环境保护水平，表示为被认为与生物相关且足以造成危害的最小生态效应。	EFSA GMO Panel，2010
	相关术语: 测量终点、危害	
改性活蚊	任何具有凭借现代生物技术获得的遗传材料新异组合的活蚊子。	改编自《卡塔赫纳生物安全议定书》第 3 (g) 条
改性活生物体	任何具有凭借现代生物技术获得的遗传材料新异组合的生物体。	《卡塔赫纳生物安全议定书》第 3(g) 条
低阈值驱动	建模表明，基因驱动系统可能有一个阈值水平，即基因驱动生物与野生型生物的比率，必须超过该比率，基因驱动才能在目标种群中传播。对于低阈值驱动来说，这一比率相对较低（与高阈值驱动相比），理论上，初始释放少量携带基因驱动的个体就足以使基因驱动在大量目标种群中传播。	改编自 Alphey 等，2020；澳大利亚科学院，2017
	相关术语: 高阈值驱动	

测量终点	评估终点变化的可测量指标，如物种的密度和丰度。	Suter, 2006
	相关术语: 评估终点	
开放式释放试验	在单一地点或多个地点进行的规模、持续时间和复杂程度不断增加的现场试验或一系列连续的现场试验，可能涉及隔离措施。试验的目的是收集数据，包括昆虫学和流行病学功效、传播、性状行为和生态相互作用等数据。	改编自 WHO，2021
	相关术语: 隔离措施	
过度复制机制	一种基因驱动机制，其中转基因构建体通过比其他基因更频繁地复制而使其传播出现偏差。据报道，归巢内切酶基因就是利用这种机制实现驱动的。	改编自 MacFarlane 等，2023；WHO，2021
危害途径	在科学上看似合理地描述了实现危害的必要步骤顺序。这些路径是在问题形成过程中构建的。	改编自 EFSA GMO Panel，2020；OECD，2023
	相关术语: 危害	
保护目标	环境的组成部分（如生物多样性、遗传多样性、人类和动物健康、生境、生态系统、生态系统功能和服务、土壤健康、水质），这些组成部分具有价值，需要加以保护，以免受到损害。它们通常在司法管辖区的相关法律或政策中得到确定，并为环境风险评估奠定了基础。	改编自 EFSA GMO Panel，2010；OECD，2023

	相关术语: 生境 、 危害 、 风险评估	
监管人	负责监管某些活动的监管实体或政府机构，例如，对于涉及 EGD-LMOs 的活动，监管机构可能负责签发监管批准书和授权书、监督履约情况和执行监管条件。	N/A
风险	危险 造成 危害 的可能性。	EFSA, 2016
	相关术语: 危害 ， 危险	
风险评估	评估与某些 危险 相关的潜在 风险 的过程。它包括四个步骤： 危害识别 、危害特征描述、暴露评估和 风险特征描述 。	EFSA, 2024; WHO, 2021
	相关术语: 危害 、 危害识别 、 风险特征描述	
风险评估人	进行 风险评估 的实体，例如，对于 EGD-LMO 监管申请， 风险评估人 将审查 申请者 提交的科学数据和信息，以评估与拟议监管活动相关的 风险 ，并可提出 风险管理 建议。	N/A
	相关术语: 申请者 、 风险 、 风险评估 、 风险管理	
风险特征描述	风险评估 的最后一步，根据实现不利影响的可能性和后果，估计对 保护目标 构成的总体 风险 。	改编自 WHO, 2021
	相关术语: 保护目标 、 风险 、 风险评估	

风险假设	针对每种假定的危害途径，提出相应的风险假设，使风险评估人能够确定该途径是否可能发生。	改编自 OECD，2023
	相关定义：危害途径、风险评估人	
风险管理	通过实施适当的措施，将风险降低到可接受的水平，从而对风险评估所确定的风险进行管理。	改编自：EFSA，2016；WHO，2021
	相关术语：风险、风险评估	
风险管理人	风险管理人：制定和/或实施风险管理措施的实体。在某些司法管辖区，如欧盟，风险管理人做出监管决定（另见监管人）。	N/A
	相关术语：监管人、风险管理	
信号	相关指标或参数的可测量变化，可与环境中的不利变化联系起来。	改编自 Tofelde 等，2021
目标种群	目标生物的单一个种群或杂交种群，EGD-LMO 专门设计的特性将作用于这些种群。	改编自 Connolly 等，2023；EFSA，2024；WHO，2021
病媒	携带传染性病原体并将其传播到另一种生物体内的媒介。	改编自 WHO，2020

参考文献

- Adolfi, Adriana, and others (2020). Efficient population modification gene-drive rescue system in the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature Communications*, vol. 11, No. 5553 (November).
- Akbari, Omar S., and others (2013). A Synthetic Gene Drive System for Local, Reversible Modification and Suppression of Insect Populations. *Current Biology*, vol. 23, No. 8 (March), pp. 671–677.
- Alcalay, Yehnoatan, and others (2021). The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, No. 752253 (December).
- Alphey, Luke (2014). Genetic control of mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, vol. 59 (January), pp. 205–224.
- Alphey, Luke, S., and others (2020). Standardizing the definition of gene drive. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, No. 49 (November), pp. 30864–30867.
- Anderson, Michelle A. E., and others (2023). Closing the gap to effective gene drive in *Aedes aegypti* by exploiting germline regulatory elements. *Nature Communications*, vol. 14, No. 338 (January).
- Armstrong, Philip M., and Theodore G. Andreadis (2010). Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 16, No. 12 (December), pp. 1869–1874.
- Arnold, Benjamin F., and others (2011). Simulation methods to estimate design power: an overview for applied research. *BMC Medical Research Methodology*, vol. 11, No. 94 (June).
- Augusiak, Jacqueline, and others (2014). Merging validation and evaluation of ecological models to ‘evaluation’: A review of terminology and a practical approach. *Ecological Modelling*, vol. 280 (May), pp. 117–128.
- Australian Academy of Science (2017). Synthetic gene drives in Australia: implications of emerging technologies. Discussion paper (May).
- Backus, Gregory, A., and Jason A. Delborne (2019). Threshold-dependent gene drives in the wild: spread, controllability, and ecological uncertainty. *BioScience*, vol. 69, No. 11 (November), pp. 900–907.
- Bailey, S. F., D. A. Eliason, and B. L. Hoffman (1965). Flight and dispersal of the mosquito *Culex tarsalis* Coquillett in the Sacramento Valley of California. *Hilgardia*, vol. 37, No. 3 (December).
- Bedford, Tim, and Roger Cooke (2001). *Probabilistic Risk Analysis: Foundation and Methods*. Netherlands: Cambridge University Press.
- Beeckman, Delphine S. A., and Patrick Rüdelsheim (2020). Biosafety and biosecurity in containment: a regulatory overview. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (June).
- Beeton, Nicholas J., and others (2022). Spatial modelling for population replacement of mosquito vectors at continental scale. *PLOS Computational Biology*, vol. 18, No. 6 (June).
- Bellard, Celine, Phillip Cassey, and Tim M. Blackburn (2012). Alien species as a driver of recent extinctions. *Biology Letters*, vol. 12, No. 2 (February).
- Benedict, Mark Q., and others (2018). Guidance for evaluating the safety of experimental releases of mosquitoes, emphasizing mark-release-recapture techniques. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 18, No. 1 (January), pp. 39–48.
- Benedict, Mark Q., and Alan S. Robinson (2003). The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No. 8 (August).
- Bolker, Benjamin B. (2008). *Ecological Models and Data in R*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.

