

News & Highlights

## 利用基因工程技术大规模消灭害虫

Chris Palmer

Senior Technology Writer

2022年3月,美国环境保护署(EPA)批准总部位于英国阿宾顿的生物技术公司Oxitec于2022年至2024年在加利福尼亚州和佛罗里达州投放约24亿只转基因蚊[1]。Oxitec蚊——该案例中为雄性埃及伊蚊——被改造为仅产出雄性后代,而非以血液为食且传播疾病的雌蚊(见图1)。投放大量转基因雄蚊的目的是减少蚊虫群体总数,从而抑制蚊媒疾病的传播。埃及伊蚊可能传播黄热病、登革热和寨卡病毒病等;其他疟蚊属分类下的蚊虫则传播疟疾这一古老的寄生原虫传染病。疟疾仍然是发展中国家面临的一线公共卫生问题,人们正在探索解决该问题的转基因方法。



图1. (a) 仅雌蚊会叮咬并传播疾病,图示为雌性埃及伊蚊;(b) 雄蚊因其浓密的触角而有别于雌蚊,图示为雄性埃及伊蚊。来源:美国疾病预防控制中心(公有领域)。

Oxitec的产品只是目前正在开发的多种转基因蚊虫防控工具之一,其中还包括采用争议性基因驱动技术的工具,与大部分转基因产品相似,上述工具均面临着公众舆论的口诛笔伐。但Oxitec技术似乎最有可能被广泛商用。“我认为Oxitec将成功抑制野生伊蚊种群。”Omar Akbari

表示,他是美国加州大学圣地亚哥分校的细胞与发育生物学教授,兼任两家总部位于加利福尼亚州圣地亚哥的生物技术公司Aragene和Synvect的联合创始人。这两家公司同样正在开发转基因昆虫技术。“他们是首家成功开发出以规模化、规范化方式抑制蚊虫的转基因技术的公司,并且该技术已获得批准。”

全球每年有近7亿人感染由蚊虫传播的疾病,并因此导致数百万人死亡,其中大部分为五岁及以下的儿童[2]。蚊媒疾病防控传统上依赖于相对昂贵的预防措施和治疗组合,包括杀虫剂、蚊帐、药物和疫苗接种(截至2021年,其中包括疟疾疫苗[3])。

“我们使用杀虫剂控制蚊虫的历史超过一个世纪,使用抗疟药物的历史超过两个世纪,而使用抗疟植物的历史则有好几个世纪。”美国马里兰州巴尔的摩市约翰·霍普金斯大学的分子微生物学和免疫学教授兼疟疾研究所副所长George Dimopoulos说,“不幸的是,尽管人们付出了巨大的努力,但现有策略均未能从最流行地区根除疟疾。”

Oxitec实验室培育的雄蚊经改造携带了一种对其雌性后代致命的导入基因(见图2)。该基因将导致显著过量产生某种蛋白质,这种蛋白质会干扰雌蚊细胞产生其他必要蛋白质以供正常发育的能力。当转基因雄蚊与野生雌蚊交配后,产出的后代中仅不叮咬人类的雄性后代可存活。此外,它们的雄性后代也会携带该基因,并将其遗传给半数后代。随着蚊虫代代繁衍,雌蚊将不断死去。如投放的转基因雄蚊达到一定数量,当地的埃及伊蚊种群终将灭绝。



图2. 为测试其技术抑制蚊媒疾病的效果，总部位于英国的Oxitec公司计划在佛罗里达和加利福尼亚投放多达24亿只转基因成年雄蚊。这些大规模繁殖的埃及伊蚊携带着对其雌性后代致命的导入基因（图示为可随时投放的转基因雄蚊）。来源：Oxitec（公有领域）。

Oxitec的科学家在实验室内繁殖数百万只蚊虫的同时使用四环素类抗生素使导入的雌性致死基因暂时失活。一旦雄性数量满足要求，公司就可将其投放至自然环境。美国环境保护署要求投放地点需远离任何可能的四环素源500 m以上，包括废水处理设施、商品水果种植区或商品牲畜生产区。为便于定期监测实验结果，每只转基因蚊都携带了荧光遗传标记，以便科学家们据此区分转基因蚊和野生蚊子。

加利福尼亚州的公共卫生官员将Oxitec的方法视为消灭埃及伊蚊及其传播的病毒性疾病的潜在手段。虽然加利福尼亚州尚未接到登革热的本地传播报告，但于2013年首次发现了埃及伊蚊——一种因全球变暖而传播的入侵物种；截至2022年2月，当地已有22个县发现其踪迹[4]。

