完善安全管理, 促进基因编辑作物的科技与产业发展

王慧媛[1], 刘晓[1], 薛淮[2], 赵剑峰[2], 熊燕[1,*]

[1]中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海200031
[2]中国科学院学部工作局, 北京100190

摘要: 以CRISPR为代表的基因编辑技术已在作物遗传改良、分子育种等领域表现出巨大的潜力。同时, 其脱靶效应、操作过程中的安全问题以及可能产生的健康和环境影响也备受关注。本文重点梳理了关于基因编辑作物潜在安全风险的讨论, 介绍了世界主要国家在基因编辑作物管理方面的态度和模式, 结合我国农业转基因生物的现行管理法规和科技界在基因编辑作物管理方面的讨论, 初步提出有关我国基因编辑作物的监管建议。

关键词: 基因编辑作物; CRISPR; 安全管理; 监管政策

自2013年首次报道CRISPR/Cas9系统在哺乳动物基因编辑中的应用以来, 以CRISPR为代表的基因编辑技术受到高度关注。利用基因编辑技术可以快速实现农作物优良性状的选择, 缩短育种进程, 提高农作物产量和品质, 使农作物“按需定制”成为可能。随着基因编辑作物的快速发展和商业化开发, 其潜在的安全风险也引发广泛讨论。基因编辑技术本身的脱靶效应、操作过程中外源基因的引入, 以及产品可能对环境和健康造成的影响是讨论的重点。与此同时, 不同国家(地区)监管机构对基因编辑作物的态度和管理政策也各不相同。

本文简要概括了基因编辑作物的研发进展, 总结了在基因编辑作物潜在安全风险和管理政策方面的讨论和争议, 并为我国基因编辑作物的管理提供一些思路和建议。

1 基因编辑作物的研发进展

CRISPR/Cas9等基因编辑技术的应用, 极大地提高了对作物进行遗传操作的能力。利用新型基因编辑工具能实现精准敲除和插入, 或通过靶向基因的激活或抑制, 快速高效地筛选和培育具有目标性状的作物品种, 推动作物精准改良的发展和应用。目前, 基因编辑技术已成功应用于水稻(*Oryza sativa*)、小麦(*Triticum aestivum*)、玉米(*Zea mays*)、番茄(*Solanum lycopersicum*)、大豆(*Glycine max*)、马铃薯(*Solanum tuberosum*)、高粱(*Sorghum bicolor*)、亚麻荠(*Camelina sativa*)等作物的高抗性、高产量及高品质的新品种选育(Razzaq等2019; Ahmed等2019; El-Mounadi等2020) (表1)。

面对基因编辑作物巨大的发展前景和应用潜力, 越来越多的企业投入到作物新品种的开发, 美国、日本、阿根廷等国已有获批进行田间试验、种植或销售的CRISPR基因编辑作物新品种。例如, 美国Yield10 Bioscience公司开发的高油亚麻荠(Waltz 2018), 日本国家农业和食品研究组织(National Agriculture and Food Research Organization, NARO)开发的高产稻米, 阿根廷农业技术研究所(Institute of Agricultural Technology of Argentina, INTA)开发的不褐变马铃薯等(表2)。

2 对基因编辑作物安全风险的讨论

基因编辑技术应用于作物研发具有高效、精准等优势, 同时, 该技术的潜在风险及相关产品可能对健康和环境产生的影响也受到关注。

2.1 关于脱靶风险

脱靶效应是指在基因编辑过程中, 对非靶标位点进行非特异编辑, 从而导致不可控的基因突变。有专家认为, 脱靶效应带来的未知突变、突变效率的提高、作物自然进化过程的改变, 会带来环境和食品安全风险(Wolt等2016)。也有学者认为, 脱靶情况基本不会阻碍CRISPR技术在基因功能研究和作物育种中的应用; 相反, 与传统诱变技术相比, 基因编辑技术精准靶向目标位点, 在很

收稿 2020-03-17 修定 2020-09-10
资助 国家重点研发计划项目课题(2020YFA0908601)和国家自然科学基金委员会-中国科学院联合项目(XK2019SMA002)。
* 通讯作者(yxiong@sibs.ac.cn)。

表1 基因编辑技术在作物性状改良方面的应用

Table 1 Application of gene editing technology in crop characteristics improvement

目的	作物	改良性状
提高作物生物胁迫抗性	番茄	提高细菌斑点抗性, 提高黄化曲叶病毒抗性, 提高白粉病抗性等
	水稻	提高水稻东格鲁杆状病毒抗性, 稻瘟病和白叶枯病抗性等
	小麦	提高白粉病抗性等
	玉米	提高大麦条纹花叶病毒抗性等
提高作物非生物胁迫抗性	水稻	提高耐盐性、耐旱性、耐寒性以及多重环境胁迫抗性等
	番茄	提高耐旱性、耐寒性等
	大豆	提高耐旱性、耐盐性等
	小麦	提高耐旱性等
	玉米	提高耐旱性等
提高作物产量和营养品质	大豆	延迟开花, 改善油质等
	水稻	促进早期抽穗, 提高粒径、产量, 增强粘性, 提高直链淀粉含量等
	番茄	促进早产, 延长保质期, 增加番茄红素含量, 提高γ-氨基丁酸含量等
	马铃薯	增加支链淀粉含量等
	小麦	开发低筋小麦等
	高粱	提高赖氨酸含量, 提高蛋白质消化率等
	亚麻芥	提高种子油酸含量等

表2 已获批开展田间试验、种植或销售的部分CRISPR基因编辑作物

Table 2 Gene edited crops using CRISPR approved for field trials, planting and marketing