- Braack, Leo and others. (2018) Mosquito-borne arboviruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasites & Vectors*. vol. 11, No. 29 (January).
- Braddick, Darren, and Rina Fanny Ramarohetra (2020). Emergent challenges for CRISPR: biosafety, biosecurity, patenting, and regulatory issues. In *Genome Engineering via CRISPR-Cas9 System*, Vijai Singh and Pawan K. Dhar, eds. Cambridge, Massachusetts: Academic Press.
- Brossard, Dominique, and others (2019). Promises and perils of gene drives: navigating the communication of complex, post-normal science. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, No. 16 (January). pp. 7692–7697.
- Buchman, Anna, and others (2018a). Engineered reciprocal chromosome translocations drive high threshold, reversible population replacement in *Drosophila*. *ACS Synthetic Biology*, vol. 7, No. 5 (April), pp. 1359–1370.
- Buchman, Anna, and others (2018b). Synthetically engineered *Medea* gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, No. 18 (April), pp. 4724–4730.
- Buchman and others (2019). Engineered resistance to Zika virus in transgenic *Aedes aegypti* expressing a polycistronic cluster of synthetic small RNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, No. 9 (February), pp. 3656–3661.
- Buchman, Anna, and others (2021). Engineered reproductively isolated species drive reversible population replacement. *Nature Communications*, vol. 12, No. 3281 (June).
- Burgman, M. A., D. B. Lindenmayer, and J. Elith (2005). Managing landscapes for conservation under uncertainty. *Ecological Society of America*, vol. 86, No. 8 (August), pp. 2007–2017.
- Burt, Austin (2003). Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 270, No. 1518 (May).
- Burt, Austin, and others (2018). Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No.1 (January), pp. S66–S80.
- Cai, Tong, and others (2023). Vector competence evaluation of mosquitoes for Tahyna virus PJ01 strain, a new Orthobunyavirus in China. *Frontiers in Microbiology*, vol. 14 (April).
- Calder, Muffy, and others (2018). Computational modelling for decision-making: where, why, what, who and how. *Royal Society Open Science*, vol. 5, No. 6 (June).
- Calzolari, Mattia, and others (2022). Arbovirus screening in mosquitoes in Emilia-Romagna (Italy, 2021) and Isolation of Tahyna Virus. *Microbiology Spectrum*, vol. 10, No. 5 (September).
- Cancellieri, Samuele, and others (2023). Human genetic diversity alters off-target outcomes of therapeutic gene editing. *Nature Genetics*, vol. 55, pp. 34–43.
- Carballar-Lejarazú, Rebeca, and Anthony A. James (2017). Population modification of Anopheline species to control malaria transmission. *Pathogens and Global Health*, vol. 111, pp. 424–435.
- Carballar-Lejarazú, Rebeca, and others (2020). Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, No. 37 (September), pp. 22805–22814.
- _____ (2023). Dual effector population modification gene-drive strains of the African malaria mosquitoes, *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 120, No. 29 (July).
- Carey, Janet M., and Mark A. Burgman (2008). Linguistic uncertainty in qualitative risk analysis and how to minimize it. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1128, No. 1 (April), pp. 13–17.

- Celone, Michael, and others (2021). A systematic review and meta-analysis of the potential non-human animal reservoirs and arthropod vectors of the Mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 15, No. 12 (December).
- Celone, Michael, and others (2022). An ecological niche model to predict the geographic distribution of *Haemagogus janthinomys*, Dyar, 1921 a yellow fever and Mayaro virus vector, in South America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, No. 7 (July).
- Champer, Jackson, Anna Buchman, and Omar S. Akbari (2016). Cheating evolution: Engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Review Genetics*, vol. 17 (February), pp. 146–159.
- Champer, Jackson, and others (2019). Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. *eLife*, vol. 8, No. 41439 (January).
- _____ (2020a). A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, No. 39 (September), pp. 24377–24383.
- _____ (2020b). A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. *Nature Communications*, vol. 11, No. 1082 (February).
- _____ (2020c). Design and analysis of CRISPR-based underdominance toxin-antidote gene drives. *Evolutionary Applications*, vol. 14, No. 4 (December), pp. 1052–1069.
- _____ (2021). Suppression gene drive in continuous space can result in unstable persistence of both drive and wild-type alleles. *Molecular Ecology*, vol. 30 (January), pp. 1086–1101.
- Chen, Chun-Hong, and others (2007). A synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *Drosophila*. *Science*, vol. 316, No. 5824 (April), pp. 587–600.
- Cisnetto, Valentina, and James Barlow (2020). The development of complex and controversial innovations. Genetically modified mosquitoes for malaria eradication. *Research Policy*, vol. 49, No. 103917 (April).
- Clark, James S. (2007). *Models for Ecological Data: An Introduction*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Clavero, Miguel, and Emili Garcia-Berthou (2005). Invasive species are a leading cause of animal extinctions. *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 20, No. 3 (March).
- Clements, A. N. (1992). *Biology of Mosquitoes: Development Nutrition and Reproduction*. Springer Netherlands.
- Collins, C. M., and others (2019). Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae* s.l., on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 33, No. 1, pp. 1–15.
- Colpitts, Tonya, M., and others (2012). West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 25, No. 4 (October), pp. 635–648.
- Combs, Matthew, A., and others (2023). Leveraging eco-evolutionary models for gene drive risk assessment. *Trends in Genetics*, vol. 39, No. 8 (August), pp. 609–623.
- Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies (2017). *Avis en réponse à la saisine du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle*. Advisory opinion, 31 May.
- Connolly, John, B., and others (2021). Systematic identification of plausible pathways to potential harm via problem formulation for investigational releases of a population suppression gene drive to control the human malaria vector *Anopheles gambiae* in West Africa. *Malaria Journal*, vol. 20, No. 170 (March).