佛罗里达州发现埃及伊蚊的时间更早，就在2020年，此地爆发了一场小规模登革热疫情[5]。在2021年的试点研究中，Oxitec于7个月内在佛罗里达群岛累计投放了近500万只转基因埃及伊蚊[6]。该公司从放生点附近的陷阱中收集了22 000多枚卵，以确认所有继承了致命基因的雌性均在成年前死亡。该研究还表明，这种投放的影响并不持久，致命基因仅会在野生种群中遗传三代，之后则无法被检测出来[6]。这一结果证实了Akbari所述的Oxitec方法的优点之一：“它具有自限性，而不是像野火一样四处蔓延并永远无法消除。就这一点而言，它非常安全。”

佛罗里达州的试点扩展目标是于2022年5月至7月之间进行分批投放，以进一步证明该公司技术能有效控制野生埃及伊蚊种群。该研究不会确定这种方法能否减少埃及伊蚊传播的病毒感染的数量。佛罗里达群岛目前暴发的疾病尚不足以支持这类评估；需在其他地方开展此类评估相关的临床研究，但将耗资不菲[7]。Oxitec尚未宣布加利福尼亚州试验的具体目标，这还需获得州政府审批。

Oxitec曾于2010年在马来西亚和开曼群岛中登革热

发病率高的地区进行野外试验，公司研究人员报告称野生埃及伊蚊种群数量显著减少[8]。该公司于2015年在巴西进行的一项测试显示该技术对埃及伊蚊的抑制率达到了95%[9]。Oxitec于2021年开始在巴西向公众出售其一款产品（见图3）[10]。巴西圣保罗的居民只要支付10~30美元[11]的月费，Oxitec就会将一盒转基因埃及伊蚊送货上门。人们可以向盒中加水，诱导盒内蚊卵孵化并长成雄蚊，它们均携带雌性致命基因。



图3. 2021年，巴西圣保罗州消费者只要支付10~30美元的月费，Oxitec就会将这款名为“只需加水”（Just Add Water）的蚊盒送达家门。当消费者向盒中注满水后，盒中的蚊卵就会孵化并成长为携带雌性致死基因的雄性埃及伊蚊。来源：Oxitec（公有领域）。

该技术在农业领域可能面临较低的应用门槛，并有望取得更可观的商业成功。Oxitec基于同样的雌性致命技术——包括四环素控制开关和荧光基因标记——来繁殖转基因昆虫，从而减轻主要作物病虫害产生的毁灭性影响，包括草地贪夜蛾（玉米）和小菜蛾（卷心菜、花椰菜、西兰花）。此类转基因昆虫的初步试点研究证明该技术能成功减少害虫数量，包括2021年在巴西对草地贪夜蛾开展的研究[12]和2017年在美国对小菜蛾[13]开展的研究。根据该公司网站信息，Oxitec还在研发转基因的大豆夜蛾（大豆）、地中海果蝇（250种水果、坚果和蔬菜）和牛蜱（几种家畜）。

虽然Dimopoulos赞同Akbari关于Oxitec技术安全高效的观点，但他认为这种种群抑制方法也有缺点，主要是持续大量饲养和投放昆虫产生的成本压力。“这就是为何该技术主要应用于能负担得起的国家。”他说，“长远来看，该方法不具有可持续性，因为一旦停止投放转基因蚊虫，该地区很快就会重新出现相同物种。”

与之相比，转基因昆虫替代策略（包括用不能传播疾病的转基因品种替代病原媒介昆虫）可能会更有效，但却不太具有商业可行性。Dimopoulos说：“这种替代策略难以盈利，因为该策略的害虫防控效果可持续数年。”

所谓的基因驱动技术为目前在研的大多数害虫防控替代策略提供了基础。该策略依靠基因剪切和粘贴工具，即

规律间隔成簇短回文重复序列 (CRISPR) [14]来改变、删除或添加特定基因,并将CRISPR机制应用于特定染色体。在之后的几代中,“驱动技术”在伙伴染色体上复制携带的导入基因,使每个配子均包含一对具有相匹配的导入基因的染色体,从而将所需的基因变化以极其偏高的比例传递(或驱动)给后代。但实际上,基因驱动方法在很大程度上仍停留在理论层面,这主要是因为人们担心对野生种群引入不可逆和不可控的基因变化可能产生负面影响。

科学家们研发的用于基因驱动的修饰基因包括:通过改变蚊子的微生物群落以抑制引起疟疾的寄生虫的基因[15];以及使雌性雄性化的基因——不能产卵,口器不能叮咬和传播疾病[16]。科学家们还在探索CRISPR修饰基因对基因驱动的影响,以管理农业害虫种群[17]。