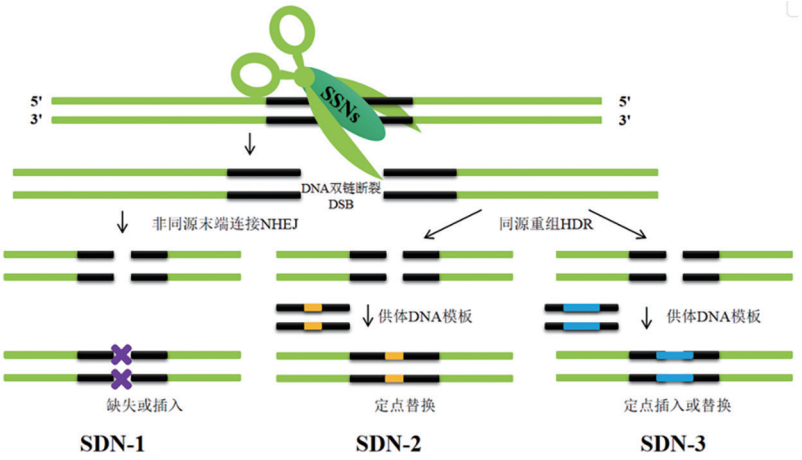
机构/公司	品种/性状	获批时间
阿根廷农业技术研究所	不褐变马铃薯	2020年
澳大利亚Nexgen Plants公司	抗病毒番茄	2019年
杜邦公司	抗叶枯病玉米	2018年
日本国家农业和食品研究组织	高产稻米	2017年
明尼苏达大学/USDA ARS	耐盐大豆	2017年
Yield10 Bioscience公司	高油亚麻荠	2017年
杜邦公司	高淀粉含量玉米	2016年
宾夕法尼亚州立大学	不褐变双孢蘑菇	2016年

大程度上可以减少随机突变所带来的非预期效应, 反而会大大提高技术的安全性(Razzaq等2019)。

2.2 关于外源基因引入的风险

当前常用的CRISPR等基因编辑技术, 主要是通过序列特异性核酸酶(SSNs)特异切割DNA靶位点, 产生DNA双链断裂(double-strand break, DSB), 诱导目标DNA的损伤修复机制, 包括非同源性末端连接机制(non-homologous end joining, NHEJ)和同源定向修复机制(homology-directed repair, HDR), 从而实现对基因的定向编辑。此类技术通常分为三种类型——SDN-1、SDN-2和SDN-3 (图1)。SDN-1是通过NHEJ进行修复, 形成随机插入或缺失的突变体, 该技术无论操作过程还是最终产品均不涉及外源基因; SDN2和SDN3都使用外源DNA作为序列模板, 通过HDR进行模板指导的DSB修复。SDN-2以短链DNA为模板, 可形成一般不超过20个碱基的突变, SDN-3以长链DNA为模板, 可形成长度达上千碱基的序列插入或替换。

目前, 各国监管机构对于SDN-1、SDN-2和SDN-3三类技术是否存在外源基因引入或残留的潜在风险的判断不尽相同(Friedrichs等2019; Sprink等2016; Gatica-Arias等2020)。例如, 美国农业部(United States Department of Agriculture, USDA) 2017年提出的“特定基因工程生物的进口、州际流



美国农业部 APHIS	否	否	-
阿根廷/巴西/智利 MAGYP/CTNBio/SAG	否	否	是
澳大利亚基因技术管理办公室 OGTR	否	是	是
欧洲食品安全局 EFSA	否	否	是
德国联邦消费者保护与食品安全局 BVL	否	否	是
德国联邦自然保护局 BFN	是	是	是

图1 三类基因编辑技术及监管机构的态度

Fig.1 Three types of gene editing technologies and different attitudes of regulators

“是”表示该机构认为此类技术不应视同于转基因技术; “否”表示该机构认为此类技术等同于转基因技术, 应受转基因监管框架的约束; “-”表示未明确说明。APHIS: 美国农业部动植物卫生检验局; MAGYP: 阿根廷农业产业部; CTNBio: 巴西国家生物安全技术委员会; SAG: 智利农畜局林业和农业保护处; OGTR: 澳大利亚基因技术管理办公室; EFSA: 欧洲食品与安全局; BVL: 德国联邦消费者保护和食品安全局; BFN: 德国联邦自然保护局。

动和环境释放”规则指出, 利用不同大小的基因缺失(SDN-1)或基因单碱基对替换(SDN-2)产生的产品与使用化学诱变或辐射诱变开发的产品相同; 澳大利亚基因技术管理办公室(Office of the Gene Technology Regulator, OGTR)认为, SDN-1与自然发生的变异没有什么不同, 不会对环境和人类健康带来风险, 而使用模板或将其他遗传物质引入的SDN-2和SDN-3, 应继续受OGTR的监管(Smrit 2019); 欧洲食品与安全局(European Food Safety Authority, EFSA)认为, SDN-1和SDN-2产生的突变与通过自然或诱导产生的突变完全相同, 可认为是突变的一种形式, 不属于转基因; 德国联邦消费者保护和食品安全局(German Federal Agency for Consumer Protection and Food Safety, BVL)赞同EFSA的看法, 并建议根据基因编辑植物的特征来进行评估, 如果确认基因编辑产品中不包含外源DNA时, 就应当将其排除在转基因产品的监管范围之外; 而德国联邦自然保护局(German Federal Agency for Nature Conservation, BFN)认为, 既然基因编辑是一种操纵基因组以产生有针对性的修饰的策略, 不管自然发生的基因如何改变, 都面临未知的风险, 必须按照与转基因技术相同的规定进行处理。