- Connolly, John, B., and others (2022). Recommendations for environmental risk assessment of gene drive applications for malaria vector control. *Malaria Journal*, vol. 152, No. 152 (May).
- Connolly, John, B., and others (2023). Gene drive in species complexes: defining target organisms. *Trends in Biotechnology*, vol. 41, No. 2 (February), pp. 154–164.
- Cornel, A. J., P. G. Jupp, and N. K Blackburn (1993). Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Journal of Medical Entomology*, vol. 30, No. 2 (March), pp. 449–456.
- Cotter, Janet, Katharina Kawall, and Christoph Then (2020). *New Genetic Engineering Technologies*. European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility, Gene Watch UK and Testbiotech.
- Council of Canadian Academies (2023). *Framing Challenges and Opportunities for Canada*. Ottawa: Expert Panel on Regulating Gene-Edited Organisms for Pest Control, Council of Canadian Academies.
- Courtier-Orgogozo, Virginie, and others (2018). Evaluating the probability of CRISPR-based gene drive contaminating another species. *Evolutionary Applications*, vol. 13, No. 8 (April), pp. 1888–1905.
- Cox, Louis Anthony, Jr. (2012). Confronting deep uncertainties in risk analysis. *Risk Analysis*, vol. 32, No. 10 (October), pp. 1607–1629.
- Critical Scientists Switzerland, European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility, and Vereinigung Deutscher Wissenschaftler (2019). *Gene drives: a report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations*.
- Cullen, Alison, C., and H. Christopher Frey (1994). *Probabilistic Techniques in Exposure Assessment: A Handbook for Dealing With Variability and Uncertainty in Models and Inputs*. Kluwer.
- Curren, Emily, J., and others (2018). St. Louis encephalitis virus disease in the United States, 2003–2017. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 99, No. 4 (October), pp. 1074–1079.
- Dambacher, Jeffrey, M., Hiram W. Li, and Philippe A. Rossignol (2003). Qualitative predictions in model ecosystems. *Ecological Modelling*, vol. 161 (March), pp. 79–93.
- David, Aaron S., and others (2013). Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution*, vol. 3, No. 11 (October), pp. 4000–4015.
- Deplazes-Zemp, Anna, and others (2020). Gene drives: benefits, risks, and possible applications. *Swiss Academies Factsheet*, vol. 15, No. 4.
- Deredec, Anne, and others (2011). Requirements for effective malaria control with homing endonuclease genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, No. 43 (October).
- Devos, Yann, and others (2015). Optimising environmental risk assessments: accounting for ecosystem services helps to translate broad policy protection goals into specific operational ones for environmental risk assessments. *EMBO Reports*, vol. 16, No. 9 (September), pp. 1060–1063.
- Devos, Yann, and others (2019). Using problem formulation for fit-for-purpose pre-market environmental risk assessments of regulated stressors. *EFSA Journal*, vol. 17, No. S1 (July).
- Devos, Yann, and others (2021a). Gene drive-modified organisms: developing practical risk assessment guidance. *Trends in Biotechnology*, vol. 39, No. 9 (September), pp. 853–956.
- Devos, Yann, and others (2021b). Potential use of gene drive modified insects against disease vectors, agricultural pests and invasive species poses new challenges for risk assessment. *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 42, No. 2 (June), pp. 254–270.
- Devos, Yann, and others (2022). Risk management recommendations for environmental releases of gene drive modified insects. *Biotechnology Advances*, vol. 54, No. 107807 (January–February).

- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, Fred Gould (2019). Tethered homing gene drives: a new design for spatially restricted population replacement and suppression. *Evolutionary Applications*, vol. 12, No. 8 (September), pp. 1688–1702.
- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, and Fred Gould (2020). Gene drive dynamics in natural populations: the importance of density dependence, space, and sex. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 51 (August), pp. 505–531.
- Dhole, Sumit, and others (2018). Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: a comparative analysis. *Evolutionary Applications*, vol. 11, No. 12583 (December), pp. 794–808.
- Djihinto, Oswald Y., and others (2022). Malaria-transmitting vectors microbiota: overview and interactions with *Anopheles* mosquito biology. *Frontiers in Microbiology*, vol. 13, No. 891573 (May).
- Dolezel, Marion, Christoph Lüthi, and Helmut Gaugitsch (2020). Beyond limits – the pitfalls of global gene drives for environmental risk assessment in the European Union. *BioRisk*, vol. 15 (May), pp. 1–29.
- Dolezel, Marion, and others (2017). Are limits of concern a useful concept to improve the environmental risk assessment of GM plants? *Environmental Sciences Europe*, vol. 29, No. 7 (February).
- _____ (2018). Limits of concern: suggestions for the operationalisation of a concept to determine the relevance of adverse effects in the ERA of GMOs. *Environmental Sciences Europe*, vol. 30, No. 39 (October).
- Duffy, Mark R., and others (2009). Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*, vol. 360 (June), pp. 2535–2543.
- Dufourd, Claire and Yves Dumont (2013). Impact of environmental factors on mosquito dispersal in the prospect of sterile insect technique control. *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 66, No. 9 (November), pp. 1695–1715.
- Eckhoff, Philip A., and others (2017). Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, No. 2.
- Edgington, Matthew P., and Luke S. Alphey (2017). Conditions for success of engineered underdominance gene drive systems. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 430 (October), pp. 128–140.
- _____ (2018). Population dynamics of engineered underdominance and killer-rescue gene drives in the control of disease vectors. *PLOS Computational Biology*, vol. 14, No. 6 (March).
- Eldridge, Bruce F., and others (2004). Arbovirus diseases. In *Medical Entomology*, B.F. Eldridge and J.D. Edman, eds. Dordrecht: Springer.
- Ellis, David A., and others (2022). Testing non-autonomous antimalarial gene drive effectors using self-eliminating drivers in the African mosquito vector *Anopheles gambiae*. *PLOS Genetics*, vol. 18, No. 6 (June).
- Epelboin, Yanouk, and others (2017). Zika virus: an updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, No. 1371 (November).
- Eritja, Roger, and others (2017). Direct evidence of adult *Aedes albopictus* dispersal by car. *Scientific Reports*, vol. 7, No. 14399 (October).
- Esvelt, Kevin, M., and others (2014). Emerging technology: concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife*, vol. 3, No. 03401 (July).
- European Centre for Disease Prevention and Control (2023a). *Aedes aegypti*: factsheet for experts, 2 January.
- _____ (2023b). Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species, 22 June.