基因驱动技术对种群的改造可持续数代,并将使携带病原的蚊虫数量逐渐减少,直至剩余蚊虫的数量无法维持疾病的传播。Dimopoulos表示:“如果基因驱动能在野外发挥作用,则仅需投放相对较少的蚊子即可满足需求。与Oxitec目前采用的方法相比,这种方式能显著降低成本。”

因为这项技术有可能产生意料之外的后果,所以仅在受控的实验室环境下方可研究基因驱动技术。“我们的目标是减少这些病媒对人类的危害。”Target Malaria的高级监管科学专员John Connolly表示。Target Malaria是由盖茨基金会资助的非营利组织,正在开发基于基因驱动的抗疟疾技术。“我们正尝试评估潜在的危害,并在实验室中通过实验测量发生这些危害的概率。我们希望在向监管机构申请投放许可前尽量确定该技术不会对人类健康或环境造成任何可预见的风险。”

有一种替代策略是繁殖并投放被沃尔巴克氏体感染的蚊子,该策略已取得明显进展。沃尔巴克氏体是一种常见于昆虫的细菌共生生物。大约60%的昆虫物种携带沃尔巴克氏体[18],但其未见于野外的埃及伊蚊种群[18]。虽然埃及伊蚊被沃尔巴克氏体感染后看似并未受损,但事实证明沃尔巴克氏体能阻断病毒在其体内的复制,从而显著降低了感染沃尔巴克氏体的蚊子将登革热等病毒传播给被叮咬者的风险[18]。

感染了沃尔巴克氏体的蚊虫会将共生体传给其后代,因此每隔数周投放一次即可形成抗病毒蚊群。这种方法已在多地取得成功,包括澳大利亚和巴西[19]。2021年在印度尼西亚开展的一项大型试验表明该方法能减少77%的登革热传播[20]。广州威佰昆生物科技有限公司每周会投放5000万只感染沃尔巴克氏体的白纹伊蚊,它们均为基因工程改造的不能叮咬的雄蚊,用于控制城市内外的登革

热感染发病率[21]。

除面临技术挑战外,研发转基因昆虫的公司还受到公众的高度关注。当Oxitec在佛罗里达州开展初步试点研究前,有170 000人签署了抵制野外试验的请愿书,其中列举了一系列担忧,包括担心该公司的转基因蚊虫可能将雌性致命基因传给人类[22]。Oxitec公司的转基因蚊虫项目也因人们担心其部署反而可能导致登革热进一步传播而招致批评,尽管已证明这种疑虑毫无根据[23]。

“我理解这种犹豫。”Akbari说,“人们不想成为试验品。而且登革热在佛罗里达很少见,所以人们会质疑这样做的必要性。”他表示人们对转基因生物普遍感到担忧,这也是需要考虑的问题。虽然Dimopoulos也表示能够理解,但他认为公众的担忧在一定程度上被误导了。“所有新事物都有些可怕,会受到质疑。”他说,“尽管我们也知道杀虫剂对人类和动物有害,但你若喷洒杀虫剂则无人在意。这是因为我们已熟知其存在并能从当地商店购买到它。”

Dimopoulos说,减轻公众恐惧的方法之一是为人们提供教育和培训,让他们参与该策略的部署。例如,澳大利亚墨尔本的莫纳什大学所有的一组非营利公司在巴西推动了一项基于沃尔巴克氏体的蚊虫防控计划(“世界蚊虫计划”),其中成功地运用了这种策略,包括播放有关转基因昆虫技术的电视广告以及雇佣社区成员帮助投放感染了沃尔巴克氏体的埃及伊蚊。

尽管遇到了来自公众的阻力,并且基于转基因的虫害防控方法依然具有技术局限性,包括昆虫或致病原可能对基因修饰形成抗性,但据Akbari所言,许多公司最终会取得成功:“这种需求过于庞大,没有任何一家公司能独自满足所有需求。每种昆虫都能形成相应的市场。例如,不同的作物病虫害会产生不同的市场,因为每种害虫生活的环境不同,所以造成的问题也有所差异。”

## References

- [1] Cannon G. US poised to release 2.4bn genetically modified male mosquitoes to battle deadly diseases [Internet]. London: The Guardian; 2022 Mar 26 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.theguardian.com/environment/2022/mar/26/us-release-genetically-modified-mosquitoes-diseases>.
- [2] Caraballo H, King K. Emergency department management of mosquito-borne illness: malaria, dengue, and West Nile virus. *Emerg Med Pract* 2014;16(5): 1-23.
- [3] WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Oct 6 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-whorecommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>.
- [4] Milius S. Genetically modified mosquitoes could be tested in California soon [Internet]. Washington, DC: Science News; 2022 Mar 9 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.sciencenews.org/article/genetically-modified-mosquito>.