可以说, 基因编辑作物在技术操作过程中是否涉及外源基因, 成为各国制定相关监管政策时关注的重点。值得注意的是, 虽然基因编辑技术

与转基因技术都可以用于快速高效的作物性状改良, 但转基因技术是利用DNA重组等技术, 通过引入特定的外源基因, 使作物产生可预期的、定向的遗传改变, 在操作过程中, 难以避免外源DNA的引入和整合(McKinsey Global Institute 2020; 寿惠霞等2017); 而基因编辑技术依赖于内源DNA自身的损伤修复机制, 是对作物自身基因组进行改造, 操作过程可以在完全无外源DNA参与的情况下完成, 最终作物性状的改变可等同于有选择性的、快速的自然进化或利用传统的诱变育种所产生的突变(刘耀光等2019)。因此, 无论在安全性评估还是监管政策方面, 都应考虑二者的区别。

同时, 开发操作全程都无DNA参与的“DNA-free”基因编辑技术, 避免“外源基因”困扰, 对于推动基因编辑作物监管及产品商业化利用具有重要意义(王福军等2019)。例如, 基于CRISPR/Cas9技术开发的单碱基编辑器, 可用于目标基因位点A·T和C·G之间的相互转换(Gaudelli等2017), 整个过程不产生双链DNA断裂, 不涉及同源重组以及外源DNA模板的使用, 解决了SDN-2需要外源DNA模板的问题, 也为作物基因编辑全程DNA-free提供了技术支撑, 越来越多的应用于作物育种(Zhang等2020)。随着基因编辑技术的不断优化, 以及更多无DNA参与的基因编辑技术的开发和应用, 对基因编辑作物安全风险的识别、评估及其监管将会更加明晰。

2.3 关于基因编辑作物对健康和环境的影响

基因编辑作物对健康影响的讨论主要集中在食品安全方面, 涉及问题在于基因编辑作物开发的新型食品及饲料是否与传统食品或饲料一样安全。目前尚无基因编辑作物食品被监管机构披露存在安全问题的报道(Friedrichs等2019), 而有研究表明, 基因编辑技术在防止食物变质、减少食物浪费以及提高食品安全方面发挥作用, 例如, 利用基因编辑技术可以减少马铃薯在高温烘烤、油炸或烤制时块茎中丙烯酰胺的形成, 避免对健康产生不良影响(Waltz等2015)。

对环境影响的讨论主要有三个方面, 一是基因编辑作物的改良性状在自然环境下的稳定性和持久性, 以及由此带来的生态改变; 二是定制性状对生物多样性的影响, 包括人为进行定向的性状选择是否会导致相关的生物多样性消失, 部分抗生物胁迫性状是否导致昆虫、微生物等生物多样性的改变等; 三是育种“加速”带来的不确定性。法国生物技术科学委员会高级理事会(HCB)认为, 应当充分认识基因编辑技术在生态层面的影响, 考虑潜在的育种加速对生态系统的功能和动力学产生未知的正向或反向作用(Troadec等2019)。不过也有专家认为, 基因编辑技术的快速和广泛适用性不构成该技术特有的风险, 目前过高估计了该技术可能带来的意外影响(Friedrichs等2019)。

3 基因编辑作物的监管现状

目前, 不同国家(地区)的监管机构对基因编辑作物的管理政策各不相同, 对通过基因编辑技术研发的作物新品种是否属于转基因作物的认识和态度也尚未达成一致。

3.1 各国对基因编辑作物监管的态度

总体来看, 对基因编辑作物的监管大多还是基于各个国家(地区)转基因作物的监管框架, 主要包括基于产品(Product-triggered)和基于过程(Process-triggered)的监管模式, 两者的差异主要在于监管原则是针对最终产品的安全性, 还是针对改变/改善性状的遗传过程(常规方法、诱变、转基因、基因编辑等) (表3)。

目前, 基于产品监管的国家, 监管机构批准了更多的基因编辑产品, 其审批流程也更精简。例如, 加拿大对基因编辑技术产品的监管相对灵活, 主要对表现出新颖特性并可能带来新风险的农业生物技术产品(包括基因编辑技术产品)进行上市前安全评估, 而没有新颖特性的基因编辑产品则不进行评估。

基于过程监管的国家, 管理规定差异较大。例如, 澳大利亚和新西兰与欧盟基本一致, 都采取较为严格的监管原则, 但澳大利亚相对放松了对SDN-1基因编辑技术的管制。印度的管理与澳大利亚类似, 印度科技部生物技术司(Department of Biotechnology Ministry of Science & Technology, Government of India) 2020年发布的《基因组编辑

表3 部分国家对基因编辑作物的监管态度

Table 3 The regulatory attitude of different countries to gene edited crops

监管模式	国家/地区	概述
基于产品的监管	美国	由USDA、FDA和EPA共同管理; 对碱基缺失、单碱基替换等不予监管; 是获批基因编辑作物数量最多的国家
	加拿大	任何具有新颖性状的产品, 包括基因编辑作物, 都要进行上市前安全评估; 没有新颖性状的产品则无需评估
	阿根廷	制定了世界上第一个规范使用基因编辑技术开发作物的管理框架
	日本	由MAFF、MHLW、MOE和MEXT共同管理; 采取备案制, 对基因编辑作物和食品进行逐案评估, 并要求在政府注册
	俄罗斯	2019年新的联邦计划将基因编辑技术描述为与常规育种方法等效, 部分基因编辑作物免于2016年发布的转基因相关法律约束
基于过程的监管	欧盟	2018年将基因编辑开发的作物归为转基因生物, 纳入转基因管理框架, 拒绝监管豁免或修订指令
	英国	正式脱欧后可能会制定新法规, 目前还在欧盟管理框架下
	巴西	不具有外源基因的新育种技术不归为转基因, 每个产品均根据具体情况进行评估, 以确定产品是否可以从转基因监管框架中豁免
	印度	要求对基因编辑作物进行额外的安全性和功效测试, 进行分层监管批准程序
	澳大利亚	SDN-1技术列为常规管理, SDN-2和SDN-3技术纳入转基因管理
	新西兰	所有基因编辑技术都列为遗传修饰, 均受转基因管理