-
- _____ (2024). Dengue worldwide overview. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>. Accessed on 17 February 2024.
- European Food Safety Authority (2014). Guidance on expert knowledge elicitation in food and feed safety risk assessment, *EFSA Journal*, vol. 12, No. 6 (June).
- _____ (2016). Hazard vs. risk, 14 November.
- _____ (2024). Glossary. Available at www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms.
- European Food Safety Authority Panel on Genetically Modified Organisms (2010). Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, vol. 8, No. 11 (November).
- _____ (2013). Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal*, vol. 11, No. 5 (May).
- _____ (2020). Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterisation, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. *EFSA Journal*, vol. 18, No. 11 (November).
- European Food Safety Authority Panel on Genetically Modified Organisms, and others (2022). Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the food and feed risk assessment of genetically modified plants obtained through synthetic biology. *EFSA Journal*, vol. 20, No. 7 (July).
- European Food Safety Authority Scientific Committee, and others (2017). Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol. 15, No. 8 (August).
- _____ (2018). Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol. 16, no. 1 (January).
- European Union (2018). Commission Directive (EU) 2018/350 of 8 March 2018 amending directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the council as regards the environmental risk assessment of genetically modified organisms. *Official Journal of the European Union*, L 67, 9 March, pp. 30-45.
- Facchinelli, Luca, and others (2019). Large-cage assessment of a transgenic sex-ratio distortion strain on populations of an African malaria vector. *Parasites & Vectors*, vol. 12, No. 70 (February).
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (2024). Integrated pest management.
- Foster, Woodbridge A., and Edward D. Walker (2019). Mosquitoes (Culicidae). In *Medical and Veterinary Entomology*, third edition. Gary R. Mullen and Lance A. Durden, eds. Academic Press.
- Fouet, Caroline, and others (2024). Clothianidin-resistant *Anopheles gambiae* adult mosquitoes from Yaoundé, Cameroon, display reduced susceptibility to SumiShield® 50WG, a neonicotinoid formulation for indoor residual spraying. *BMC Infectious Diseases*, vol. 24, No. 133 (January).
- Franz, Alexander W. E., and others (2006). Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, No. 11 (March), pp. 4198–4203.
- Friedman, Robert, M., John M. Marshall, and Omar S. Akbari (2020). Gene drives: new and improved. *Issues in Science and Technology*, vol. 36, No. 2, pp. 72–78.
- Frieß, Johannes L, Arnim von Gleich, and Bernd Giese (2019). Gene drives as a new quality in GMO releases:— a comparative technology characterization. *PeerJ*, vol. 7, (May 2019).
- Frieß, Johannes L., and others (2023). Review of gene drive modelling and implications for risk assessment of gene drive organisms. *Ecological Modelling*, vol. 478, No. 110285 (April).
- Fulton, Elizabeth A. (2010). Approaches to end-to-end ecosystem models. *Journal of Marine Systems*, vol. 81, No. 1–2 (April), pp. 171–183.

- Galizi, Roberto, and others (2014). A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature*, vol. 5, No. 3977 (June).
- Galizi, Roberto, and others (2016). A CRISPR-Cas9 sex-ratio distortion system for genetic control. *Nature*, vol. 6, No. 31139 (August).
- Gantz, Valentino M., and others (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, No. 49 (November).
- Garcia-Alonso, Monica, and Alan Raybould (2014). Protection goals in environmental risk assessment: a practical approach. *Transgenic Research*. Vol. 23 (December), pp. 945–956.
- Geci, René, Katie Willis, and Austin Burt (2022). Gene drive designs for efficient and localisable population suppression using Y-linked editors. *PLOS Genetics*, vol. 18, No. 12 (December).
- Giese, Bernd, and others (2019). Gene drives: dynamics and regulatory matters – a report from the workshop “evaluation of spatial and temporal control of gene drives,” April 4–5, 2019, Vienna. *BioEssays*, vol. 41, No. 11 (October).
- Girardin, Léo, Vincent Calvez, and Florence Débarre (2019). Catch me if you can: a spatial model for a brake-driven gene drive reversal. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81 (October), pp. 5054–5088.
- Giunti, Giulia, and others (2023). What do we know about the invasive mosquitoes *Aedes atropalpus* and *Aedes triseriatus*? *Current Tropical Medicine Reports*, vol. 10 (February), pp. 41–46.
- Golnar, Andrew, J., and others (2021). Embracing dynamic models for gene drive management. *Trends in Biotechnology*, vol. 39, No. 3 (March), pp. 211–214.
- Gould, Fred, and others (2008). A killer–rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 275, No. 1653 (December).
- Gregor, K.M., and others (2021). Rift Valley fever virus detection in susceptible hosts with special emphasis in insects. *Scientific Reports*, vol. 11, No. 9822 (May).
- Guichard, Annabel, and others (2019). Efficient allelic-drive in *Drosophila*. *Nature Communications*, vol. 10, No. 1640 (April).
- Guo, Ya, and others (2022). Aphid viruses: a brief view of a long history. *Frontiers in Insect Science*, vol. 2 (February).
- Haddow, A. J., and others (1964). Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus (Theobald)* taken in and above a Uganda forest. *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 31, No. 1, pp. 57–69.
- Hamel, Rodolphe, and others (2023). Identification of the Tembusu virus in mosquitoes in Northern Thailand. *Viruses*, vol. 16, No. 7 (June).
- Hammond, Andrew, and others (2016). A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, vol. 34 (January), pp. 78–83.
- Hammond, Andrew, and others (2021). Gene-drive suppression of mosquito populations in large cages as a bridge between lab and field. *Nature Communications*, vol. 12, No. 4589 (July).
- Harbach, Ralph E., and Richard C Wilkerson (2023). The insupportable validity of mosquito subspecies (Diptera: Culicidae) and their exclusion from culicid classification. *Zootaxa*, vol. 5303, No. 1 (June).
- Hartley, Sarah, and others (2023). Engagement on risk assessment for gene drive mosquitoes by EFSA and target malaria. *Environmental Science and Policy*, vol. 142 (April), pp. 183–193.
- Harvey-Samuel, Tim, and others (2023). CRISPR-based gene drives generate super-mendelian inheritance in the disease vector *Culex quinquefasciatus*. *Nature Communications*, vol. 14, No. 7561 (November).