- test-california-epa-oxitec.
- [5] DOH-Miami-Dade health officials confirm one case of dengue fever [Internet]. Miami: Florida Health Miami-Dade County; 2020 Sep 21 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://miamidade.floridahealth.gov/newsroom/2020/09/2020-09-22-DOH-Miami-Dade-Health-Officials-Confirm-One-Case-of-Dengue-Fever.html>.
  - [6] Stump S. Nearly 144 000 genetically modified mosquitoes to be released in Florida [Internet]. New York City: NBC Today; 2021 Apr 28 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.today.com/news/nearly-144-000-geneticallymodified-mosquitoes-be-released-florida-t216740>.
  - [7] Waltz E. Biotech firm announces results from first US trial of genetically modified mosquitoes. *Nature* 2022;604(7907):608–9.
  - [8] Harris AF, Nimmo D, McKemey AR, Kelly N, Scaife S, Donnelly CA, et al. Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol* 2011;29(11):1034–7.
  - [9] Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(7):e0003864.
  - [10] Conrow J. Oxitec launches home use of its GMO mosquito control in Brazil [Internet]. Ithaca: Alliance for Science; 2021 Nov 3 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://allianceforscience.cornell.edu/blog/2021/11/oxiteclauncheshome-use-of-its-gmo-mosquito-control-in-brazil/>.
  - [11] Barry-Jester AM. Rural California hatches plan for engineered mosquitoes to battle stealthy predator [Internet]. Sacramento: Capitol Public Radio; 2022 May 11 [cited 2022 Aug 14]. Available from: <https://www.cpradio.org/articles/2022/05/11/rural-california-hatches-plan-for-engineered-mosquitoesto-battle-stealthy-predator/>.
  - [12] Oxitec completes successful season of Friendly™ fall armyworm deployments on large, commercial-scale farms in two corn-growing regions in Brazil [Internet]. Abingdon: Oxitec; 2022 Jul 12 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.oxitec.com/en/news/oxitec-completes-successful-season-offriendly-fall-armyworm-deployments-brazil>.
  - [13] Stokstad E. Genetically engineered moths can knock down crop pests, but will they take off? [Internet]. Washington, DC: Science; 2020 Jan 30 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.science.org/content/article/geneticallyengineered-moths-can-knock-down-crop-pests-will-they-take>.
  - [14] Weiss P. CRISPR use in humans shows promise while experts weigh ethical concerns. *Engineering* 2020;6(7):719–22.
  - [15] Pike A, Dong Y, Dizaji NB, Gacita A, Mongodin EF, Dimopoulos G. Changes in the microbiota cause genetically modified *Anopheles* to spread in a population. *Science* 2017;357(6358):1396–9.
  - [16] Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranje N, Burt A, Beaghton AK, et al. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 2018;36(11):1062–6.
  - [17] Meccariello A, Krsticevic F, Colonna R, Del Corsano G, Fasulo B, Papathanos PA, et al. Engineered sex ratio distortion by X-shredding in the global agricultural pest *Ceratitis capitata*. *BMC Biol* 2021;19(1):78.
  - [18] Ong S. Wolbachia goes to work in the war on mosquitoes [Internet]. London: Nature; 2021 Oct 27 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02914-8>.
  - [19] Branswell H. Across several continents, infecting mosquitoes with bacteria results in dramatic drops in dengue illness, trials show [Internet]. Boston: Stat News; 2019 Nov 21 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.statnews.com/2019/11/21/infecting-mosquitoes-with-bacteria-dramatic-dropsdengue/>.
  - [20] Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari R, et al. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Engl J Med* 2021;384(23):2177–86.
  - [21] Fan Y. Millions of lab-grown mosquitoes are being released in Guangzhou [Internet]. Shanghai: Sixth Tone; 2021 Aug 25 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.sixthtone.com/news/1008338/Millions%20of%20Lab-Grown%20Mosquitoes%20Are%20Being%20Released%20in%20Guangzhou>.
  - [22] Glenza J. Zika virus: Floridians fear “Pandora’s box” of genetically altered mosquitoes [Internet]. London: The Guardian; 2016 Aug 14 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.theguardian.com/us-news/2016/aug/14/floridakeys-zika-virus-genetically-modified-mosquitoes>.
  - [23] Mole B. Study claimed a GMO trial went horrifically wrong. The study’s authors disagree [Internet]. New York City: Ars Technica; 2019 Oct 3 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://arstechnica.com/science/2019/10/study-claimed-a-gmo-trial-went-horribly-wrong-the-studys-authorsdisagree/>.