USDA: 美国农业部; FDA: 美国食品和药品管理局; EPA:美国环境署; MAFF: 日本农林水产省; MHLW: 日本厚生劳动省; MOE: 日本环境省; MEXT: 日本教育、文化、体育、科学和技术省。

生物: 风险评估的监管框架和指南》(草案), 对SDN-1的管理相对宽松, 但要求其他两类技术进行额外的检测和评估。同时, 该草案针对基因编辑的过程提出了分层的批准程序。巴西采用逐案方式(Case-by-Case)评估基因编辑作物是否包含“新遗传物质组合”, 本质上属于“基于过程的监管”, 但其安全性评估的重点更侧重产品特征。巴西由国家生物安全技术委员会(National Technical Biosafety Commission, CTNBio)负责评估新技术的生物安全以及对环境和人类/动物健康的影响, 在2018年发布的规范性决议中, 确定了受评估的新型育种技术(New Breeding Technologies, NBTs), 包括反向育种、寡核苷酸定点突变、RNAi干扰等, 并列出了不属于转基因产品的特征。

此外, 也有学者提出, 对于基因编辑作物的监管, 不应将上述两种监管模式两极分化, 应当基于科学判断进行取舍。例如, 部分欧洲机构提出基于性状的监管模式, 将评估和讨论的重点放在创新性状或特征的安全性和环境影响上, 可能会是介于“基于过程”与“基于产品”两种模式之间的一种参考(Sprink等2016)。经济合作与发展组织(OECD)也提出, 基因编辑技术的监管应该把握“基于事实和科学”的原则, 同时建议采取风险分层的方式(risk-tiering approaches), 具体问题具体分析(Friedrichs等2019)。

3.2 基因编辑作物的主要监管模式

北美国家和欧盟对基因编辑作物的管理存在比较明显的差异, 例如, 美国是通过对现有转基因技术相关法律法规进行修订和解释, 使基因编辑作物免于严格的转基因监管, 但欧盟则将基因编辑作物视同于转基因作物进行监管。此外, 其他一些国家也在探索更适合本国的监管方式, 例如阿根廷针对基因编辑技术等新型育种技术制定了专门的监管框架, 日本则通过出台相关指南引导基因编辑产品的商业化开发等。

3.2.1 美国: 典型的基于产品的监管

美国对于基因编辑作物的监管, 重点考虑的是产品相关特性的新颖性及最终产品的安全性, 评价和监管的对象是产品, 而不是所使用的技术。美国由农业部(United States Department of Agricul-

ture, USDA)、食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和环境保护局(Environmental Protection Agency, EPA)共同参与基因编辑产品安全性的评估和判定。USDA动植物卫生检验局(Animal and Plant Health Inspection Service, APHIS)负责进口、加工、州际转移、环境释放等过程中有害生物和杂草风险的监管, EPA对于利用生物技术开发的具有特定抗性的作物进行逐案评估; FDA负责相关食品、饲料的营养和安全咨询以及标识管理。

近年来, USDA、EPA、FDA收到的关于基因编辑产品法规的咨询越来越多。仅2011年7月~2018年5月间, USDA答复的法规咨询文件中, 就有24份声明其所咨询的基因编辑植物不包含具有安全隐患的成分, 申请免予监管。2017年, FDA开始征求公众对其监管政策的意见, 截至2020年3月, FDA尚未就其现行监管政策发布新的行业指导意见。2018年, 美国农业部声明其对基因编辑等NBTs所采取的监管态度, USDA明确了以下4种类型的遗传修饰植物不属于USDA的监管范畴: (1)碱基缺失; (2)单碱基替换; (3)从性亲和亲缘植物中引入序列; (4)仅在育种操作过程中引入外源片段, 操作结束后去除(McCammon和Mendelsohn 2019)。2019年, 美国总统签署了一项行政命令, 指示联邦机构应通过免除低风险产品的监管并建立明确监管要求的统一平台, 以简化农业生物技术产品的监管流程(https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/executive-order-modernizing-regulatory-framework-agricultural-biotechnology- products/)。

3.2.2 欧盟: 谨慎的基于过程的监管

欧盟历来对生物技术持谨慎态度, 其基本原则是, 无论哪类生物、哪种基因, 只要开发过程中涉及到重组DNA技术, 就应接受严格的安全性评价和监管。2018年7月, 欧洲法院作出司法裁决, 基因编辑植物应遵守转基因生物的监管程序。有学者认为, 欧盟的裁决可能会阻碍对基因编辑技术的投资, 并限制其在欧洲国家的现代化作物育种中的应用(Callaway等2018)。

近年来, 欧盟一些资助和监管机构也提出建议, 认为应在转基因的监管框架下, 针对目标性状而不是开发这些性状的技术来评估其安全性, 若监管机构确认基因编辑产品不包含来自外源DNA时, 应当将其排除在转基因产品的监管范围之外(表4) (Fears等2017)。

2020年3月, 欧洲科学院科学咨询委员会(European Academies Science Advisory Council, EASAC)发布报告, 对欧盟的基因编辑植物监管提出两点建议: 一是修改转基因生物的定义/豁免范围, 使欧盟能够利用好基因编辑技术带来的植物育种新机遇; 二是制定侧重性状特征而非过程的新的法律框架。