- Hay, Bruce A., Georg Oberhofer, and Ming Guo (2021). Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive. *Annual Review of Entomology*, vol. 66, pp. 407–434.
- Hayes, Keith, H. M. Regan, and M. A. Burgman (2007). Introduction to the concepts and methods of uncertainty analysis. In *Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms, Volume 3. Methodologies for Transgenic Fish*, Anne R. Kapuscinski and others, eds. CAB International.
- Hayes, Keith R., and others (2014). Meeting the challenge of quantitative risk assessment for genetic control techniques: a framework and some methods applied to the common carp (*Cyprinus carpio*) in Australia. *Biological Invasions*, vol. 16, pp. 1273–1288.
- _____ (2018a). Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5 (January), pp. S139–S158.
- _____ (2018b). Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: controlled field release for sterile male construct. Risk assessment final report. Hobart: CSIRO. 2 May.
- Hegde, Shivanand, and Grant L. Hughes (2017). Population modification of *Anopheles* mosquitoes for malaria control: pathways to implementation. *Pathogens and Global Health*, vol. 111, No. 8.
- Hilborn, Ray, and Marc Mangel (1997). *The Ecological Detective: Confronting Models with Data (MPB-28)*. Princeton University Press.
- Hoch, A. L., and others (1981). An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 30, No. 3 (May), pp. 689–698.
- Hoermann, Astrid, and others (2021). Converting endogenous genes of the malaria mosquito into simple non-autonomous gene drives for population replacement. *eLife*, vol. 10, No. 58791 (April).
- _____ (2022). Gene drive mosquitoes can aid malaria elimination by retarding Plasmodium sporogonic development. *Science Advances*, vol. 8, No. 38 (September).
- Holman, Luke (2019). Evolutionary simulations of Z-linked suppression gene drives. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 286, No. 1912 (October).
- Holt, Robert D., and Michael B. Bonsall (2017). Apparent Competition. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 48, No. 1146 (November), pp. 447–471.
- Hosack, Geoffrey R., Adrien Ickowicz, and Keith R. Hayes (2021). Quantifying the risk of vector-borne disease transmission attributable to genetically modified vectors. *Royal Society Open Science*, vol. 8, No. 3 (March).
- Hosack, Goeffrey R., and others (2023). Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: paternal male bias construct. Report No. EP2022-4945. Hobart: CSIRO.
- Houck, M. A., and others (1991). Possible horizontal transfer of *Drosophila* genes by the mite *Proctolaelaps regalis*. *Science*, 253, 1125–1128.
- Huestis, Diana L., and others (2019). Windborne long-distance migration of malaria mosquitoes in the Sahel. *Nature*, vol. 574 (October), pp. 404–408.
- Hume, C.C., Emily J. Lyons, and Karen P. Day (2003). Human migration, mosquitoes and the evolution of *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No. 3 (March), pp. 144–149.
- Ickowicz, Adrien, and others (2021). Predicting the spread and persistence of genetically modified dominant sterile male mosquitoes. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 480 (September).
- Institute of Medicine (2013). *Environmental Decisions in the Face of Uncertainty*. The National Academies Press, Washington DC.

- Institute for Health Metrics and Evaluation (2024). Global Health Data Exchange. Available at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
- International Union for Conservation of Nature (2024). Global Invasive Species Database. Available at www.iucngisd.org/gisd/100_worst.php.
- International Organization for Standardization (2019). ISO 14971:2019, *Medical devices – Application of risk management to medical devices*.
- James, Stephanie L., and others (2018). Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in Sub-Saharan Africa: recommendations of a scientific working group. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 98, No. 6 (June), Supplement, pp. 1-49.
- James, Stephanie L., and others (2020). Toward the definition of efficacy and safety criteria for advancing gene drive-modified mosquitoes to field testing. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 20, No. 4 (April).
- Jeyaprakasam, Nantha Kumar, and others (2022). Blood meal analysis of *Anopheles* vectors of simian malaria based on laboratory and field studies. *Scientific Reports*, vol. 12, No. 354 (January).
- Jupatanakul, Natapong, and others (2017). Engineered *Aedes aegypti* JAK/STAT pathway-mediated immunity to dengue virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (January).
- Kandul, Nikolay P., and others (2021). A confinable home-and-rescue gene drive for population modification. *eLife*, vol. 10 (March).
- Kauffman, Elizabeth B., and Laura D. Kramer (2017). Zika virus mosquito vectors: competence, biology, and vector control. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 216, No. 1093 (December), pp. S976–S990.
- Keiper, Felicity, and Ana Atanassova (2020). Regulation of synthetic biology: developments under the convention on biological diversity and its protocols. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (April).
- Kelsey, Adam, and others (2020). Global governing bodies: a pathway for gene drive governance for vector mosquito control. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 103, No. 3 (September), pp. 976–985.
- Kim, Jaehee, and others (2023). Incorporating ecology into gene drive modelling. *Ecology Letters*, vol. 26, No. 1 (September), pp. S62–S80.
- Kokotovich, Adam E., and others (2022). Stakeholder engagement to inform the risk assessment and governance of gene drive technology to manage spotted-wing drosophila. *Journal of Environmental Management*, vol. 307 (April).
- Kormos, Ana, and others (2023). Conceptual risk assessment of mosquito population modification gene-drive systems to control malaria transmission: preliminary hazards list workshops. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11 (October).
- Kuzma, Jennifer (2019). Procedurally robust risk assessment framework for novel genetically engineered organisms and gene drives. *Regulation & Governance*, vol. 15, No. 4 (March).
- Kyrou, Kryos, and others (2018). A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, vol. 36, No. 4245 (September), pp. 1062–1066.
- Leftwich, Philip T., and others (2018). Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochemical Society Transactions*, vol. 46, No. 5, pp. 1203–1212.
- Legros, Mathieu, and others (2013). Modeling the dynamics of a non-limited and a self-limited gene drive system in structured *Aedes aegypti* populations. *PLOS ONE*, vol. 8, No. 12 (December).

- _____ (2021). Gene drive strategies of pest control in agricultural systems: challenges and opportunities. *Evolutionary Applications*, vol. 14, No. 9 (July), pp. 2162–2178.
- Leitschuh, Caroline M., and others (2018). Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. Suppl. 1, pp. S121–S138.
- Lessard, Bryan D., and others (2021). Detection of the Japanese encephalitis vector mosquito *Culex tritaeniorhynchus* in Australia using molecular diagnostics and morphology. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 411 (August).
- Levins, Richard, and others (1998). Qualitative mathematics for understanding, prediction, and intervention in complex ecosystems. In *Ecosystem Health*, D. J. Rapport and others, eds. Blackwell Science.
- Li, Ming, Omar S. Akbari, and Bradley J. White (2018). Highly efficient site-specific mutagenesis in malaria mosquitoes using CRISPR. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, vol. 8, No. 2 (February).
- Li, Ming, and others (2020). Development of a confinable gene drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*. *eLife*, vol. 9, No. e51701 (January), pp. 1–22.
- Little, Eliza A. H., and others (2021). Host interactions of *Aedes albopictus*, an invasive vector of arboviruses. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 15, No. 2 (February).
- López Del Amo, Víctor, and others (2020). A transcomplementing gene drive provides a flexible platform for laboratory investigation and potential field deployment. *Nature Communications*, vol. 11, No. 352 (January).
- MacFarlane, Gus R., Simon Lillico, and Bruce Whitelaw (2023). Gene drive: past, present and future roads to vertebrate biocontrol. *Applied Biosciences*, vol. 2 (February), pp. 52–70.
- MacIntyre, Caitlin, and others (2023). Survey of West Nile and Banzai viruses in mosquitoes, South Africa, 2011–2018. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 29, No. 1 (January), pp. 164–169.
- Maquart, Pierre-Olivier, Leakena Chann, and Sebastien Boyer (2022). *Culex vishnui* (Diptera: Culicidae): an overlooked vector of arboviruses in South-East Asia. *Journal of Medical Entomology*, vol. 59, No. 4 (July), pp. 1144–1153.
- Marinho, Rafael A., and others (2016). Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in three cities in Paraíba, Brazil. *Journal of Vector Ecology*, vol. 41, No. 1 (June), pp. 1–10.
- Marshall, John M., and Bruce A. Hay (2012). Confinement of gene drive systems to local populations: a comparative analysis. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 294 (February), pp. 153–171.
- Maselko, Maciej and others (2020) Engineering multiple species-like genetic incompatibilities in insects. *Nature Communications*, vol. 11, No. 4468 (September), vol. 11, pp. 1–7
- Massey, N. Claire, and others (2016). A global bionomic database for the dominant vectors of human malaria. *Scientific Data*, vol. 3, No. 160014 (March).
- Mastrandrea, Michael D., and others (2011). The IPCC AR5 guidance note on consistent treatment of uncertainties: a common approach across the working groups. *Climatic Change*, vol. 108, No. 675 (August).
- Mathur, G., and others (2010). Transgene-mediated suppression of dengue viruses in the salivary glands of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Molecular Biology*, vol. 19, No. 6 (December), pp. 753–763.
- Messina, J.P., and others (2019). The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, vol. 4, No. 9 (September), pp. 1508–1515.