3.2.3 阿根廷: 对基因编辑技术监管框架的探索

2015年, 阿根廷通过针对NBTs的决议, 成为

表4 欧洲不同机构对基因编辑技术产品实行基于性状特征的监管方式的建议

Table 4 Suggestions for carrying out trait-based supervisions on gene edited products from different European institutions

机构	监管建议
EASAC	建议欧盟监管机构明确, 当基因编辑产品中不包含来自外源DNA时, 不属于转基因监管范围。 建议欧盟以具体的农业特性/产品监管为目标, 而不是管制其生产所使用的技术。如果新技术带来的基因变化与传统育种的产品相似或无法区分, 并且没有发现新的、基于产品的风险, 应被排除在转基因技术监管之外。 监管必须专注于特定领域的应用, 而不是将基因编辑技术本身加以规束。
EPSO	转基因生物的法律定义不适用于大多数新型植物育种技术, 这些技术与传统育种技术没有区别, 应当纳入立法豁免范围。
BBSRC	基于新性状(不管是否是引入的性状)的安全性和环境影响评估。 建议建立基于性状特征的监管体系, 将讨论重点放在创新性状或特征的安全性和环境影响上。

EASAC: 欧洲科学院科学咨询委员会; EPSO: 欧洲植物科学组织; BBSRC: 英国生物技术和生物科学研究理事会。

首个明确制定NBTs产品监管框架的国家。根据该决议, 对包括基因编辑作物在内的NBTs产品, 实施基于“逐案分析”的灵活的管理审批政策(Whelan和Lema 2015)。该决议包含三个要点: (1)所有涉及重组DNA技术的NBTs, 都被认为是转基因; (2)如果NBTs产品中没有新的遗传物质, 例如, 开发过程中不使用转基因技术, 或最终产品中将转入的基因去除, 则采用非转基因监管。这种在整个育种过程中对遗传变化、性状、辅助转基因育种等方面的基本信息进行逐项推定(line by line)的流程, 可同时应用于已经开发出来的真实产品和还在研究设计阶段的拟定产品; (3)如果NBT产品含有新的遗传物质, 例如, 在最终产品中保留了外源基因, 则按照转基因产品进行监管(图2)。阿根廷国家农业生物技术咨询委员会(National Advisory Commission on Agricultural Biotechnology, CONABIA)负责整个过程的评估与监管。研究人员可以在产品设计阶段就向CONABIA递交开发思路进行预评估, 待实际的产品创制完成后再确认其特性是否复合预期的设计, 从而保证产品开发过程在可预期的监管下(Lema 2019)。自2015年以来, 阿根廷农业产业部(MAGYP)已经收到来自公共机构、私人中小型企业、跨国公司等递交的18份有关NBT的动植物产品申请(Gatica-Arias 2020)。2019年, 阿根廷还制定了“用于通过NBT获得的动植物和微生物的事前咨询实例陈述表”, 进一步简化了CONABIA的审批流程。

3.2.4 日本: 为基因编辑作物商业化奠定基础

日本对基因编辑作物和食品实施的是注册制的逐案评估方式, 在政府注册的信息要求包括有关基因编辑技术和修饰基因的信息, 若该植物不含有外源DNA, 则无需进行安全或环境评估(Dennis 2019)。日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)和农林水产省(Ministry of Agriculture, Forestry, and Fisheries, MAFF)分别发布了基因编辑产品用于食品和食品添加剂, 以及饲料和饲料添加剂的操作指南, 要求基因编辑产品开发者在产品开发过程中严格遵照指南并考虑最终产品的商业化途径。此外, MAFF还发布了《基因编辑生物信息披露标准》(草案), 规定基因编辑

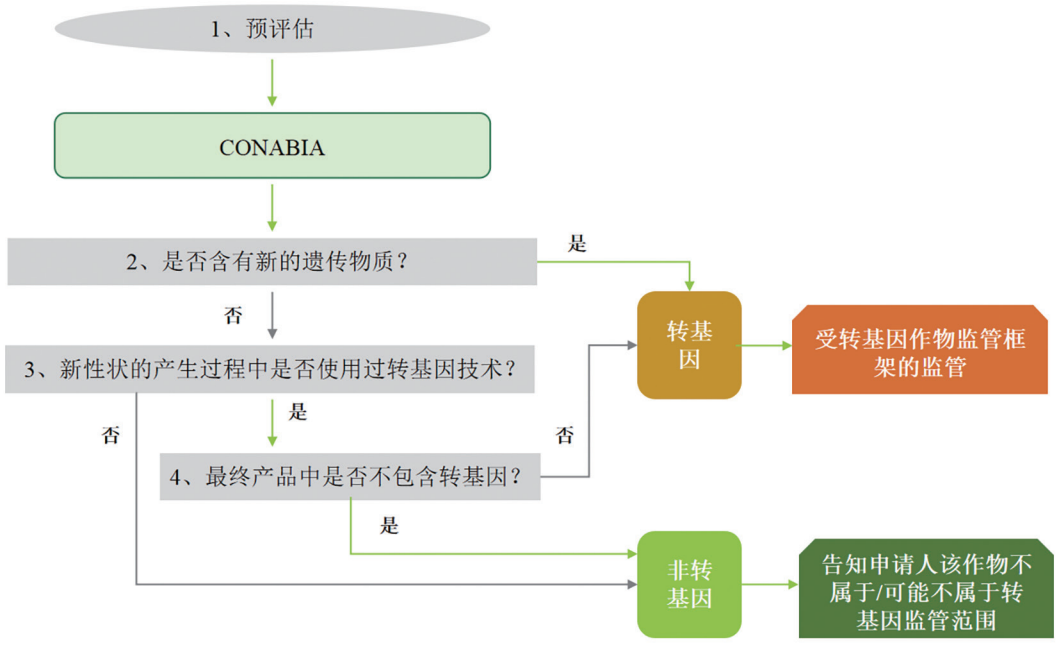


图2 阿根廷新型育种技术评估过程示意图

Fig.2 Schematic diagram of evaluation process of new breeding technologies in Argentina

生物的开发机构应提供不存在外源基因的信息证明、改良生物的物种分类、应用的基因编辑技术、修饰的基因及功能、其他性质的变化、对生物多样性不利影响的可能性等信息; 日本消费者厅(Consumer Affairs Agency, CAA)也发布意见指出, 不含外源DNA的基因编辑食品不受转基因食品标签的约束, 但鼓励制造商主动给基因编辑食品贴上标签。这些指南为日本基因编辑产品的商业化开发奠定了基础(表5)。

4 我国基因编辑作物的监管现状及相关思考

确保粮食产量稳定增长和品质提升是关系到我国国计民生的重要课题。基因编辑技术为开发产量高、抗性好、品质佳的作物新品种提供了新的途径。目前, 我国在作物基因编辑育种研发领域已处于国际领先行列, 应尽早思考和规划作物基因编辑技术及产品的安全管理, 促进其产业化应用, 切实保障国家的粮食安全和生物安全。

4.1 农业转基因生物方面的监管政策

我国在农业转基因技术的安全管理方面已经有比较完善的政策和制度。早在1996年, 农业部就颁发《农业生物基因工程安全管理实施办法》, 对1993年的《基因工程安全管理办法》中涉及农业生物基因工程安全管理的内容做了具体规定。2001年, 国务院颁布《农业转基因生物安全管理条例》(下称《条例》); 2002年, 农业部颁布《农业转基因生物安全评价管理办法》(下称《办法》) (后经三次修订)、《农业转基因生物进口安全管理办法》(后经二次修订)和《农业转基因生物标志管理办法》(2004年修订), 分别对农业转基因生物安全管理的安全评价、进口安全审批和标志管理制度做了更具体的规定(沈平等2017)。2010年, 农业部又颁布《转基因植物安全评价指南》(2017年修订), 从分子特征、遗传稳定性、环境安全、食用安全四个方面对转基因植物的安全性进行评估。其中, 《条例》第三条明确: “本条例所称农业转基因生物, 是指利用基因工程技术改变基因组构成, 用于农业生产或者农产品加工的动植物、微生物及其产品”; 《办法》的附则也界定了基因工程技术的概念。但是, 目前我国对基因编辑作物如何进行监管尚无明确规定, 亟待相关部门出台政策, 将基因编辑作物和转基因作物进行科学界定和区分, 正确引导基因编辑作物的研究与应用(焦悦等2018)。

4.2 科技界对基因编辑技术管理的讨论和建议

近年来, 我国科学家团体对基因编辑技术研究和应用的安全和管理非常关注, 开展了广泛的讨论。2016年专门召开了“基因编辑技术的研究与应用”为主题的香山科学会议。与会专家高度认同基因编辑技术极其重大的科研和实用价值, 也对基因编辑技术潜在的风险和伦理方面的争议进行了讨论, 呼吁在研究上要大胆, 坚持自主创新; 在

表5 日本基因编辑监管政策要点

Table 5 Key points of gene editing supervision policies in Japan

部门	监管主题	遵守转基因相关规定的基因编辑产品/生物体	不受转基因相关规定监管的基因编辑产品/生物体
MOE	生物多样性	宿主中导入或保留了外源基因和/或其拷贝	宿主中没有插入或残留外源基因和/或其拷贝
MHLW	食品和食品添加剂	外源基因和/或其拷贝留在宿主体内	没有外源基因或其片段残留 由识别特定碱基序列的酶裂解引起的一些碱基的缺失、替换和插入 由于人工限制性内切酶裂解位点修复失败而导致的一个或多个碱基的突变或插入
MAFF	饲料和饲料添加剂	外源基因和/或部分外源基因仍留在宿主体内	不包含外源基因和/或外来基因片段
	MAFF管辖产品的生物多样性	宿主中导入或保留了外源基因和/或其拷贝	宿主中没有插入或残留外源基因和/或其拷贝
CAA	食品标签	强制性“转基因”标签	鼓励自愿“基因编辑”标签

MOE: 日本环境省; MHLW: 日本厚生劳动省; MAFF: 日本农林水产省; CAA: 日本消费者厅。

推广上要慎重, 做到确保安全; 在管理上要严格, 坚持依法监管。2017年中国科学院召开“基因编辑”科学与技术前沿论坛。与会专家认为, 基因编辑技术研究应以国家长远发展和需求为基础, 以实际应用为导向, 在基因编辑的源头进行大量原创性的研究, 建立更高通量的平台及数据库, 并以转基因研究为借鉴, 保证基因编辑的安全性、有效性和精准性。同时, 一些科学家也通过媒体和发表论文, 对我国基因编辑植物(作物)的管理建言献策。例如, 曹晓风院士认为, 对通过基因编辑技术得到的作物新种, 应当有区别于转基因作物的管理标准(http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2020/5/440568.shtm)。刘耀光院士、朱健康院士等指出, 随着基因编辑工具的出现, 有必要重新考虑转基因生物当前的定义和相应的监管框架; 无转基因的植物应该采用与传统化学或辐射诱变培育的植物相同的方式进行处理, 不应受到特殊管理政策的约束(Mao等2019)。高彩霞研究员认为, 在运用新的育种技术时, 应考虑政府的监管和消费者的接受程度(Zhang等2018), 应当传播CRISPR等基因编辑技术的可靠信息, 获得公众的信任(Zhang等2020)。李家洋院士等提出了基因编辑作物的指导原则: (1)在研究和田间环节, 应防范基因编辑作物向外界逃逸的风险; (2)如果涉及DNA引入, 必须保证最终产品中没有外源DNA; (3)应准确记录目标基因靶位点的DNA序列变化信息; 如果通过同源重组的方式引入新的序列, 必须注明供体和受体之间的系统发生关系, 若通过同源重组引入远缘种的序列, 则需进行逐案分析; (4)确保产品的主要靶点没有发生预期之外的二次编辑事件, 并基于现有的参考基因组信息和全基因组重测序技术, 评价其脱靶效应和相关风险; (5)上述4点应在新品种登记资料中详细说明(Huang等2016)。