- Metchanun, Nawaphan, and others (2022). Modeling impact and cost-effectiveness of driving-Y gene drives for malaria elimination in the Democratic Republic of the Congo. *Evolutionary Applications*, vol. 15, No. 1 (January), pp. 132–148.
- Morchon, Rodrigo, and others (2012). Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe—new distribution trends. *Frontiers in Physiology*, vol. 3, No. 196 (June).
- Morgan, M. Granger (2014). Use (and abuse) of expert elicitation in support of decision making for public policy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, No. 20 (May), pp. 7176–7184.
- Morgan, Millet Granger, and Max Henrion (1992). *Uncertainty: A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis*. Cambridge University Press.
- Morozov, Andrew (2013). Modelling biological evolution: recent progress, current challenges and future direction. *Interface Focus*, vol. 3, No. 6 (December).
- Mravcova, Kristina, and others (2023). Ťahyňa virus: a widespread, but neglected mosquito-borne virus in Europe. *Zoonoses and Public Health*, vol. 70, No. 5 (May), pp. 371–382.
- Nash, Alexander, and others (2019). Integral gene drives for population replacement. *Biology Open*, vol. 8, No. 1 (January).
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Neve, Paul (2018). Gene drive systems: do they have a place in agricultural weed management? *Pest Management Science*, vol. 74, No. 12 (December), pp. 2671–2679.
- Nienstedt, Karin M., and others (2012). Development of a framework based on an ecosystem services approach for deriving specific protection goals for environmental risk assessment of pesticides. *Science of the Total Environment*, vol. 415 (January), pp. 31–38.
- Noble, Charleston, and others (2018). Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *eLife*, vol. 7 (June).
- _____ (2019). Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, No. 17 (April), pp. 8275–8282.
- North, Ace R., Austin Burt, and H. Charles J. Godfray (2019). Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at national scale. *BMC Biology*, vol. 17, No. 26 (March).
- _____ (2020). Modelling the suppression of a malaria vector using a CRISPR-Cas9 gene drive to reduce female fertility. *BMC Biology*, vol. 18, No. 98 (August).
- Oberhofer, Georg, Tobin Ivy, and Bruce A. Hay (2019). *Cleave and Rescue*, a novel selfish genetic element and general strategy for gene drive. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, No. 13 (February), pp. 6250–6259.
- _____ (2020a). 2-locus *Cleave and Rescue* selfish elements harness a recombination rate-dependent generational clock for self-limiting gene drive. bioRxiv preprint.
- _____ (2020b). Gene drive and resilience through renewal with next generation *Cleave and Rescue* selfish genetic elements. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, No. 16 (April), pp. 9013–9021.
- _____ (2021). Split versions of *Cleave and Rescue* selfish genetic elements for measured self-limiting gene drive. *PLOS Genetics*, vol. 17, No. 2 (February).
- Oerke, E. C., and others (1994). *Crop Production and Crop Protection: Estimated Losses in Major Food and Cash Crops*. Amsterdam: Cambridge University Press.
- Office of the Gene Technology Regulator (2005). *Risk Analysis Framework*.

- O'Hagan, Anthony, and others (2006). *Uncertain Judgements: Eliciting Experts' Probabilities*. John Wiley & Sons, Ltd (TJ International, Padstow, Cornwall).
- Olejarz, Jason W., and Martin A. Nowak (2024). Gene drives for the extinction of wild metapopulations. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 577 (January).
- Organisation for Economic Co-operation and Development (1993). *Safety Considerations for Biotechnology: Scale-up of Crop Plants*. Paris: OECD.
- _____ (2015). *Frascati Manual 2015: Guidelines for Collecting and Reporting Data on Research and Experimental Development*. Paris: OECD Publishing.
- _____ (2023). *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment, Volume 10: OECD Consensus Document on Environmental Considerations for the Release of Transgenic Plants, Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology*. Paris: OECD Publishing.
- Otto, Sarah P., and Troy Day (2007). *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Paupy, C., and others (2009). *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes and Infection*, vol. 11, No. 14–15 (December), pp. 1177–1185.
- Pereira, Thiago Nunes, and others (2021). Emergent arboviruses: a review about *Mayaro virus* and *Oropouche orthobunyavirus*. *Frontiers in Tropical Diseases*, vol. 2, No. 737436 (November).
- Perry, Joe N., and others (2009). Commentary: statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms. *Environmental Biosafety Research*, vol. 8, No. 2 (April–June), pp. 65–78.
- Peterson, Jeannine, Paul S. Mead, and Martin E. Schrieffer (2009). *Francisella tularensis*: an arthropod-borne pathogen. *Veterinary Research*, vol. 40, No. 2 (March–April).
- Pham, Thai Binh, and others (2019). Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. *PLOS Genetics*, vol. 15, No. 12 (December).
- Piedrahita, Stefani, and others (2022). *Anopheles* blood meal sources and entomological indicators related to plasmodium transmission in malaria endemic areas of Colombia. *Acta Tropica*, vol. 233 (September).
- Pimentel, David (1997). *Techniques for Reducing Pesticide Use: Economic and Environmental Benefits*. Wiley.
- Preston, G. R., and others (2019). South Africa works towards eradicating introduced house mice from sub-Antarctic Marion Island: the largest island yet attempted for mice. In *Island Invasives: Scaling Up to Meet the Challenge*. Occasional Paper SSC No. 62, C.R. Veitch and others, eds. Gland, Switzerland: IUCN.
- Puccia, Charles J., and Richard Levins (1986). *Qualitative Modeling of Complex Systems: An Introduction to Loop Analysis and Time Averaging*. Boston, Massachusetts: Harvard University Press.
- Quinn, Charlotte, and others (2021). CRISPR-mediated knock-in of transgenes into the malaria vector *Anopheles funestus*. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, vol. 11, No. 8 (August).
- Qureshi, Alima, and John B. Connolly (2021). A systematic review assessing the potential for release of vector species from competition following insecticide-based population suppression of *Anopheles* species in Africa. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 1 (September).
- Raban, Robyn, John M. Marshall, Bruce A. Hay, and Omar S. Akbari (2023). Manipulating the destiny of wild populations using CRISPR. *Annual Review of Genetics*, vol. 57 (November), pp. 361–390.
- Raban, Robyn R., John M. Marshall, and Omar S. Akbari (2020). Progress towards engineering gene drives for population control. *Journal of Experimental Biology*, vol. 223, No. Supplement 1 (February).