4.3 对我国基因编辑作物管理的思考与建议

基因编辑技术为实现精准、高效、省时、省力和安全的农业育种技术革命提供了新契机。把握当前我国作物基因编辑技术领域的优势, 建立基因编辑育种的法规、推动基因编辑新品种的审定与推广应用, 对于促进我国农业发展和提升农业科技创新力具有重大战略意义。在梳理国内外有关基因编辑作物的安全风险讨论和监管政策的基础上, 对我国基因编辑作物的管理思路和策略提出一些思考与建议, 以供参考。

4.3.1 密切关注新进展、新趋势, 明确监管原则和思路

基因编辑技术发展突飞猛进, 应密切关注和研判作物基因编辑技术与产品开发的新进展、新趋势, 相关监管原则和思路应体现新技术、新品种的特点, 并有助于提升我国在基因编辑相关科学前沿、重大应用及产业化等领域的国际竞争力。目前, “分类管理”的思路得到不少专家认同。例如, 可采取类似“备案制”, 按照有无引入外源基因划分, 没有外源基因引入的, 进行简化管理。同时, 参照以往转基因生物安全管理条例, 对插入较大片段外源基因的基因编辑作物进行监管。

4.3.2 加强安全风险评估, 完善监管政策和工具

准确评估基因编辑作物的安全风险, 是相关监管政策制定的关键。一方面, 应分析国内外现有的监管政策和管理制度, 查找和识别我国相关监管政策中的漏洞或空白, 考虑针对基因编辑技术的应用制定专门的法律法规, 防范基因编辑研究可能带来的生物安全风险, 构建适合我国国情的具有前瞻性和适应性的监管框架; 另一方面, 应加强安全评价相关方法和技术的研发, 开发针对基因编辑产品的更高通量、更快捷、更智能的检测新技术, 为国家生物技术安全监管监测提供有力的科技支撑。

4.3.3 厘清权责, 开展多部门协同管理

基因编辑作物的研发和应用涉及农业、食品、卫生、环境、检验检疫等多个部门。在明确监管原则和思路的基础上, 以科学为基础, 认识基因编辑技术与转基因技术的共性与个性, 区分技术监管和产品监管, 厘清监管部门的权责; 根据监管的现实需要, 建立多部门之间的联席会议制和协同管理机制, 健全生物技术监管体系。

4.3.4 充分发挥科学共同体的自治作用和科学传播作用

政府监管机构应与科学共同体协作, 通过制

定伦理准则、违反伦理原则的惩处措施等, 提高研究人员的自律意识。同时, 社会公众接受是基因编辑技术及产品顺利进入市场的基础。因此, 建议在加强政府监管的同时, 重视科学普及, 通过多种渠道和方法加大科普教育力度, 减少对新兴生物技术发展及相关产业经济的误导, 避免重蹈转基因的覆辙。鼓励科研人员参与科普工作, 组建专业的科普传播队伍, 建立促进公众理解与科学传播的平台, 主动营造客观理性的科学和文化氛围(刘晓等2018); 利用科学有序的舆论导向, 引导社会对基因编辑作物的认知与理解, 有力促进基因编辑作物研究和产业化应用的健康发展。

参考文献(References)

Ahmed S, Zhang Y, Abdullah M (2019). Current status, challenges, and future prospects of plant genome editing in China. Plant Biotechnol Rep, 13: 459–472

Callaway E (2018). CRISPR plants now subject to tough GM laws in European Union. Nature, 560: 16

El-Mounadi K, Morales-Floriano ML, Garcia-Ruiz H (2020). Principles, applications, and biosafety of plant genome editing using CRISPR-Cas9. Front Plant Sci, 11 (56): 1–16

Friedrichs S, Takasu Y, Kearns P, et al (2019). An overview of regulatory approaches to genome editing in agriculture. Biotechnol Res Innov, 3 (2): 208–220

Gatica-Arias A (2020). The regulatory current status of plant breeding technologies in some Latin American and the Caribbean countries. Plant Cell Tiss Org Cult, 141: 229–242

Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al (2017). Programmable base editing of A.T to G.C in genomic DNA without DNA cleavage. Nature, 551 (7681): 464–471

He XD, Chen QQ, Zhan JT (2018). The safety policies for the organism from genome editing technology in US and Europe and the implication for China. Forum Sci Technol China, (8): 183–188 (in Chinese with English abstract) [何晓丹, 陈琦琦, 展进涛(2018). 欧美等国基因组编辑生物安全管理政策及对中国的启示. 中国科技论坛, (8): 183–188

Huang SW, Weigel D, Beachy RN, et al (2016). A proposed regulatory framework for genome-edited crops. Nat Genet, 48 (2): 109–111

Huo JY, Li J, Jing YF, et al (2019). Progress on the application of CRISPR/Cas9 system in the functional study of plant genes. Plant Physiol J, 55 (3): 241–246 (in Chinese with English abstract) [霍晋彦, 李姣, 荆雅峰等(2019). CRISPR/Cas9系统在植物基因功能研究中的应用进展. 植物生理学报, 55 (3): 241–246]

Jiao Y, Wu G, Huang YH, et al (2018). Genome editing technology and its safety assessment management. J Agr Sci Technol, 20 (4): 12–19 (in Chinese with English abstract) [焦悦, 吴刚, 黄耀辉等(2018). 基因组编辑技术及其安全评价管, 中国农业科技导报, 20 (4): 12–19]

Lema MA (2019). Regulatory aspects of gene editing in Argentina. Transgenic Res, 28: 147–150

Liu X, Zeng Y, Wang LW, et al (2018). Innovative policy system to ensure the development of synthetic biology. Bull Chin Acad Sci, 11 (33): 1260–1268 (in Chinese with English abstract) [刘晓, 曾艳, 王力为等(2018). 创新政策体系保障合成生物学科技与产业发展. 中国科学院院刊, 11 (33): 1260–1268]

Liu YG, Li GS, Zhang YL, et al (2019). Current advances on CRISPR/Cas genome editing technologies in plants. J South China Agric Univ, 40 (5): 38–49 (in Chinese with English abstract) [刘耀光, 李构思, 张雅玲等(2019). CRISPR/Cas植物基因组编辑技术研究进展. 华南农业大学学报, 40 (5): 38–49]

Mao YF, Roman BJ, Liu YG, et al (2019). Gene editing in plants: progress and challenges. Natl Sci Rev, 6: 421–437

McCammon SL, Mendelsohn M (2019). Innovation and the regulation of products of agricultural biotechnology in the United States of America. Transgenic Res, 28 (Suppl 2): 183–186

Normile D (2019). Gene-edited foods are safe, Japanese panel concludes. https://www.sciencemag.org/news/2019/03/gene-edited-foods-are-safe-japanese-panel-concludes

Razzaq A, Saleem F, Kanwal M, et al (2019). Modern trends in plant genome editing: an inclusive review of the CRISPR/Cas9 toolbox. Int J Mol Sci, 20: 4045

Shen P, Zhang QY, Yang LT, et al (2017). The safety management of genome editing technology. Sci Agr Sin, 50 (8) : 1361–1369 (in Chinese with English abstract) [沈平, 章秋艳, 杨立桃等(2017). 基因组编辑技术及其安全管理. 中国农业科学, 50 (8): 1361–1369

Shou HX, Zhou L (2017). Genetic engineering and genome editing in plants. Plant Physiol J, 53 (8): 1341–1344 (in Chinese with English abstract) [寿惠霞, 周丽(2017). 植物转基因与基因组编辑. 植物生理学报, 53 (8): 1341–1344]

Sprink T, Eriksson D, Schiemann J, et al (2016). Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. Plant Cell Rep, 35: 1493–1506

Troadec MB, Pagès JC (2019). Where are we with unintended effects in genome editing applications from DNA to phenotype: focus on plant applications. Transgenic Res, 28: 125–133

USDA Animal and Plant Health Inspection Service (2017). Importation, Interstate Movement, and Environmental Release of Certain Genetically Engineered Organisms (Proposed rule). Federal Register, 82 (12): 7008–7039

Waltz E (2015). USDA approves next-generation GM potato. Nat Biotechnol, 33: 12–13

Waltz E (2018). With a free pass, CRISPR-edited plants reach market in record time. Nat Biotechnol, 36 (1): 6–7

Wang FJ, Zhao KJ (2018). Progress and challenge of crop genetic improvement via genome editing. Sci Agr Sin, 51 (1): 1–16 (in Chinese with English abstract) [王福军, 赵开军(2018). 基因组编辑技术应用于作物遗传改良的进展与挑战. 中国农业科学, 51 (1): 1–16]

Whelan AI, Lema MA (2015). Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. GM Crops Food, 6: 253–265

Wolt JD, Wang K, Yang B (2016). The regulatory status of genome-edited crops. Plant Biotechnol J, 14 (2): 510–518

Zhang Y, Massel K, Godwin ID (2018). Applications and potential of genome editing in crop improvement. Genome Biol, 19 (1): 210

Zhang Y, Pribil M, Palmgren M, et al (2020). A CRISPR way for accelerating improvement of food crops. Nature Food, 1: 200–205

Improve safety management and promote the development of technology and industry for gene edited crops

WANG Huiyuan[1], LIU Xiao[1], XUE Huai[2], ZHAO Jianfeng[2], XIONG Yan[1,*]

[1]*Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*

[2]*Academic Divisions, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China*

Abstract: Gene editing technologies represented by CRISPR have shown great application potential in the fields of crop research, genetic improvement and development, molecular breeding etc. Meanwhile, safety issues such as off-target effects, and possible health and environmental impacts have also been concerned. In this work, the possible safety risks of gene edited crops were discussed. The attitudes and mode of the world's major countries in the management of gene edited crops were also elaborated. Furthermore, thoughts on the supervision of gene edited crops in China were put forward to provide reference for the formulation of policies, by combining the current management regulations of genetically modified agricultural organisms in China with some discussions and suggestions of scientists on the management of gene edited crops.

Key words: gene edited crops; CRISPR; safety management; regulatory policy

Received 2020-03-17 Accepted 2020-09-10

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2020YFA0908601) and the Joint Project of NSFC-CAS (XK2019SMA002).

*Corresponding author (yxiong@sibs.ac.cn).