- Rabitz, Florian (2019). Gene drives and the international biodiversity regime. *Review of European, Comparative & International Environmental Law*, vol. 28, No. 3 (November), pp. 339–348.
- _____ (2022). The international governance of gene drive organisms. *Environmental Politics*, vol. 31, No. 6, pp. 949–968.
- Ramírez-Fráncel, Leidy Azucena, and others (2022). Bats and their vital ecosystem services: a global review. *Integrative Zoology*, vol. 17, No. 1, pp.2–23 (January).
- Rašić, Gordana, and others (2022). Monitoring needs for gene drive mosquito projects: lessons from vector control field trials and invasive species. *Frontiers in Genetics*, vol. 12 (January).
- Raybould, Alan (2006). Problem formulation and hypothesis testing for environmental risk assessments of genetically modified crops. *Environmental Biosafety Research*, vol. 5, pp. 119–125.
- Raybould, Alan (2010). The bucket and the searchlight: formulating and testing risk hypotheses about the weediness and invasiveness potential of transgenic crops. *Environmental Biosafety Research*, vol. 9, No. 3 (July–September), pp. 123–133.
- Raybould, Alan (2020). Hypothesis-led ecological risk assessment of GM crops to support decision-making about product use. In *GMOs: Implications for Biodiversity and Ecological Processes*, A. Chaurasia, D. L. Hawksworth, and M. Pessoa de Miranda, eds. Springer.
- Raybould, Alan, and Phil Macdonald (2018). Policy-led comparative environmental risk assessment of genetically modified crops: testing for increased risk rather than profiling phenotypes leads to predictable and transparent decision-making. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 10 (April).
- Reeves, R. Guy, and others (2014). First steps towards underdominant genetic transformation of insect populations. *PLOS ONE*, vol. 9, No. 5 (May).
- Regan, Helen M., Mark Colyvan, and Mark A. Burgman (2002). A taxonomy and treatment of uncertainty for ecology and conservation biology. *Ecological Applications*, vol. 12, No. 2 (April).
- Reid, Walter V. (2005). *Millennium Ecosystem Assessment Ecosystems and Human Well-being: Synthesis*. Washington, DC: Island Press.
- Reinhold, Joanna M., Claudio R. Lazzari, and Chloe Lahondere (2018). Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: a review. *Insects*, vol. 9, No. 4 (November).
- Restif, Olivier, and others (2012). Model-guided fieldwork: practical guidelines for multidisciplinary research on wildlife ecological and epidemiological dynamics. *Ecology Letters*, vol. 15, No. 10 (October), pp. 1083–1094.
- Richard, Vaea, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau (2016). Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* populations from French Polynesia for chikungunya virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10, No. 5 (May).
- Roberts, Andrew, and others (2017). Perspective piece: results from the workshop “problem formulation for the use of gene drive in mosquitoes”. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 96, No. 3 (March), pp. 530–533.
- Rode, Nicolas O., Virginie Courtier-Orgogozo, and Florence Debarre (2020). Can a population targeted by a CRISPR-based homing gene drive be rescued? *G3 Genes|Genomes|Genetics*, vol. 10, No. 9 (September), pp. 3403–3415.
- Rode, Nicolas O., and others (2019). Population management using gene drive: molecular design, models of spread dynamics and assessment of ecological risks. *Conservation Genetics*, vol. 20 (April), pp. 671–690.
- Romeis, Jorg, and others (2008). Assessment of risk of insect-resistant transgenic crops to nontarget arthropods. *Nature Biotechnology*, vol. 26, No. 2 (February), pp. 203–208.

- Romeis, Jorg, and others (2020). The value of existing regulatory frameworks for the environmental risk assessment of agricultural pest control using gene drives. *Environmental Science and Policy*, vol. 108 (June), pp. 19–36.
- Ruscoe, Wendy A., and others (2021). Conservation agriculture practices have changed habitat use by rodent pests: implications for management of feral house mice. *Journal of Pest Science*, vol. 95, No. 1 (April), pp. 493–503.
- Ruscoe, Wendy A., and others (2023). Effects of harvesting and stubble management on abundance of pest rodents (*Mus musculus*) in a conservation agriculture system. *Pest Management Science*, vol. 79, No. 12 (December), pp. 4757–64.
- Sánchez Castellanos, H.M., and others (2020a). MGDrive: a modular simulation framework for the spread of gene drives through spatially explicit mosquito populations. *Methods in Ecology and Evolution*, vol. 11, No. 2 (February), pp. 193–345.
- _____ (2020b). Modeling confinement and reversibility of threshold-dependent gene drive systems in spatially-explicit *Aedes aegypti* populations, *BMC Biology*, vol. 18, No. 50 (May).
- Sanvido, O., and others (2012). Evaluating environmental risks of genetically modified crops: ecological harm criteria for regulatory decision-making. *Environmental Science and Policy*, vol. 15 (January), pp. 82–91.
- Sanz Juste, Sara, and others (2023). Next-generation CRISPR gene-drive systems using Cas12a nuclease. *Nature Communications*, vol. 14, No. 6388 (October).
- Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2020). Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment. 15 April. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5.
- Shinde, Divya P., and others (2022). Yellow fever: roles of animal models and arthropod vector studies in understanding epidemic emergence. *Microorganisms*, vol. 10, No. 8, 1578 (August).
- Silva da Silva, Fábio, and others (2020). Mitochondrial genome sequencing and phylogeny of *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, *Haemagogus spegazzinii*, and *Haemagogus tropicalis* (Diptera: Culicidae). *Scientific Reports*, vol. 10, No. 16948 (October).
- Simon, Samson, Matthias Otto, and Magaret Engelhard (2018). Synthetic gene drive: between continuity and novelty. *EMBO Reports*, vol. 19, No. 5 (May).
- Simoni, Alekos, and others (2020). A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, vol. 38 (May), pp. 1054–1060.
- Smets, G., and P. Rüdelsheim (2020). Study on risk assessment application of annex I of decision CP 9/13 to living modified organisms containing engineered gene drives, February 2020. Study annexed to CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4.
- Spiegelhalter, David J., and Hauke Riesch (2011). Don't know, can't know: embracing deeper uncertainties when analysing risks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 369, No. 1956 (December).
- Sudeep, A. B., and P. Shil (2017). *Aedes vittatus* (Bigot) mosquito: an emerging threat to public health, *Journal of Vector Borne Diseases*, vol. 54, No. 4 (October–December), pp. 295–300.
- Sudweeks, Jaye, and others (2019). Locally fixed alleles: a method to localize gene drive to island populations. *Scientific Reports*, vol. 9, No. 15821 (November).
- Suter, Glen W., II. (2006). *Ecological Risk Assessment*, second edition. CRC Press.
- Swan, Tom, and others (2022). A literature review of dispersal pathways of *Aedes albopictus* across different spatial scales: implications for vector surveillance. *Parasites & Vectors*, vol. 15, No. 303 (August).

- Takken Willem, and Niels O. Verhulst (2013). Host preferences of blood-feeding mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, vol. 58 (January), pp. 433–453.
- Talapko, Jasminka, and others (2019). Malaria: the past and the present. *Microorganisms*, vol. 7, No. 179 (June).
- Tantely, Luciano M., Sebastien Boyer, and Dider Fontenille (2015). A review of mosquitoes associated with rift valley fever virus in Madagascar. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 92, No. 4 (April), pp. 722–729.
- Teem, John L., and others (2019). Problem formulation for gene drive mosquitoes designed to reduce malaria transmission in Africa: results from four regional consultations 2016–2018. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 347 (October).
- Terradas, Gerard, and others (2021). Inherently confinable split-drive systems in *Drosophila*. *Nature Communications*, vol. 12, No. 1480 (March).
- _____ (2023). Genetic conversion of a split-drive into a full-drive element. *Nature Communications*, vol. 14, No. 191 (January).
- Then, Christoph (2020). Limits of knowledge and tipping points in the risk assessment of gene drive organisms. In *Gene Drives at Tipping Points*, A. von Gleich and W. Schröder, eds. Cham: Springer.
- Then, Christoph, Katharina Kawall, and Nina Valenzuela (2020). Spatiotemporal controllability and environmental risk assessment of genetically engineered gene drive organisms from the perspective of European union genetically modified organism regulation. *Integrated Environmental Assessment and Management*, vol. 16, No. 5 (September), pp. 555–568.
- Tofelde, Stefanie, and others (2021). Times associated with source-to-sink propagation of environmental signals during landscape transience. *Frontiers in Earth Science*, vol. 9 (April).
- Torres, Rolando, and others (2017). Enzootic mosquito vector species at equine encephalitis transmission foci in the República de Panamá. *PLOS ONE*, vol. 12, No. 9 (September).
- Tuladhar, Rubina, and others (2019). CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications*, vol. 10, No. 4056 (September).
- Turelli, Michael, and Nicolas H. Barton (2017). Deploying dengue-suppressing *Wolbachia*: robust models predict slow but effective spatial spread in *Aedes aegypti*. *Theoretical Population Biology*, vol. 115 (June), pp. 45–60.
- United States Environmental Protection Agency (1998). *Guidelines for Ecological Risk* (April).
- Valderrama, J. Andrés, and others (2019). A bacterial gene-drive system efficiently edits and inactivates a high copy number antibiotic resistance locus. *Nature Communications*, vol. 10, No. 5726 (December).
- Verkuijl, Sebald A. N., and others (2022). A CRISPR endonuclease gene drive reveals distinct mechanisms of inheritance bias. *Nature Communications*, vol. 13, No. 7145 (November).
- Verma, Prateek, and others (2023). The effect of mating complexity on gene drive dynamics. *American Naturalist*, vol. 201, No. 1 (January).
- Waddell, Lisa, and others (2019). Cache Valley virus: a scoping review of the global evidence. *Zoonoses and Public Health*, vol. 66, No. 7 (November), pp. 739–758.
- Wang, Guan-Hong, and others (2022). Symbionts and gene drive: two strategies to combat vector-borne disease. *Trends in Genetics*, vol. 38, No. 7 (July).
- Warmbrod, K. L., and others (2020). *Gene Drives: Pursuing Opportunities, Minimizing Risk*. Baltimore: John Hopkins Center for Health Security.

- Webster, Sophia H., Michael R. Vella, and Maxwell J. Scott (2020). Development and testing of a novel killer–rescue self-limiting gene drive system in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 287, No. 1925 (April).
- Wellington, W. G. (1974). Changes in mosquito flight associated with natural changes in polarized light. *Canadian Entomologist*, vol. 106, No. 9, pp. 941-948.
- Wells, Mark, and Ricarda A. Steinbrecher (2023a). Current and proposed insect targets for gene drive development: a horizon scanning survey. *EcoNexus* (October).
- _____ (2023b). Gene drive development: current and proposed non-insect targets, including vertebrates, snails, fungi and plants: a horizon scanning survey. *EcoNexus* (November).
- Wilkman, Lukas, and others (2023). Mosquito-borne viruses causing human disease in Fennoscandia: past, current, and future perspectives. *Frontiers in Medicine*, vol. 10 (March).
- Willis, Katie, and Austin Burt (2021). Double drives and private alleles for localised population genetic control. *PLOS Genetics*, vol. 17, No. 3 (March).
- Wolt, Jeffrey D., and others (2010). Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research*, vol. 19, No. 3, pp. 425-436.
- World Health Organization (2001). Integrated risk assessment. Report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety.
- _____ (2014). *Guidance Framework for Testing of Genetically Modified Mosquitoes*. Geneva.
- _____ (2019). WHO scales up response to worldwide surge in dengue, 14 November.
- _____ (2020). Vector-borne diseases, 2 March.
- _____ (2021). *Guidance Framework for Testing Genetically Modified Mosquitoes*, second edition. Geneva.
- _____ (2022a). Chikungunya, 8 December.
- _____ (2022b). Zika virus. 8 December.
- _____ (2023a). Dengue and severe dengue, 17 March.
- _____ (2023b). Lymphatic filariasis, 1 June.
- _____ (2023c). *World Malaria Report 2023*. Geneva.
- _____ (2023d). Yellow fever. 31 May.
- World Health Organization Regional Office for South-East Asia (2022). Report on insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* (*Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. vittatus*) in WHO South-East Asia Region countries.
- Xu, Chonggang, and others (2010). Understanding uncertainties in model-based predictions of *Aedes aegypti* population dynamics. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 4, No. 9 (September).
- Xu, Xiang-Ru Shannon, and others (2020). Active genetic neutralizing elements for halting or deleting gene drives. *Molecular Cell*, vol. 80, No. 2 (October), pp. 246–262.
- Yaro, Alpha Seydou, and others (2022). Diversity, composition, altitude, and seasonality of high-altitude windborne migrating mosquitoes in the Sahel: implications for disease transmission. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 2 (October).
- Zapletal, Josef, and others (2020). Making gene drives biodegradable. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 376, No. 1818 (December).